



METABOLISMO ENERGÉTICO EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: ESTUDIO LONGITUDINAL DURANTE EL EMBARAZO.

Rosa Elena Yañez García

Dipòsit Legal: T 1772-2014

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**METABOLISMO ENERGÉTICO EN MUJERES CON DIABETES
MELLITUS PREGESTACIONAL: Estudio longitudinal durante el
embarazo**

TESIS DOCTORAL
Rosa Elena Yáñez García

Director: Dr. Joan J Vendrell Ortega
Co-Directora: Dra. Ana Megia Colet

SEPTIEMBRE 2014



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



Departamento de Medicina y Cirugía

Joan J Vendrell Ortega, Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y Profesor titular de Medicina y Cirugía de la Universidad Rovira i Virgili.

Ana Megia Colet, Médico Adjunto del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y Profesora Asociada del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universidad Rovira i Virgili.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral: “METABOLISMO ENERGÉTICO EN MUJERES CON DIABETES MELLITUS PREGESTACIONAL: Estudio longitudinal durante el embarazo”, presentada por Rosa Elena Yáñez García, ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Nutrición y Metabolismo.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos en Tarragona a siete de julio de dos mil catorce.

Joan J Vendrell Ortega

Ana Megia Colet

Agradecimientos

A la AGAUR por la beca predoctoral FI desde febrero de 2010 a enero de 2013.
A Joan Vendrell y Ana Megia por la oportunidad de investigar en otras áreas.
Por el aprendizaje invaluable durante todos los jueves en la Unidad de Alto Riesgo Metabólico, a todo el equipo de ginecobstetras, comadronas y enfermeras.

A todas y cada una de las gestantes que participaron en alguna etapa del estudio o en la totalidad de éste.

A todas las distintas enfermeras que extrajeron las analíticas.

A Raimon Milà Villaroel por la asesoría estadística continua y la paciencia.

A mis padres por escuchar y “estar” para mí todo este tiempo.

Pero sobre todo a Omar, mi marido por su paciencia y por que sin su apoyo incondicional laboral, económico y emocional hubiera sido imposible realizarlo, y todas esas partes forman también este trabajo realizado.

A mi diabetes por ser hace 19 años un problema que se transformó en una motivación constante de aprendizaje y deseo de investigar.

A mi reciente motivación para finalizar este trabajo, mi embarazo y mi reciente bebé que trajeron esperanza, deseo y amor. Gracias.

*“Cuando cambias tu forma de ver las cosas,
las cosas que miras cambian”*

Dr. Wayne Dyer

ÍNDICE

A. INTRODUCCIÓN

1. Diabetes y Embarazo

1.1 Cambios metabólicos del embarazo normal.....	2
1.2 Definición de la DM en el embarazo.....	4
- Diabetes Mellitus tipo 1 y embarazo.....	4
- Diabetes Mellitus gestacional.....	6
1.3 Repercusiones fetales de la DM.....	6

2. Metabolismo Energético en la Gestación

2.1 Balance y Metabolismo Energético	9
2.2 Determinación de la tasa metabólica basal y oxidación de nutrientes.....	10
- En la gestación normal.....	11
- En la gestación asociada a Diabetes.....	14

3. Factores relacionados con el GEB

3.1 Antropometría materna.....	16
- En la gestación normal.....	16
- En la gestación asociada a diabetes.....	21
- Valoración de la antropometría materna.....	23
3.2 Ingesta Energética.....	25
3.3 Patrones dietéticos en la gestación y factores relacionados.....	26
- Valoración de la ingesta dietética.....	30
3.4 Actividad física.....	31

4. Valoración de la antropometría del neonato.....

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....

C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio	38
2. Pacientes, Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión.....	39
3. Protocolo de estudio.....	40
3.1 Seguimiento de la Gestación	41
4. Métodos	

4.1	Calorimetría Indirecta.....	41
4.2	Determinaciones Bioquímicas y ecuaciones derivadas.....	44
4.3	Instrumentos de valoración del consumo alimentario y actividad física.....	46
4.4	Valoración antropométrica de la madre.....	49
4.5	Valoración del crecimiento fetal.....	52
4.6	Valoración de la Adiposidad neonatal.....	52
5.	Análisis Estadístico.....	55
D. RESULTADOS		
1. <u>Análisis Descriptivo</u>		
1.1	Variables Epidemiológicas.....	58
1.2.	Parámetros del Gasto Energético Basal.....	59
1.3	Parámetros Antropométricos	
-	Parámetros Antropométricos Maternos.....	61
-	Parámetros antropométricos estimados por Ecografía obstétrica.....	63
-	Parámetros Antropométricos Neonatales.....	65
1.4.	Parámetros de Ingesta Dietética y Actividad Física referidos	
-	Cuestionario de Frecuencia de Alimentos.....	66
-	Calidad de la Dieta.....	73
-	Cuestionario de Actividad Física.....	73
1.5.	Parámetros bioquímicos.....	74
2. <u>Análisis Bivariado</u>		
2.1	Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos maternos.....	81
2.2	Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina	
-	2.2a En el grupo control.....	84
-	2.2b En el grupo DM1.....	84
2.3.	Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos neonatales..	85
2.4	Correlaciones entre parámetros antropométricos maternos y parámetros de antropometría neonatal.....	86
2.5.	Correlaciones entre parámetros de la ingesta dietética materna y parámetros	

antropométricos maternos.....	86
2.6 Correlaciones entre parámetros de ingesta dietética materna y parámetros antropométricos neonatales.....	87
2.7 Correlaciones entre parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina y parámetros antropométricos neonatales.....	87
3. Análisis Multivariante	
3.1 Factores implicados en la determinación del GEB en E1, E2 y E3.....	88
E. DISCUSION	
<u>Características de la población estudiada.....</u>	92
1. <u>Valoración del GEB y oxidación de nutrientes.....</u>	92
2. <u>Influencia de la antropometría materna, factores de secreción y sensibilidad a la insulina sobre el GEB y oxidación de nutrientes.....</u>	95
3. <u>Influencia del GEB y oxidación de nutrientes a lo largo de la gestación en la antropometría neonatal.....</u>	97
4. <u>Relación entre la antropometría materna, secreción y sensibilidad a la insulina durante la gestación y su influencia en la antropometría neonatal.....</u>	98
5. <u>Evaluación de los cambios en el consumo de nutrientes y de AF referidos a lo largo de la gestación entre ambos grupos.....</u>	100
<u>Limitaciones del Estudio.....</u>	104
RESUMEN DE RESULTADOS.....	105
F. CONCLUSIONES.....	107
G. BIBLIOGRAFÍA.....	109
ANEXO 1.....	126
ANEXO 2.....	128
ANEXO 3.....	132
ANEXO 4.....	133

Abreviaturas

- ADA: Asociación Americana de Diabetes
AF: Actividad Física
AEG: neonatos adecuados para su edad gestacional
BE: Balance Energético
BN: Balance Nitrogenado
Ca: calcio
CA: Circunferencia Abdominal
CFA: Cuestionario de frecuencia de alimentos
c-HDL: Colesterol de alta densidad "*High-density lipoprotein*"
c-LDL: Colesterol de baja densidad "*Low-density lipoprotein*"
CO₂: dióxido de carbono
CT: Colesterol Total
CTS: índice de distribución central de grasa "*Central to Total Skinfold ratio*"
DE: desviación estándar
DietMed: Dieta Mediterránea
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes Mellitus tipo 1
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2
DMG: DM gestacional
DPG: DM pregestacional
E1: primera evaluación
E2: segunda evaluación
E3: tercera evaluación
ET: energía total
Fe: hierro
GAF: Gasto por Actividad Física
GE: Gasto Energético
GEB: Gasto Metabólico Basal
GET: GE Total
GEG: Neonatos grandes para su Edad Gestacional

HbA1c: Hemoglobina glicada

HC: hidratos de carbono

I: yodo

Índice HOMA ó HOMA-IR: índice de Resistencia a la insulina

IDR: Ingesta Diaria Recomendada

IE: Ingesta Energética

IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1

IMC: Índice de Masa Corporal

IOM: Instituto Estadounidense de Medicina

IP: Índice ponderal

Kcal: kilocalorías

LF: Longitud Femoral

LIP: lípidos

MET: Equivalentes Metabólicos

MG: Masa Grasa

MLG: Masa Libre de Grasa

NUU: Nitrógeno Ureico Urinario

O₂: oxígeno

PcCA: percentil de circunferencia abdominal

PcCA/LF: Percentil de circunferencia abdominal entre longitud femoral

PN: percentil al nacimiento

PTH: paratirina

RA: recordatorio de alimentos

REY: Rosa Elena Yáñez

RI: Resistencia a la Insulina

RN: Recién nacido

RQ: cociente respiratorio ó cociente de oxígeno

sem: semanas

SENC: Sociedad Española de Nutrición Comunitaria

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad

PEG: Neonatos Pequeños para su Edad Gestacional

TAG: Tolerancia Anormal a la Glucosa

TGC: triglicéridos

TID: termogénesis inducida por la dieta

TMB: Tasa Metabólica Basal

TNG: Tolerancia Normal a la Glucosa

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa

VCO $_2$: volumen de dióxido de carbono

VO $_2$: volumen de O $_2$

A. INTRODUCCIÓN

1. Diabetes y Embarazo

La Diabetes Mellitus en sus diversas formas, es una de las situaciones que complica con mayor frecuencia la gestación, y repercute negativamente en la evolución de la misma. Para poder comprender lo que ocurre cuando la mujer con Diabetes previa se queda embarazada, así como el origen de la intolerancia a los hidratos de carbono (HC) durante la gestación en la mujer aparentemente sana, es necesario entender los cambios hormonales y metabólicos que acontecen durante la gestación.

1.1 Cambios metabólicos del embarazo normal

El embarazo en sí mismo es un período en el que ocurren numerosas adaptaciones anatómicas, fisiológicas y bioquímicas como respuesta a estímulos fisiológicos provenientes del feto y la placenta [1]. Estos cambios están íntimamente vinculados al mantenimiento de las necesidades nutricionales de la madre y del feto [2, 3].

Durante la primera mitad de la gestación se produce en la madre, una etapa claramente anabólica con aumento del tejido adiposo y las reservas maternas de glucógeno y lípidos [4], que serán utilizadas en la segunda mitad de la gestación, cuando se transcurre hacia una etapa predominantemente catabólica para poder responder a la demanda originada por el rápido crecimiento fetal [5]. En esta primera etapa, la secreción de insulina aumenta, si bien la sensibilidad a la insulina puede variar o no modificarse. Este aumento en la secreción de insulina es independiente de las variaciones en la composición corporal [4, 6] y como consecuencia, se produce un descenso de los niveles de glucosa en ayuno, que junto a un aumento en la producción eritrocitaria contribuyen a un descenso de la hemoglobina glicada (HbA1c) en el primer trimestre [7, 8].

Durante la segunda mitad de la gestación, se produce un aumento de la resistencia a la insulina (RI) en un 40-60% que se acompaña de un incremento

en la producción hepática de glucosa de aproximadamente un 30% y una reducción progresiva de la utilización de la misma. Este aumento en la RI va a inducir un incremento en la secreción de insulina por las células beta pancreáticas que oscila entre un 200 y 250% (hiperinsulinemia) [9], con el objetivo de mantener la euglicemia en la madre [4, 10]. Esta situación hace que la fuente principal de energía en la madre vire de los HC a los lípidos, este factor podría considerarse ventajoso para el feto ya que favorecería la disponibilidad de glucosa para este [11] [3].

Los cambios en la regulación normal de la glucosa durante el embarazo se producen gracias a la gran plasticidad en la función de las células beta que responden frente a la RI que se desarrolla a lo largo de éste [12]. La incapacidad de la insulina para suprimir la lipólisis contribuye a un aumento postprandial de los ácidos grasos libres y a un incremento de la producción de glucosa hepática lo cual contribuye a aumentar la RI [4, 13]. Otros factores que participan en la RI durante la gestación son la adiposidad materna, la producción de citoquinas y de hormonas de origen placentario como lactógeno, estrógenos y hormona de crecimiento placentarios así como el grado de RI presente antes de la gestación [12, 14].

Además, el descenso de los niveles de glucosa durante la gestación junto al incremento de la RI que se produce en la segunda mitad de la misma, provoca que durante los periodos de ayuno se produzca un aumento de la lipólisis [15], y de la producción hepática de glucosa [14]. Esta situación se acompaña de un aumento de los ácido grasos libres que es más marcado en el periodo postprandial [13, 16] y tienen como objetivo obtener glucosa y aminoácidos necesarios para el crecimiento del feto [4, 17].

En cuanto al metabolismo proteico, el incremento del aporte de proteínas es esencial para el crecimiento fetal. En general, durante el primer trimestre de la gestación se produce un aumento en la oxidación proteica que se manifiesta en una mayor retención de nitrógeno y una disminución significativa en las concentraciones basales de aminoácidos. La síntesis proteica aumenta en el segundo y tercer trimestre entre un 15% y un 25%, respectivamente [13].

1.2 Definición de la DM en el embarazo

La Diabetes Mellitus (DM) es la alteración metabólica que más frecuentemente complica el embarazo afectando el pronóstico de la madre y el de su futuro hijo. En España, aproximadamente un 1% de todas las mujeres embarazadas presenta DM antes de la gestación (DM pregestacional: DPG) y hasta un 14%, dependiendo de la estrategia diagnóstica empleada, presentará una DM gestacional en el transcurso del embarazo (DM gestacional: DMG) [18, 19].

La DPG se define como toda Diabetes diagnosticada antes del inicio del embarazo. Dentro de estas encontramos la DM tipo 1 (DM1), que es la más común de este grupo, la DM tipo 2 (DM2), la DM por defectos genéticos de la célula β y otros tipos de DM [18].

- **Diabetes Mellitus tipo 1 y embarazo**

La DM1 es una enfermedad multifactorial caracterizada por un déficit de insulina secundario a la destrucción de las células beta pancreáticas mediada por mecanismos autoinmunitarios [20]. El tratamiento se basa en la administración subcutánea de insulina con la finalidad de normalizar los niveles de glucosa y evitar complicaciones agudas y crónicas [20, 21].

Este ajuste es vital durante el periodo preconcepcional y la gestación, ya que la formación, el desarrollo y el crecimiento del feto van a depender en gran medida del estado nutricional y del metabolismo materno. Por este motivo el control metabólico se encuentra directamente relacionado con la aparición de complicaciones maternas y en su descendencia [7, 22], aumentado el riesgo de estas a mayor nivel de HbA1c [23]. La hiperglicemia en el periodo periconcepcional y las primeras semanas de gestación ha demostrado ser teratogénica y se la ha relacionado con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas [24]. En cambio los niveles glicémicos del tercer trimestre, tanto pre- como postpandriales, son los que parecen tener mayor fuerza en la predicción de parámetros de crecimiento fetal cuando se comparan con los de la gestación temprana [25-27]. Por este motivo, el objetivo que se

plantea antes y durante la gestación es obtener un control glicémico lo más próximo a la normalidad mediante un ajuste en la dieta, la actividad física y una terapia insulínica intensiva [27-29], para intentar evitar la aparición de complicaciones, tanto maternas como fetales [23].

Además del control metabólico, otros factores como el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de micro- o macroangiopatía y el IMC previo al embarazo, también se han asociado a una mayor morbi-mortalidad materna y perinatal [21, 25], por lo que deberán tenerse en cuenta en el curso del embarazo.

La gestación en las mujeres con DM1 supone un doble reto, por un lado optimizar el control glicémico al máximo, controlando la ingesta, la actividad física e intentando mimetizar la secreción pancreática mediante la administración de insulina, y por otro, conseguir una situación anabólica adecuada que se adapte a los subsecuentes cambios propios del embarazo normal, del que dependen el correcto desarrollo y crecimientos del feto. A pesar de no estar bien establecido el patrón de variación en los requerimientos de insulina a lo largo del embarazo en las mujeres con DM1, ya que existe una marcada variación individual, sabemos que se produce un aumento de los requerimientos de insulina a lo largo de ésta, que llega a su máximo a las 37 semanas (sem) de gestación [30]. Además se han observado diferencias en la evolución de la gestación en función de las dosis, tipo de insulina y método de administración utilizado [31].

Las mujeres con DM1 no sólo presentan diferencias en el metabolismo hidrocarbonado subyacentes que comprometen la gestación, sino que también se han observado diferencias en la estructura, desarrollo y función placentaria, que pueden tener consecuencias en el crecimiento fetal y en el curso de la gestación [32-34].

- **Diabetes Mellitus gestacional**

La DMG se define como aquella alteración en el metabolismo de los HC que es diagnosticada por primera vez durante el embarazo. La resistencia a la insulina que ocurre durante la segunda mitad de la gestación constituye una prueba de estrés para las células beta pancreáticas y cuando éstas no son capaces de compensar el aumento progresivo de requerimientos de insulina es cuando aparece la Diabetes gestacional [12]. La DMG representa el 90% de los casos de la DM que complican la gestación [25], y su incidencia se ha doblado en las últimas décadas de forma paralela al incremento de la obesidad [35]. El diagnóstico de DMG confiere mayor riesgo de complicaciones a lo largo de la gestación y a largo plazo. La prevalencia de hipertensión gestacional y preeclampsia así como la tasa de cesáreas se encuentra aumentado en este grupo de pacientes [36]. Además, la DMG identifica a un grupo de mujeres con un mayor riesgo de aparición de DM2, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en el futuro [4].

1.3 Repercusiones fetales de la DM

La repercusión de la Diabetes en el feto debe considerarse desde dos vertientes. Por un lado, como ya se ha comentado anteriormente, el control glicémico pregestacional y durante el primer trimestre se asocia a la aparición de malformaciones fetales [24], y por otro lado, a lo largo de toda la gestación, un control metabólico insuficiente se acompaña de un aumento de la morbilidad perinatal [26]. A pesar de que en los últimos años se han producido mejoras significativas en los métodos de control y tratamiento de la Diabetes, la prevalencia de malformaciones y complicaciones perinatales continúan siendo más elevada que en la población general. De hecho, la prevalencia de neonatos GEG en hijos de madres con DM1 es un 50% más alta que en mujeres con tolerancia normal a la glucosa (TNG), a pesar de presentar valores de control glicémico considerados adecuados (< 7% de HbA1c) y parece estar más relacionado con la glucosa plasmática materna del segundo y tercer trimestres de gestación [36-41].

El hipercrecimiento es una de las características fenotípicas de los hijos de madre con Diabetes. El crecimiento fetal depende del equilibrio entre la demanda de nutrientes por el feto y el suministro materno-placentario. Este último va a depender del flujo sanguíneo placentario, el tamaño de la placenta y la capacidad de transferencia de esta. Además, los cambios en la sensibilidad a insulina que se producen en la madre contribuyen a regular el soporte nutricional del feto habiéndose observado que el grado de sensibilidad a la insulina se relaciona con el crecimiento fetal [42, 43].

La glucosa es el sustrato que cruza la placenta con mayor facilidad, ya que lo hace mediante difusión facilitada, a diferencia de lo que ocurre con los aminoácidos y los lípidos que la cruzan con mayor dificultad. El paso neto de glucosa es altamente dependiente del gradiente de concentración materno-fetal, por lo que en situaciones de hiperglicemia, como en las gestaciones complicadas por DM se produce un incremento de la disponibilidad de glucosa por el feto, ya que la tasa de transporte a través de la placenta se encuentra incrementada [44]. La transferencia de aminoácidos se realiza mediante transporte activo, mientras que la de ácidos grasos libres es captada por los tejidos en vesículas mediante pinocitosis. La placenta tiene la capacidad de regular la transferencia de lípidos maternos a través de múltiples mecanismos y por lo tanto controlar la composición fetal de lípidos plasmáticos [13, 45, 46].

De acuerdo con la teoría de Pedersen posteriormente revisada por Freinkel, el paso exagerado de glucosa y otros sustratos nutricionales estimularía la secreción de insulina favoreciendo un crecimiento excesivo. El hiperinsulinismo fetal aparece de forma temprana ya en el segundo trimestre de gestación, estimulando el aumento del depósito graso y el hipercrecimiento en los casos complicados con Diabetes. Otros factores de crecimiento como la hormona de crecimiento placentaria, el IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1) y el TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) que pueden verse influenciados por el nivel de glicemia, también pueden verse implicados. Se trataría pues de una respuesta adaptativa, que permite una mayor eficiencia de transferencia de combustibles a través de la placenta para el crecimiento fetal [13, 47, 48].

En la fase final de la gestación, la hiperglicemia materna y el hiperinsulinismo fetal crean un ambiente metabólico que predispone a la hipoxia, acidosis y aumento de mortalidad. Tras el nacimiento, el hiperinsulinismo se asocia a la aparición de hipoglicemia neonatal. En modelos animales se ha observado que la hiperglicemia e hipercetonemia maternas se asocian a hipoxemia fetal, ya que el B-hydroxibutirato en grandes cantidades cruza la placenta, provocando una reducción significativa en el contenido de oxígeno sanguíneo fetal [49]. Como resultado de este ambiente metabólico alterado, las complicaciones más comunes de la Diabetes sobre el feto y el neonato son:

- Hipoglicemia secundaria al hiperinsulinismo fetal: es la complicación más frecuente en las 2 primeras horas de vida.
- Neonatos grandes para su edad gestacional (GEG) o macrosomía: como consecuencia de esta complicación son más frecuentes la asfixia perinatal y los traumatismos durante el parto [50, 51].
- Retraso de crecimiento intrauterino: puede aparecer en aquellas mujeres que presentan vasculopatía, hipertensión y/o flujo placentario disminuido.
- Inmadurez funcional: Al hiperinsulinismo fetal se le ha atribuido un efecto de retraso sobre la maduración morfológica y funcional de algunos órganos (pulmones, paratiroides, hígado, huesos) [52].
- Malformaciones congénitas: Son más frecuentes que en la población general [37, 53-56].

Diversos estudios clínicos y experimentales han mostrado que el hiperinsulinismo fetal va más allá del momento del parto [57], ya que se podría asociar a una reducción de la secreción de insulina durante la vida adulta [58] y predisponer a la obesidad, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado e incluso síndrome metabólico en el adulto [59-66]. Este efecto parece estar relacionado con las alteraciones en la composición corporal neonatal, en la cantidad y la distribución del compartimento graso y en los niveles de algunas hormonas implicadas. Por ejemplo, los niveles séricos de leptina son de 3 a 4 veces mayores en los hijos de madre con DMG comparados con los observados en hijos de madres con tolerancia normal a la glucosa, y podrían reflejar un aumento del tejido adiposo [67, 68]. Si bien este efecto se ha observado en los indios Pima y en hijos de madres con DMG y DM1 este

hallazgo no ha sido constante, y en algunos casos el efecto se perdía al ajustar por el IMC pregestacional [69, 70] [63]. Por otro lado, la hiperplasia de las células beta que se produce en el feto durante la gestación, parece ser que podría tener cierto efecto protector sobre el riesgo de padecer DM1 en el futuro con respecto a los hijos de padres con DM1 [71].

Todos los datos comentados hasta ahora, ponen en evidencia que el ambiente metabólico que acontece durante la gestación, pueden ser determinantes de diversos procesos con repercusiones tanto inmediatas como a largo plazo, tanto para la madre como para el neonato. El equilibrio energético tiene un papel primordial en este escenario, mereciendo un análisis más detallado.

2. Metabolismo Energético en la Gestación

Muchos estudios han brindado un sólido conocimiento sobre el metabolismo energético en adultos y en periodos específicos de la vida, como la infancia. Sin embargo durante el embarazo y la lactancia los estudios realizados son más escasos. Por este motivo, las bases científicas de las recomendaciones dietéticas concernientes a las mujeres embarazadas son más recientes que las disponibles para los adultos fuera del embarazo.

2.1 Balance y Metabolismo energético

El concepto de balance energético (BE) es fundamental para entender los requerimientos de la energía procedente de la dieta. El BE es el resultado de la diferencia entre la ingesta energética (IE) y el gasto energético (GE) corregido por los cambios en los depósitos de energía corporales [72]. El gasto energético total (GET) engloba distintos componentes: la tasa metabólica basal o gasto energético basal (GEB), la termogénesis inducida por la dieta (TID) y la energía consumida durante la actividad física (GAF). En condiciones normales y en mujeres no gestantes que se encuentran en situación de “balance energético”, el GET es la suma de estos 3 componentes. El GEB es el principal componente del GE y se expresa en kilocalorías (Kcal) en 24 horas [73]. El GEB se corresponde con el gasto energético de un individuo despierto, en

situación de reposo en decúbito supino, por la mañana en ayunas (10-12 h) y en condiciones ambientales confortables (temperatura, luz, ruido, etc.). En adultos sanos, el mayor predictor del GEB es la masa libre de grasa (MLG). Por el contrario, la masa grasa (MG) está pobremente relacionada con éste [74].

Otro concepto importante es el nivel de actividad física (AF), ya que este es el factor más importante que determina la diferencia entre el GET y el GEB. El ratio GET/GEB se utiliza para calcular los llamados equivalentes metabólicos (MET por sus siglas en inglés). Estos permiten clasificar las actividades por su intensidad y conocer así el GET [75]. El GAF se representa a menudo como la diferencia entre el GET y el GEB, más la TID. La TID se refiere al coste de energía de la digestión, absorción, transporte y almacenamiento de alimento, y es aproximadamente el 10% de la IE diaria [76, 77]. Debido a que el gasto de la TID suele ser muy pequeño y constante, se acepta que la diferencia entre el GET y GEB corresponde al GAF [75].

2.2 Determinación de la tasa metabólica basal y oxidación de nutrientes

La calorimetría indirecta respiratoria es el método más eficaz para monitorizar las respuestas metabólicas en distintos pacientes, calcular sus necesidades nutricionales y conocer el tipo de sustratos que utilizan [73]. Harris y Benedict usaron la calorimetría indirecta para desarrollar sus famosas ecuaciones de cálculo de requerimientos energéticos hace casi 100 años. El concepto de calorimetría indirecta se basa en el registro de la concentración y flujo de gases inspirados y gases expirados para poder determinar la cantidad de gas consumido o producido [78]. Se trata de una técnica no invasiva, reproducible y fiable, pero que a la vez exige una metodología estricta [73].

La calorimetría indirecta asume 3 principios: 1) que todo el oxígeno (O_2) liberado es usado en el metabolismo oxidativo, 2) que todo el dióxido de carbono (CO_2) espirado deriva de la completa oxidación de sustratos y, 3) que todo el nitrógeno que resulta de la oxidación proteica se elimina por la orina en forma de urea pudiendo ser medido [73]. La determinación del cálculo del GE por medio de la calorimetría indirecta requiere mediciones precisas de las

concentraciones y los volúmenes de O_2 consumido (VO_2) y de dióxido de carbono producido (VCO_2), que son convertidas a GE (Kcal/día) aplicando una ecuación [79]. Se define el estado metabólico de equilibrio como aquel intervalo de 5 minutos en el cual las variaciones en el VO_2 y el VCO_2 son inferiores al 10% y los cambios en el cociente respiratorio (RQ por sus siglas en inglés) son inferiores al 5% [73, 79]. El RQ, cociente de VCO_2 y VO_2 (VCO_2 / VO_2), determina la utilización del sustrato neto y es un indicador de control de calidad. En humanos, el RQ se mantiene dentro de un rango estrecho (0.67 a 1.2) y los valores fuera de este rango sugieren la presencia de errores técnicos en las mediciones. Para cada uno de los sustratos el RQ varía: las cetonas producen un RQ de 0.67, los lípidos de 0.7, las proteínas de 0.8 y los HC de 1.0 [78]. Un valor de RQ superior a la unidad indica una mayor síntesis grasa (lipogénesis 1.0 -1.2), que podría ser causado por un exceso de aporte de HC y un valor por debajo de 0,7 nos indicaría la presencia de lipólisis [73]. Por este motivo, generalmente se espera que un paciente con una IE mixta tenga un RQ alrededor de 0.85 [79]. El cálculo de las tasas de oxidación de glucosa, grasa y proteína asume condiciones normales y consideran como principio general que los procesos del metabolismo intermedio no tienen influencia sobre estos valores. Sin embargo, procesos como lipogénesis, gluconeogénesis, cetogénesis y formación de lactato podrían afectar estos cálculos y deberían ser considerados [80].

- **En la gestación normal**

El GEB suele incrementarse durante la gestación debido al aumento de la adipogénesis y la síntesis proteica en la madre y a la síntesis de nuevos tejidos en la formación del feto. Por este motivo, además de los 3 componentes clásicos del GET de los que ya hemos mencionado con anterioridad, durante la gestación habría que considerar también un cuarto componente, que sería el coste de la energía necesaria para las síntesis de nuevos tejidos fetales y aumentar las reservas grasas y proteicas en la madre [75]. (Ver figura 1)

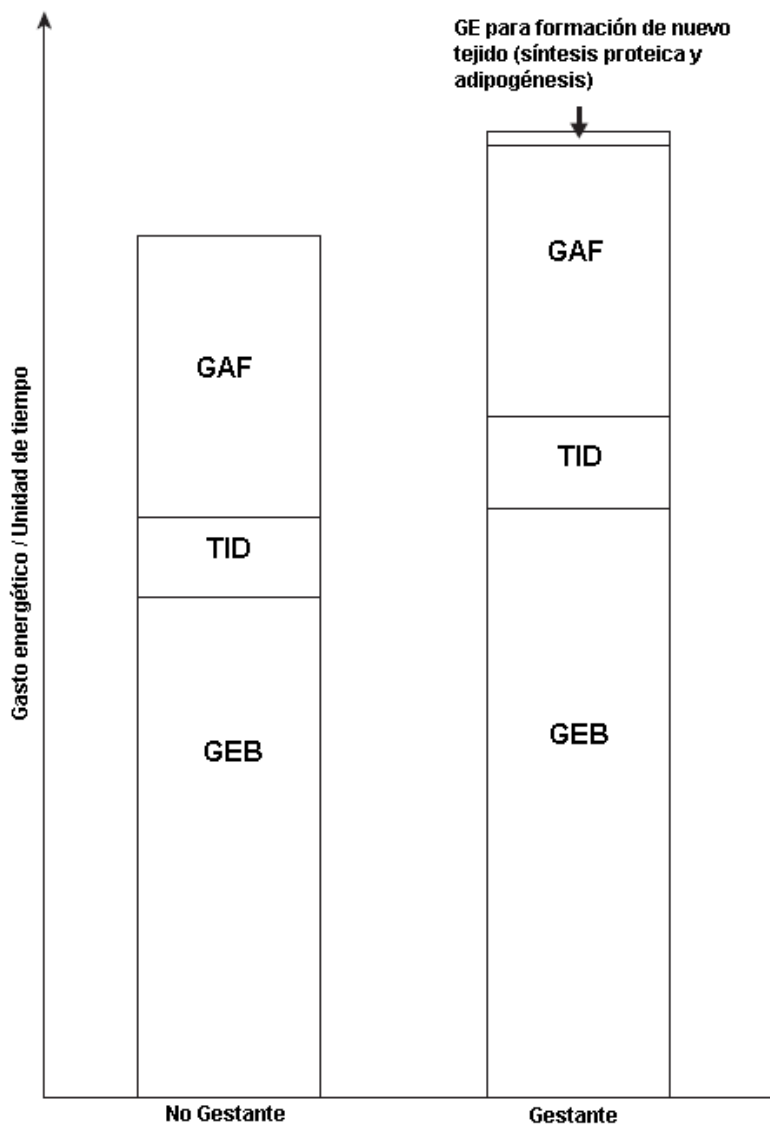


Figura 1. Proporción del GET dentro y fuera del embarazo. Adaptada de Elisabet Forsum, 2007.

Existe cierta controversia acerca de la importancia del GAF al final de la gestación. Algunos autores señalan que el embarazo se asocia con una ligera disminución del GAF durante la gestación comparado con el periodo post-parto (~13%) [74, 81-83], así como en el patrón de AF reportado por las gestantes [84, 85], sin embargo hay que señalar que existe una gran variabilidad individual.

El incremento del GEB durante la gestación es debido a la síntesis acelerada de tejidos (un 20% de la producción de proteína ocurre en el segundo trimestre y un 80% en el tercero) así como al incremento del trabajo cardiovascular,

respiratorio y renal [75, 82]. Se ha estimado que el incremento del GEB en gestantes sanas con una ganancia ponderal media a lo largo de la gestación de 12 kg es de unos 157 MJ (37.52 Kcal) [72, 86]. Esta cantidad se corresponde con un incremento neto total del GEB durante la gestación del 21% con respecto al periodo post-parto [87], siendo la distribución del coste de energía diferente en cada uno de los trimestres. El GEB aumenta aproximadamente un 4, un 10 y un 24% en el primer, segundo y tercer trimestres, respectivamente [72, 86], lo que corresponde a un incremento de los requerimientos energéticos insignificante en el primer trimestre, de unas 350 Kcal/día en el segundo trimestre y unas 500 Kcal/día en el tercero [72, 74].

En la valoración de estos cambios se debe tener en cuenta al grupo específico de población al que pertenecen las gestantes, ya que el GEB tiene una gran variabilidad entre individuos y entre poblaciones durante el embarazo [72, 87-89]. Unos de los factores determinantes del incremento del GEB son: el peso previo, la situación nutricional previa al inicio de la gestación y la ganancia ponderal durante éste. Se ha observado que a mayor peso pregestacional mayor GEB/24h [74]. Estas observaciones son muy patentes cuando se comparan los GEB de mujeres embarazadas en países en desarrollo con las de países desarrollados, en las que el peso previo a la gestación y la ganancia de peso a lo largo de ésta en el primer grupo son menores que en las mujeres del segundo. [83, 90] Sin embargo, este tipo de comportamiento también puede observarse entre mujeres de países desarrollados [86]. Löf y col en un estudio realizado en Suecia observaron que en más del 50% de las mujeres estudiadas (12 de 22) el GEB disminuyó en el primer trimestre y en algunas mujeres, esta disminución persistió hasta la segunda mitad de la gestación, confirmando que el estado nutricional de la madre era determinante de la variabilidad del GEB [86]. Sin embargo, estas diferencias en el GEB no parecen existir cuando el GEB se ajusta por el peso. Melzer y col. observaron que cuando el GEB se expresa como GEB ajustado por peso previo y peso durante la gestación, el incremento del GEB entre grupos de gestantes con normopeso y sobrepeso previo a la gestación era similar, por lo que sugirieron que en la variabilidad del GEB no sólo es importante el peso previo sino también el incremento de peso durante ésta [82].

Los cambios en la composición corporal durante la gestación también parecen jugar un papel. El porcentaje de MG se ha correlacionado significativamente con las variaciones del GEB durante la gestación [75, 86], sin embargo esta relación es controvertida. Se ha sugerido que el tejido adiposo durante la gestación sería metabólicamente más activo que fuera de ésta [76, 86], ya que algunos autores han observado una correlación más estrecha entre el GEB y la MG que con la MLG, a diferencia de lo que ocurre fuera de la gestación [76, 83], pero esto no ha sido confirmado por otros [74].

Hasta un cuarenta por ciento de la variabilidad del GEB en la gestación temprana se ha atribuido al porcentaje de MG materna pregestacional y a la ganancia de peso durante la gestación, a diferencia de lo que ocurre en la gestación tardía, en la que el peso fetal juega un papel importante. En este último periodo más del 60% de la variabilidad GEB es explicada por la ganancia de peso materno, el peso fetal y la tasa metabólica fetal [74]. Ahlsson F y col. añadieron que el 90% de la variabilidad del GEB no solo es debida al IMC pregestacional, sino también a la RI y a la producción de glucosa producidas en la madre [17].

Ya se ha comentado la importancia de la glucosa como uno de los nutrientes principales para el feto y la placenta, por este motivo no es de extrañar que a lo largo de la gestación normal se observe un incremento en la oxidación basal de HC, reflejado por un aumento del RQ. Estas observaciones concuerdan con la existencia de un aumento en la producción de glucosa [91]. Menos clara es la relación entre la oxidación de lípidos y el GEB. Si bien se ha evidenciado en algunos trabajos un aumento en la oxidación de lípidos y del metabolismo no oxidativo de HC a lo largo de la gestación [92, 93], otros no han podido comprobar este aumento [17].

- **En la gestación asociada a Diabetes**

Los estudios que evalúan el GEB en gestantes con Diabetes se han realizado exclusivamente en mujeres con DMG, siendo difícil establecer un único patrón debido a la variabilidad de los resultados obtenidos. Así, Hsu HW y col.

observaron que las pacientes con DMG presentaban un mayor GEB, pero cuando se ajustaba por peso y MLG en periodo pregestacional, esta relación se perdía sin objetivar diferencias en las tasas oxidativas de nutrientes comparadas con las controles [94]. Ndubueze C. Okereke y col. confirmaron estos resultados al estudiar el GEB durante la gestación en mujeres obesas con TNG y DMG, ya que éstas presentaban diferencias relacionadas con la composición corporal pero no por el grupo de pertenencia [92]. Por otra parte, Catalano y col. estudiaron a mujeres delgadas con TNG y con tolerancia anormal a la glucosa (TAG) a lo largo de la gestación. Al inicio de ésta, entre las 12 y 14 sem, las mujeres con TAG presentaron un GEB y una oxidación de HC mayor en comparación a las controles, incluso después de corregir por MLG. Al final de la gestación (34-36 sem) se continuaban observando valores mayores de GEB y en este caso una mayor oxidación de lípidos, con una menor oxidación de HC asociado a un descenso del cociente RQ. Estos datos se hallaban presentes tanto en el estado basal como cuando se evaluaron durante el clamp euglicémico, y son similares a los encontrados en las mujeres con obesidad mórbida [6].

En el caso de la DM1, existe poca información disponible del estudio del GEB en el embarazo. En situaciones de no gestación, se ha descrito que los pacientes con DM1 en situación de cetosis presentan un RQ menor en comparación con personas sanas lo que indicaría un mayor GEB y una mayor oxidación lipídica [95]. Esta situación revierte con la mejora del control glicémico [96-98]. Además en situaciones de déficit de insulina, se produce un catabolismo proteico que contribuye al aumento del GEB [99]. En un estudio en pacientes delgadas con DM1 a las que se les realizó un clamp euglicémico, se encontró que en condiciones basales la oxidación de HC era menor con respecto al grupo control. Durante la administración de insulina, esta situación se mantenía con una mayor oxidación de lípidos, con respecto al grupo control, por lo que los autores concluyeron que estas pacientes presentaban una inflexibilidad metabólica que podría traducirse en una RI secundaria a la administración de insulina [100].

En el periodo post abortivo Milton C. Foss y col. estudiaron la restauración de la homeostasis metabólica en mujeres embarazadas con DM1 tratadas con microinfusor de insulina, hallando una mayor producción hepática de glucosa en las mujeres con DM1 y una supresión inadecuada de ésta después de la ingestión de glucosa, al contrario de lo presentado en el grupo de mujeres sin DM [49]. Es evidente que se necesitan más estudios sobre el GEB en la gestación en mujeres con DM1, con el objetivo de mejorar la individualización en las prescripciones dietéticas.

3. Factores relacionados con el GEB

3.1 Antropometría materna

- En la gestación normal

En la gestación, el incremento del peso es uno de los cambios más evidentes que experimenta la mujer, ganando un promedio de 11 a 12 kgs en el curso de la misma. El 35% del peso ganado corresponde al feto, la placenta, las membranas y al líquido amniótico, al que se debe sumar entre 1 y 1,5 kg de hipertrofia uterina. Cuando añadimos el peso atribuible al aumento del volumen sanguíneo, llegamos a un incremento de unos 8,8 kg; el peso restante, se debe a un aumento del agua celular, depósito nuevo de proteínas y grasa en la madre, es decir, un incremento de las reservas maternas. Una buena parte del peso ganado en la gestación es debido a un aumento en la cantidad de agua, ya que acumula una media de 6,5 L. Este aumento en la cantidad de agua es responsable del descenso fisiológico de la osmolaridad plasmática [2].

Al inicio de la gestación se produce en la madre un aumento de las reservas de grasa que es independiente de la adiposidad materna previa. Durante este periodo, se ha observado una relación directa entre el aumento de peso y el aumento de las reservas de grasa [101]. Las mujeres con normopeso antes de la gestación ganan aproximadamente 3,8 kg (30% del peso total) de grasa durante la gestación, aunque este dato puede ser variable. La mayoría de esta grasa se acumula en el tejido subcutáneo distribuyéndose un 46% en la parte inferior del tronco, un 32% en la parte superior, un 16% en muslos, un 1% en

las pantorrillas, un 4% en los brazos y un 1% en los antebrazos aproximadamente. Este patrón es único para el embarazo y parece llegar a su máximo en la semana 30 de gestación. A partir de entonces, coincidiendo con el inicio de la etapa con mayor actividad lipolítica se produce una disminución de la grasa subcutánea [85] y un aumento del grosor de la grasa preperitoneal (visceral) [55, 102]. Este aumento del depósito graso tiene lugar predominantemente en el tejido adiposo materno (85%) y en menor medida en el feto (14%) [87].

El aumento del tejido adiposo subcutáneo en la primera etapa de gestación repercute en los cambios en la sensibilidad a la insulina que ocurren en el segundo y tercer trimestres de gestación [102-107]. La relación entre obesidad y resistencia a la insulina es bien conocida y recientemente ha ganado importancia la teoría que sugiere que diversos factores producidos por el tejido adiposo, pueden tener un papel importante en la aparición de la DMG [108]. Además, el incremento de la grasa visceral influye en el desarrollo de la RI hepática durante el embarazo, la acumulación de triglicéridos (TGC) hepáticos modula la acción de la insulina en el hígado durante la gestación [85]. Aunque se sabe que esta es una respuesta adaptativa, que permite mayor eficiencia de transferencia de combustibles a través de la placenta para el crecimiento fetal [107], la distribución y el tipo de grasa corporal es un factor crucial para predecir riesgo cardiovascular y metabólico, ya que la grasa visceral en la gestación se ha correlacionado significativamente con mayor tensión arterial sistólica, glicemia, hiperinsulinemia, RI, TGC y ratio de colesterol total/colesterol de alta densidad (c-HDL) [109]. Los factores determinantes de la distribución y el tipo de grasa corporal con los subsecuentes cambios en la acción de la insulina son múltiples y están siendo objeto de diversos estudios [85].

Es evidente entonces, que la composición del peso ganado varía de acuerdo al trimestre de gestación. La ganancia de peso es progresiva a lo largo de la gestación y expresada en una gráfica, adopta una curva lineal ascendente desde la semana 13 con tendencia a estabilizarse en las últimas 2 a 3 semanas del embarazo [110] (*Ver figura 2*).

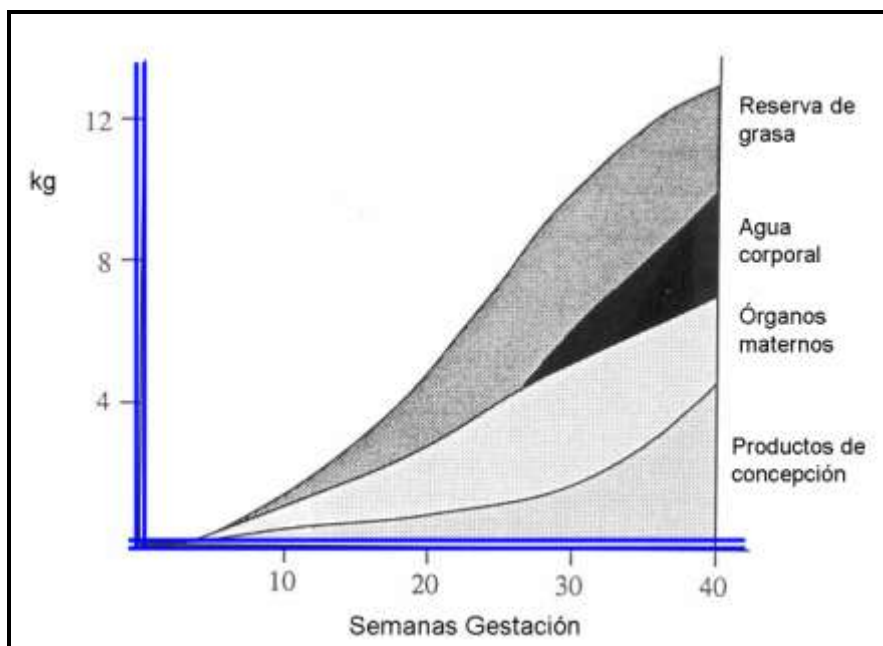


Figura 2. Los componentes de la gestación normal. Figura modificada de A. Somhorst, 1990 [111]

El IMC pregestacional como la ganancia de peso y grasa en la gestación son factores relacionados. Existen recomendaciones de ganancia de peso de acuerdo al IMC pregestacional, pero no de ganancia de grasa por trimestre de gestación [55]. En una revisión de estudios longitudinales en la gestación realizada por Nancy F Butte y col. describe tasas de ganancia de grasa en mujeres normales en el primer trimestre de gestación alrededor de 8 g/día, en el segundo trimestre de 26 g/día y en el tercer trimestre observó una gran variabilidad que iba desde -7 a 23 g/día [72].

El aumento del depósito graso es esencial para un curso óptimo de una gestación normal, sin embargo un exceso de grasa visceral, bien sea previa a la gestación o debido a un aumento excesivo de peso durante ésta, se ha relacionado con consecuencias adversas en el embarazo. En la madre, un incremento de peso por encima de las recomendaciones en el primer trimestre de gestación es un factor de riesgo de aparición de DMG, siendo esta asociación más fuerte en mujeres con sobrepeso y/o obesidad pregestacional [85, 103, 104]. El sobrepeso y la obesidad preconcepcional así como una ganancia de peso excesiva durante el embarazo están asociados a mayor riesgo de morbilidad durante ésta, con aparición de defectos en tubo neural y

otras malformaciones congénitas, parto prematuro, ruptura prematura de membranas, hipertensión, preeclampsia, cesárea y macrosomía fetal [72, 103, 112]. Además, una ganancia excesiva se asocia con un mayor porcentaje de MG materna a las 4 a 6 semanas post-parto [85, 113].

La ganancia de peso gestacional se asocia de forma directa con el peso del recién nacido. Se ha observado que por cada kg ganado durante la gestación, el peso del recién nacido aumenta entre 15,4 y 32,75 g [114-116] y algo similar ocurre por cada unidad de incremento en IMC pregestacional de la madre por encima de los valores normales [115, 116]. La ganancia de peso gestacional también se asocia de forma directa con el grado de adiposidad neonatal medido por la suma de pliegues, siendo esta asociación independiente del peso pregestacional, edad gestacional, hábito tabáquico e historia familiar de Diabetes [55]. De hecho, este indicador puede ser de utilidad como un marcador de resultados perinatales, tales como la clasificación somática de los recién nacidos. La prevalencia de niños pequeños para su edad gestacional (PEG) es mayor para los valores bajos de ganancia de peso de la madre, sucediendo lo mismo en los niños GEG con una mayor prevalencia en madres con alta de ganancia de peso durante la gestación [117].

Otro determinante importante en el crecimiento fetal, son los niveles de glucosa plasmática. Así, se sabe que en mujeres con sobrepeso e hijos macrosómicos, el incremento de los niveles de glicemia plasmática en ayunas en tercer trimestre con respecto al primero fue mayor [118]. Fredrik Ahlsson y col. observaron que la MG materna explica el 36% de la variación de la RI y que determina hasta un 62% de la variación de la producción de glucosa (figura 3). A su vez, esta producción de glucosa explica el 31% de la variación del peso fetal estimado a las 36 semanas de gestación. Estos datos sugieren que el IMC y la MG materna son responsables en gran medida del peso fetal, en parte favoreciendo el paso de glucosa y otros sustratos como los ácidos grasos libres a través de la placenta [17].

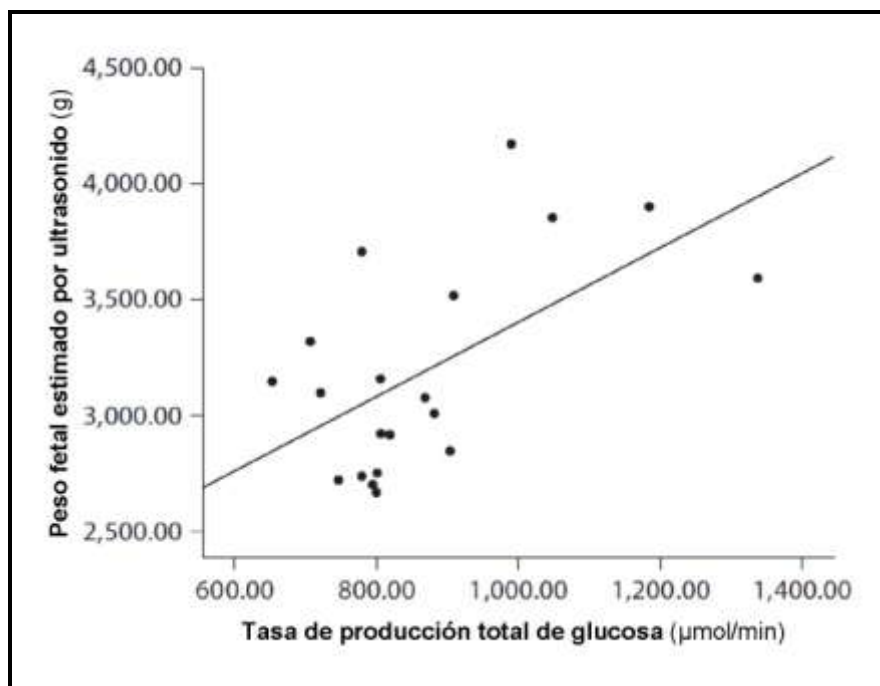


Figura 3. Correlación entre producción total de glucosa y peso fetal estimado. Figura modificada de Ahlsson F y col [17].

El incremento en MG durante la gestación presenta gran variabilidad interindividual, siendo mayor en pacientes obesas con respecto a las que presentan peso normal [81]. Dado que los cambios en la composición corporal materna se relacionan de forma contundente con cambios metabólicos que pueden suponer un mayor riesgo tanto para la propia salud de la madre como en la de su descendencia, limitar el incremento excesivo de grasa corporal en la gestación es un factor de riesgo modificable que representa grandes beneficios a corto y largo plazo [74]. En este sentido, el Instituto Estadounidense de Medicina (IOM) ha establecido unas recomendaciones de ganancia ponderal en las mujeres basadas en el IMC pregestacional. Las primeras recomendaciones se publicaron en 1990 siendo posteriormente modificadas en el año 2009 [55]. (Tabla 1)

Tabla 1. Recomendaciones de ganancia de peso en la gestación. *Tabla adaptada de Rasmussen KM, 2009 [55]*

IMC pregestacional	Ganancia de peso total (Rango en kgs)	Tasa de ganancia de peso en segundo y tercer trimestre (Rango en kgs / sem)
Bajo peso (<18.5 kg/m ²)	12.5 – 18	0.51 (0.44 – 0.58)
Peso normal (18.5-24.9 kg/m ²)	11.5 – 16	0.42 (0.35 – 0.50)
Sobrepeso (25.0-29.9 kg/m ²)	7 – 11.5	0.28 (0.23 – 0.33)
Obesidad (≥ 30.0 kg/m ²)	5 – 9	0.22 (0.17 – 0.27)

El objetivo de estas recomendaciones es proporcionar una orientación práctica sobre el peso adecuado a ganar durante la gestación, para evitar una acumulación excesiva de grasa por la madre y disminuir la morbilidad tanto obstétrica como perinatal [72]. Desafortunadamente, estas recomendaciones no siempre son seguidas por las mujeres gestantes [101]. Por este motivo es necesario profundizar en la relación de la antropometría materna y los cambios metabólicos que se suceden en la gestación, la influencia de la dieta y el ejercicio, y su repercusión en la evolución de la gestación [85].

- **En la gestación asociada a Diabetes**

La mayor parte de estudios longitudinales que evalúan los cambios de composición corporal de gestaciones complicadas por DM se han realizado en mujeres con DMG y en menor proporción en mujeres con DM1. El IMC pregestacional y el incremento de MG durante la gestación de las mujeres que desarrollan DMG y las mujeres con DM1 parece ser mayor en comparación con gestantes con TNG [119] [120]. Las mayores diferencias se observan entre las 6 y 8 sem de gestación y entre las 24 y 32 sem [121-124]. De hecho, el incremento de peso es un factor independiente asociado a un mayor riesgo de presentar DMG, especialmente en mujeres obesas. [123] [125] [126].

En mujeres con DMG, el IMC pregestacional también se ha relacionado con una mayor frecuencia de hipoglicemia neonatal [127]. Tanto en gestantes con DMG como con DM1 el incremento de peso excesivo se ha identificado como un factor de riesgo independiente de la presencia de DM para la aparición de

complicaciones en el neonato, excepto para la distocia de hombro [128]. De hecho, en las madres con DM1, tanto el IMC al final de la gestación como el incremento de peso materno durante esta se ha asociado con un hipercrecimiento fetal. Por cada kg de aumento de peso durante la gestación hay un aumento del 4% en el riesgo de tener un hijo GEG, independientemente del IMC pregestacional [103, 122, 129, 130]. Existe cierta controversia sobre la adecuación de las recomendaciones de ganancia de peso en la gestación mencionadas anteriormente en las mujeres con DM que tienen sobrepeso y obesidad, ya que se realizaron en base a la población normal [131]. Así, algunos autores sugieren que tal vez en el grupo de gestantes con DMG obesas un incremento inferior a 5 kg durante el embarazo podría ser adecuado [132].

El control metabólico de las mujeres con DM1 durante la gestación también se ve influido por la ganancia ponderal y se ha observado que los valores de HbA1c maternos se correlacionan con la ganancia de peso durante la gestación [133], por lo que aquellas mujeres con mayor incremento de peso, presentan peor control glicémico. Este efecto es más notable en las mujeres con un IMC mayor a 23 kg/m² [134]. En el caso de la macrosomía, Catalano y col. observaron que la relación entre la ganancia de peso materno y la macrosomía en neonatos de gestantes con DM1 y DMG se perdía en aquellas mujeres con peso pregestacional normal [135]. Por este motivo, llegar a la gestación con un control glicémico y un peso correctos, junto con una ganancia de peso adecuada durante la gestación se acompaña de un menor riesgo de complicaciones durante la gestación [122, 128].

A pesar de los estudios previos, sigue siendo necesario un conocimiento más detallado de los cambios en la composición corporal durante la gestación, para poder interpretar mejor su relación con los efectos metabólicos materno-fetales durante y tras el embarazo.

- Valoración de la antropometría materna

El cuerpo se puede dividir teóricamente en 2 compartimentos: MG y MLG. En general, el agua constituye aproximadamente 72% de la MLG en las mujeres no embarazadas, mientras que la MG se considera esencialmente libre de agua [136]. Como hemos visto hasta ahora, uno de los parámetros más utilizado para valorar la cantidad de tejido graso y los cambios que se producen en este durante la gestación son el peso corporal o en mejor medida el IMC. Si bien sabemos que el IMC no traduce directamente el porcentaje de grasa ni los kg de grasa corporal, ya que su valor tiene en cuenta la suma total en el contenido de agua corporal, depósitos de tejido graso y magro [137], se ha observado que tiene una buena correlación con el porcentaje de MG corporal, aunque para un mismo valor de IMC existen diferencias en el porcentaje de grasa en función de la actividad física, la etnia y la longitud de las extremidades. Sin embargo, durante la gestación este parámetro puede resultar muy útil, ya que el cambio en la ganancia de grasa durante el tercer trimestre es similar al de IMC [102].

Existen otros indicadores antropométricos sencillos y asequibles que pueden utilizarse en la gestación para evaluar el compartimento graso de forma más específica. La medición de las circunferencias del muslo y la pantorrilla son buenos marcadores de los cambios en la grasa corporal en el segundo y tercer trimestre de gestación. La medición de la grasa subcutánea mediante un plicómetro ha sido utilizada en muchos estudios de población para evaluar los cambios en MG durante la gestación [103, 137, 138] (Figura 4) y es una técnica segura y fiable en la gestación, que puede emplearse también en mujeres con sobrepeso y/o obesidad [139]. Su principal limitación es el coeficiente de variación en la medición interobservador [72, 103], que puede minimizarse cuando se realiza por un solo observador. Además se han desarrollado fórmulas mediante la combinación de varios pliegues (tricipital, subescapular y suprailíaco), que han sido validadas, y que permiten realizar una aproximación bastante fiable de la cantidad de masa grasa al final de la gestación [136].



Figura 4. Plicómetro mecánico Holtain para medir pliegues cutáneos. (Holtain LTD, Crymych, UK)

Otros métodos de estimación de MG y MLG más costosos desde el punto de vista técnico como económico son: el método de agua doblemente marcada o dilución de isótopos y la impedancia bioeléctrica [85]. La dilución de isótopos utiliza el óxido de deuterio en plasma y oxígeno-18 para determinar la MG total [140]. El análisis de impedancia bioeléctrica se basa en el principio de que el agua y electrolitos son los factores principales que afectan la conducción eléctrica en el cuerpo [141, 142]. Una de las limitaciones que presenta esta técnica en la gestación es que no pueden utilizarse las fórmulas validadas en población no gestante, ya que la cantidad de agua acumulada en la gestación y su distribución difieren, siendo mayor en el tronco en las mujeres embarazadas. Dado que además existe una gran variabilidad en la cantidad de agua retenida entre individuos hace difícil que se pueda desarrollar un modelo adecuado para su medición a lo largo de la gestación [85, 88, 136, 138, 143].

La ultrasonografía es un método seguro que también se ha utilizado para la medición de la grasa corporal en la gestación, que permite diferenciar entre el compartimento graso subcutáneo y visceral, a diferencia de la medición de pliegues subcutáneos y la impedanciometría bioeléctrica que solo lo estimaban de forma global. Este es un factor a tener en cuenta, ya que el comportamiento de los distintos tipos de depósito y el riesgo asociado con cada uno de ellos es diferente. La medición de la grasa intraabdominal mediante ultrasonografía en

el primer trimestre de gestación permite identificar aquellas pacientes con mayor riesgo de aparición de DMG y otras alteraciones metabólicas durante la gestación [109]. Esta técnica consiste en medir la distancia entre la pared abdominal y la aorta, pero sólo puede ser utilizada en el primer trimestre de gestación (grasa intraabdominal) [109]. La medición del cociente entre el grosor de tejido graso perihepático y del tejido subcutáneo como medida del contenido graso visceral ha demostrado ser reproducible a lo largo de los tres trimestres de la gestación y nos permite evaluar la acumulación de grasa en cada uno de los compartimentos [102, 109]. Dado que no sólo la cantidad de grasa acumulada durante la gestación, sino también la distribución de ésta es importante para el estudio de los requerimientos energéticos en la reproducción [85], conocer la evolución de estos cambios en el tejido graso a lo largo del embarazo en diferentes grupos de mujeres puede resultar útil como marcador de diferencias en el metabolismo energético de estas mujeres. Una de las limitaciones que presenta la ultrasonografía es la falta de estandarización y la variabilidad en la medición en función de la presión ejercida durante el estudio [144]. Sin embargo, la utilización de un cociente visceral subcutáneo y una localización bien definida podría disminuir esta variabilidad.

3.2 Ingesta Energética

La dieta durante la gestación debe proporcionar los nutrientes necesarios para cubrir las necesidades maternas y los requerimientos del feto para su adecuado crecimiento y desarrollo. Todo ello supone un aporte energético adicional que es más marcado en el segundo y tercer trimestre [74, 140, 145]. En los últimos años, se ha puesto de manifiesto mediante estudios epidemiológicos, clínicos y en animales de experimentación que la gestación es uno de los períodos más sensibles nutricionalmente del ciclo de vida, por lo que tanto excesos y carencias de determinados nutrientes en este período crítico, puede tener influencia a largo plazo en el fenotipo metabólico de la descendencia y condicionar el riesgo a padecer determinadas enfermedades en la vida adulta [146-159].

Las recomendaciones actuales sobre la distribución de nutrientes en la gestación normal no difieren de las recomendadas fuera del embarazo. Sin embargo sí que existe un aumento de las necesidades para algunas vitaminas y micronutrientes, como son la tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, vitamina B12, vitamina A, vitamina C, hierro, yodo, zinc, magnesio y selenio, lo que conlleva en muchos casos a la necesidad de su suplementación [146].

En la Diabetes, no existe un posicionamiento estricto sobre la dieta a utilizar durante la gestación. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda adaptar la proporción de HC, proteínas y lípidos a las preferencias alimentarias y circunstancias individuales de cada paciente. Además, reconocen que el estilo de dieta mediterránea, así como las dietas bajas en grasas y bajas en HC son efectivas en el manejo de la Diabetes [18, 160]. La terapia médica nutricional en las mujeres con DM1 juega un papel central en la consecución de un control glicémico adecuado, ya que además de un apropiado contenido calórico, debe contribuir a conseguir la normoglicemia postprandial y evitar la cetosis preprandial, así como adaptarse a los cambios propios del embarazo manteniendo un adecuado incremento de peso corporal [161-164].

La terapia médica nutricional es la base del tratamiento de las mujeres con DMG [164, 165] y se han propuesto dietas con alimentos de bajo índice glicémico y con una baja proporción de hidratos de carbono para conseguir mejores resultados obstétricos y control glicémico [91, 161, 162, 166, 167], sin embargo los resultados de dos ensayos clínicos no han podido demostrar esta superioridad [168] [169]. Aunque el incremento de peso adecuado durante la gestación en pacientes con DMG no está bien establecido, parece que en las mujeres obesas con DMG, la restricción calórica puede contribuir a la mejora del control glicémico y disminución de macrosomía fetal [170].

3.3 Patrones dietéticos en la gestación y factores relacionados

Los patrones dietéticos durante la gestación son muy variables y además se ha observado una discrepancia entre la ingesta energética referida por las gestantes con respecto a la ingesta calculada. Prentice AM y col. objetivaron

estas diferencias en una revisión de varios estudios que analizaron la IE en diferentes periodos de la gestación en mujeres embarazadas que refirieron un incremento en la ingesta de unas 74 Kcal/día frente al incremento calculado que era en promedio 210 Kcal por día [83]. Este es uno de los factores que se han postulado que podrían justificar las correlaciones contradictorias entre los valores del GEB y la IE en la gestación [171, 172], junto a cambios en la AF materna y un posible incremento en la eficiencia metabólica de la TMB, la TID y el GAF [14].

Según un meta-análisis publicado en 2012 en el que se englobaba estudios realizados en países desarrollados [173], la IE total y de fibra durante la gestación fueron consistentemente más bajas que las recomendadas, mientras que la ingesta de grasa total y grasas saturadas se situó por encima y la ingesta de HC y grasas poliinsaturadas se mantuvieron en el límite bajo de las recomendaciones [173]. Respecto al resto de componentes nutricionales en general, dentro del grupo de gestantes europeas destaca la baja ingesta de hierro durante la gestación [174]. En gestantes suecas se ha observado que las ingestas de folatos, vitamina D, selenio, hierro y fibra se encontraban por debajo de los niveles de ingesta diaria recomendada (IDR) y por lo tanto eran insuficientes [175] y algo similar ocurrió en un estudio realizado en Polonia, en el que las ingestas fueron insuficientes en hierro, cobre, zinc y calcio [176]. También se han observado que la ingesta de folatos y vitamina D en el periodo preconcepcional suelen ser bajas [177].

En estudios realizados en la población española, la IE a lo largo de la gestación revela que un gran porcentaje de gestantes supera las recomendaciones de ingesta de proteínas, grasa saturada, grasa monoinsaturada [178], colesterol y sodio, mientras que es insuficiente el consumo de hierro (Fe) (71,3%), Calcio (Ca) (68,5%), yodo (I) (42,6%), vitamina D (92,6%), vitamina E (92,6%), folatos (61,1%) y piridoxina (40,7%) [178, 179]. Es llamativo, que la ingesta de folatos en la población española sea la más baja de las observadas entre las poblaciones europeas estudiadas [180].

No se ha podido establecer una relación clara entre el peso pregestacional y la IE referida durante la gestación. Si bien Ostachowska-Gasior A y col, no encontraron diferencias en la ingesta entre pacientes que tenían un peso pregestacional normal y aquellas con distintos grados de obesidad [181], otros han observado que las ingestas referidas de fibra, hierro, folatos y energía total se relacionaba inversamente con el IMC pregestacional, sugiriendo que las mujeres con mayor IMC pregestacional tendían a infrareportar su IE [182].

Tampoco está clara la relación entre la IE y la cantidad de macronutrientes de la dieta y la DMG. Catalano y col. no encontraron diferencias significativas en la IE y de macronutrientes entre mujeres con TNG y con DMG [6], sin embargo otros estudios mostraron que las mujeres con DMG referían una mayor ingesta de lácteos, cereales, vegetales y carnes que las mujeres con TNG en la gestación tardía. Esto se correspondía con una mayor ingesta de cereales, vegetales y carne con el consiguiente mayor consumo de fibra, proteínas, lípidos totales, vitaminas A, D, folatos y hierro, y una menor ingesta de azúcares y ácidos grasos saturados [183-185].

El patrón de ingesta de las gestantes con DM1 parece ser similar al observado en las mujeres con DMG: una mayor ingesta proteica y una menor ingesta total de azúcares, pero con una mayor ingesta de algunos micronutrientes (selenio, zinc, magnesio, manganeso, riboflavina, tiamina, niacina y folatos) [186].

La composición de macronutrientes de la dieta también se ha relacionado con el peso y la antropometría del recién nacido (RN) con resultados diversos. En relación al aporte de proteínas parece existir una relación entre estas y el peso del recién nacido. Un estudio danés observó que la ingesta de leche estaba positivamente asociada con el peso del recién nacido, y que esta asociación era a expensas del aporte proteico de la dieta y no de la cantidad de grasa de la leche [187], mientras que otro mostró que una mayor ingesta de proteína materna en la gestación se asociaba con mayor porcentaje de MG en sus neonatos [188]. La influencia del aporte de HC en el peso del RN es menos clara. Si bien un alto consumo de HC en etapas tempranas de la gestación se ha asociado a un menor tamaño de placenta y menor peso al nacer [152], por

otro lado dietas con HC de un alto índice glicémico se han asociado con neonatos GEG [189]. Estas diferencias podrían deberse al efecto que los distintos tipos de HC, con alto o bajo índice glicémico tienen sobre la secreción de insulina. En modelos animales se ha demostrado que la cantidad y la distribución de los nutrientes de la dieta en la gestación, puede modificar la ganancia de peso y adiposidad materna y repercute en el crecimiento fetal y el desarrollo de órganos fetales [190].

No solo la cantidad de nutrientes en la dieta, sino la calidad de éstos es un factor de vital importancia que ha emergido con fuerza en las últimas décadas. El patrón de dieta mediterránea (DietMed) se ha definido como un tipo de dieta saludable y cardioprotectora [191, 192], que se caracteriza por un elevado consumo de legumbres, frutas y vegetales, granos y aceite de oliva, un consumo moderado de vino y lácteos y un bajo consumo de carnes rojas y derivados, nata y dulces. Fuera de la gestación, la adherencia a una dieta saludable se ha relacionado inversamente con una mayor prevalencia de síndrome metabólico [193-197] y de Diabetes tipo 2 [198]. El seguimiento de una dieta saludable también parece repercutir en la evolución de la gestación. Las mujeres que antes de la gestación presentaban una menor adherencia a un patrón de dieta saludable presentan un mayor riesgo de DMG [199], algo similar se observó cuando se evaluaron las características de la dieta al inicio de la gestación, aquellas que se encontraban más alejadas de la DietMed presentaban mayor riesgo de DMG [199], niveles de insulina más elevados en sangre de cordón del neonato [200], así como menor crecimiento fetal y neonatal [201].

Durante el embarazo, no se ha estudiado la adherencia a un patrón dietético entre las mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1, pero fuera de la gestación se ha observado que las dietas bajas en fibras y en grasas poliinsaturadas y ricas en colesterol se han asociado con una mayor disfunción endotelial [202].

- Valoración de la ingesta dietética

Se ha determinado factores que se relacionan con una menor cantidad de Ingesta dietética referida en las distintas encuestas dietéticas como: ser mujer, tener un IMC elevado y tener mayor adiposidad [203, 204]. Las gestantes también son un grupo con una tendencia clara a infra reportar la IE, como ya se puso de manifiesto en una revisión de la literatura de Prentice y col. en 1996. En 5 de los 7 estudios analizados, la IE reportada fue considerablemente menor que la IE esperada, y además este infra reporte de la ingesta se hacía más patente a medida que avanzaba la gestación [83, 85, 182, 205]. En este trabajo no quedó definido si esta discrepancia era debida a un problema de falta de motivación en la recogida de los datos por parte de las gestantes o si realmente existía una menor ingesta, atribuida a una peor tolerancia digestiva conforme avanza la gestación [83].

Independientemente del método de evaluación utilizado y la etapa de la gestación en la que se realiza la valoración, el embarazo se asocia comúnmente con un 20% menos de IE referida que afecta a todos los grupos de alimentos [177]. Para validar la estimación de la IE total referida se ha establecido una relación entre la determinación del GEB y la IE referida, Goldberg creó una técnica en la cual comparó la IE total referida con el GEB determinado mediante un ratio [206], esta técnica se basa en el principio de que la IE es igual al GEB de tal forma que a mayor valor del ratio entre GEB e IE referida mayor fiabilidad de la IE referida y viceversa, a valores más bajos menor fiabilidad [204, 207].

La forma óptima de evaluar la dieta en la gestación es mediante estudios longitudinales en varias ocasiones a lo largo de esta los cuales deberían incluir los periodos pre y post gestacional. De esta forma se podría determinar si los patrones de ingesta materna cambian con el tiempo y si existe algún impacto en la salud materna e infantil [173]. Para ello se recomienda elegir instrumentos validados (traducidos y adaptados a la población específica), utilizar más de un instrumento con la finalidad de comprobar que existe una buena correlación

con los datos referidos entre ambos instrumentos, y tener en cuenta el sesgo de error reportado en los diferentes estudios [208].

3.4 Actividad física (AF)

La AF como ya se ha indicado anteriormente es uno de los componentes que condicionan el GEB. El GAF puede determinarse de forma indirecta mediante la valoración de patrones de AF y así evaluar su relación con las adaptaciones metabólicas propias del embarazo. Al igual que los cuestionarios dietéticos, los patrones de AF recogidos a través de cuestionarios [81] o entrevistas [209-211] tienen una fiabilidad y validez limitadas debido entre otros factores a registros incompletos o erróneos y a estimación incorrecta de la intensidad o duración de la actividad. Además, a pesar de la AF referida provee información en cuanto al tipo de actividades realizadas, resulta difícil realizar una estimación del gasto energético a partir de ellas [74]. La utilización de un cuestionario de AF validado (adaptado y traducido a la población específica) podría aumentar la fiabilidad y la precisión de los datos recogidos. La importancia de la evaluación de la AF radica en que la AF representa un factor ambiental modificable potencial durante esta etapa.

Además, de forma similar a lo que ocurre fuera del embarazo[212], la AF se ha relacionado con la sensibilidad a la insulina en la gestación, factor importante a tener en cuenta en las gestaciones complicadas con Diabetes. En gestaciones normales se ha observado que la AF materna se relaciona con la secreción de insulina materna y con una mayor MLG en el neonato [213]. El patrón de AF en gestantes con DMG no ha mostrado diferencias significativas con respecto a las mujeres con TNG [6], pero no se conoce el patrón de actividad física ni la repercusión que esta tiene en las gestantes con DM1.

4. Valoración de la antropometría del neonato

La valoración del estado nutricional en el neonato se basa en dos tipos de métodos, unos basados en mediciones antropométricas y otros basados en la aplicación de técnicas diagnósticas. Entre los métodos basados en mediciones antropométricas se encuentran el peso, la longitud, el perímetro cefálico, los

pliegues cutáneos y las fórmulas matemáticas derivadas de la utilización de estos datos. El peso corporal, la longitud y la circunferencia cefálica son las medidas antropométricas más comúnmente utilizadas para valorar el estado nutricional neonatal [214, 215]. El peso se ha correlacionado positivamente con la cantidad de grasa corporal y explicaría hasta un 84% de las variaciones de la grasa corporal de los neonatos [216]. Sin embargo, el grado de adiposidad neonatal parece ser el parámetro que se relaciona de forma más directa con el riesgo de aparición de obesidad, Diabetes y enfermedades cardiovascular a largo plazo [55, 116].

La estimación antropométrica del tejido graso subcutáneo por la medición del grosor de los pliegues es un método rápido, simple y no invasivo que ha demostrado tener buena correlación con la cantidad de MG y que ha sido utilizado y validado en neonatos [217]. Además, las mediciones de los pliegues cutáneos se han relacionado mejor que el peso con la aparición de alteraciones metabólicas tempranas y la evolución neonatal [218, 219]. La medida de los pliegues nos permite por lo tanto no sólo valorar la cantidad de grasa subcutánea sino también evaluar su distribución [142, 220]. Se han desarrollado fórmulas validadas para la estimación de la cantidad de grasa neonatal en función de estos parámetros antropométricos [221]. Una de estas fórmulas es la de Dauncey [222]. Este autor considera que el cuerpo está formado por una esfera (la cabeza) y cilindros recubiertos por una capa de grasa, el tronco y las extremidades. El pliegue subescapular es el que determina la capa de grasa que cubre el tronco y el pliegue tricípital, la capa de grasa que cubre las extremidades. A partir de una fórmula desarrollada en función de los perímetros y longitudes del tronco y extremidades y el grosor de los pliegues estima la cantidad de grasa corporal total, así como su distribución. El grupo de Catalano [221] también desarrolló una fórmula que incluía el peso corporal, la talla fetal y la medición del pliegue suprailíaco para la estimación del porcentaje de MG. Esta fórmula fue validada mediante conductibilidad eléctrica corporal total.

Un índice utilizado para estimar la distribución de la grasa subcutánea es el cociente de la suma del pliegue suprailíaco y subescapular con la suma de

pliegues y multiplicado por 100 (CTS) [142]. Esta relación se ha correlacionado con la cantidad de grasa subcutánea torácica y abdominal. Además es un parámetro muy estable, que no presenta variaciones significativas entre las 32 y 41 semanas de gestación.

Otras técnicas diagnósticas más sofisticadas que no se utilizan de forma rutinaria en pediatría son absorciometría radiológica de doble energía (DEXA), la pletismografía y la conductividad eléctrica corporal. Estas técnicas se basan en considerar que en el peso corporal se divide en dos compartimentos: MLG y MG. La DEXA utiliza un haz de rayos X con dos picos diferentes de energía y que son absorbidos de forma distinta por tejidos blandos y el hueso, proporcionando información de la composición corporal. La radiación recibida es muy baja y por lo tanto se puede emplear incluso en niños. La pletismografía se basa en los cambios de presión que se induce en un sistema de dos cámaras interconectadas debido al desplazamiento de aire cuando un sujeto se introduce en una de ellas y permite medir el volumen en unos 4 minutos. Por último, la técnica de la conductividad eléctrica corporal total se basa en las diferencias de conductividad que presentan la MG y la MLG, esta última contiene mayor número de iones. Al introducir el cuerpo en un campo de energía se crea un campo electromagnético cuya pérdida de energía es proporcional a la conductividad, y ésta depende a su vez, del volumen, la MG y la MLG del sujeto evaluado [143]. Todos estos métodos son precisos y seguros, pero su principal limitación común es su coste elevado.

Mediante la utilización de estas técnicas se ha podido establecer que la grasa, es el componente con mayor variabilidad de los neonatos y es el más importante depósito de energía corporal [223]. Los mecanismos exactos mediante los cuales las alteraciones en el metabolismo de nutrientes de la madre afectan el crecimiento del feto aún son desconocidos. Por ello es necesario seguir estudiando aquellos factores que pueden participar en la disponibilidad de sustratos maternos en la gestación.

B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dado que:

- La gestación normal se caracteriza por cambios y adaptaciones en la función de la célula beta, el gasto energético basal y en la composición corporal para favorecer la mayor disponibilidad de glucosa para el feto:
- Así, típicamente:
 - o En la primera mitad de la gestación normal se produce una adaptación anabólica caracterizada por un aumento de las reservas maternas de glucógeno y lípidos, una menor oxidación de glucosa basal y mayor oxidación de lípidos y proteínas.
 - o Durante la segunda mitad de la gestación normal predomina un efecto catabólico con mayor oxidación de glucosa, menor oxidación de lípidos y proteínas y una mayor resistencia a la insulina.
- La hiperglicemia no controlada es un factor que favorece el paso de nutrientes a través de la barrera placentaria afectando a la composición corporal fetal.
- Se desconoce el patrón de variación en los requerimientos energéticos (medidos por el GEB) y en la utilización (oxidación) de nutrientes a lo largo del embarazo inducidos por la hiperglicemia.

Pensamos que:

1. El GEB como indicador del grado de utilización de nutrientes podría ser un marcador de la situación metabólica materna y por ende del paso de nutrientes de la madre al feto.
2. Las gestantes con DM1 pueden presentar diferencias en el GEB, en la utilización (oxidación) de nutrientes y en la antropometría materna a lo largo del embarazo.
3. Estas diferencias podrían estar implicadas en las alteraciones metabólicas maternas relacionadas con el traspaso de nutrientes al feto y ser uno de los factores predictivos del grado de adiposidad fetal.

Objetivo principal:

Evaluar el papel del GEB durante la gestación sobre la variabilidad antropométrica materno-fetal en las gestantes sanas y en pacientes con DM1.

Para conseguir este objetivo, se han propuesto los siguientes objetivos intermedios:

1. Determinar los cambios del GEB y oxidación de nutrientes durante 3 evaluaciones a lo largo de la gestación en una cohorte de gestantes con TNG y DM1 y la influencia de la DM en dichos cambios.
2. Determinar cambios en la antropometría materna, la ingesta de nutrientes y de la AF referidos a lo largo de la gestación en la población estudiada y la influencia de la DM en dichos cambios.
3. Estudiar la relación del GEB y la oxidación de nutrientes a lo largo de la gestación con factores antropométricos, metabólicos, nutricionales y de estilo de vida maternos y con la antropometría neonatal.

C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del Estudio

Estudio prospectivo observacional Caso-Control realizado en el Hospital Universitario Joan XXIII entre Marzo de 2010 y Octubre de 2012 en el que se evalúa el GEB de forma longitudinal a lo largo de la gestación en mujeres con DM1 y con tolerancia normal a la glucosa. Se ha estudiado la influencia de la dieta, la actividad física y los parámetros antropométricos maternos así como su relación con el crecimiento fetal y la adiposidad neonatal. Para ello, se realizaron 3 evaluaciones: una primera evaluación antes de la 20 sem de gestación (E1), que será considerada como evaluación basal, marcado por un periodo de lipogénesis materno y crecimiento fetal mínimo en relación al presentado después de esta semana de gestación, una segunda evaluación entre la 24 y 28 sem (E2), cuando ya se ha producido el máximo incremento de depósitos grasos maternos, se instaura la resistencia a la insulina y se produce un inicio del crecimiento fetal y una última evaluación (E3) entre las 32-36 sem de gestación, periodo que coincide con el momento en que ocurre el máximo crecimiento fetal y acontece la máxima resistencia a la insulina. Los cambios que se producen entre las evaluaciones E1 a E2 se consideraron como precoces, mientras que aquellos que ocurrieron entre E2 a E3 se consideraron como tardíos (Ver figura 5).

En cada una de las evaluaciones se realizó la determinación del GEB, extracción de sangre para determinación de parámetros bioquímicos, evaluación antropométrica de la madre y aplicación de encuestas dietéticas y de actividad física. Además a lo largo de la gestación se recogieron los datos correspondientes a las distintas exploraciones ecográficas realizadas para valoración del crecimiento fetal. En las primeras 48 horas tras el parto, se realizó una evaluación antropométrica neonatal para determinar la composición corporal del recién nacido.

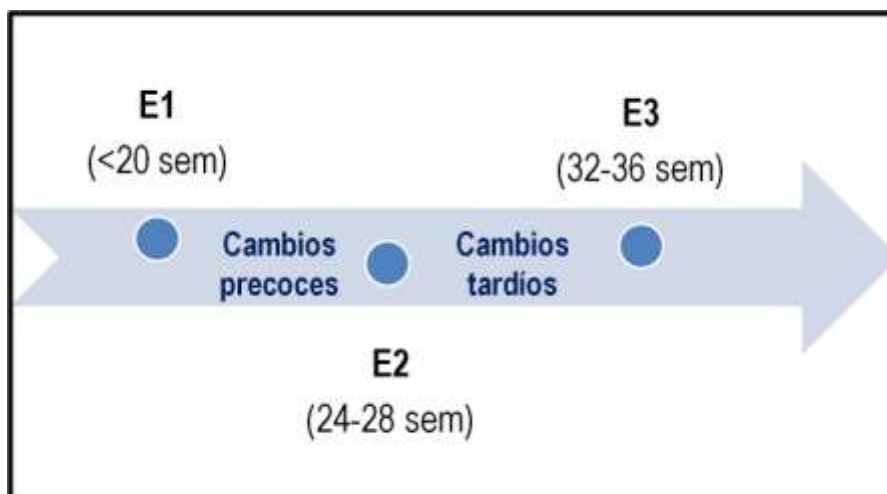


Figura 5. Esquema de los períodos en que se llevaron a cabo las evaluaciones durante la gestación en el estudio. E1: evaluación 1; E2: evaluación 2 y E3: evaluación 3. sem: semanas.

2. Pacientes, Criterios de Inclusión y Criterios de Exclusión

El reclutamiento de pacientes se realizó en la consulta de obstetricia de nuestro centro. El reclutamiento se realizó de forma consecutiva atendiendo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión: criterios de inclusión: 1) raza blanca, 2) gestación única, 3) edad igual o superior a 18 años, 4) ausencia de otra enfermedad materna concomitante que pudiera interferir con el metabolismo basal, 5) no ser fumadora en la gestación 6) tolerancia normal a la glucosa durante toda la gestación, definido por los criterios del NDDG (*“National Diabetes Data Group”*) [224] o haber sido diagnosticada de DM1 al menos 1 año antes del inicio de la gestación [225] [226], criterios de exclusión: 1) negativa de la paciente para participar en el estudio, 2) presencia de otros tipos de Diabetes o la aparición de DMG en el curso de la gestación, 3) presencia de enfermedad pulmonar o cardiaca, 4) complicaciones obstétricas graves sobreañadidas, 5) hábito fumador durante gestación 6) lactancia activa durante la gestación, 7) mujeres con microalbuminuria mayor a 30 mg/24h en la primer visita clínica, 8) gestación múltiple 9) origen no caucásico, 10) abuso de alcohol o drogas 11) gestación múltiple. Después de la valoración inicial, en este estudio se incluyeron 39 pacientes, 27 con TNG y 12 con DM1. Todas las pacientes que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado. El

estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

3. Protocolo de estudio

Las pacientes fueron convocadas en 3 ocasiones a lo largo de la gestación para la medición del metabolismo basal, la realización de analítica y la valoración antropométrica. La primera evaluación (E1) se realizó antes de las 20 sem de gestación, la segunda evaluación (E2) entre la 24 y 28 sem y la tercera (E3) entre la 32 y 36 sem.

El día de la evaluación, las pacientes acudían al laboratorio tras un ayuno de al menos 10 horas y habiendo recogido la orina excretada durante las 24 horas previas para la determinación del nitrógeno ureico. Tras la realización de una extracción de sangre para estudio analítico que incluía parámetros hormonales y bioquímicos, las pacientes se trasladaban a la sala de exploración donde se realizaba la calorimetría indirecta para la medición del GEB en reposo, tras un periodo de reposo de al menos 15 a 20 minutos. Tras la finalización del estudio metabólico, en la primera visita se recogieron los datos sociodemográficos y clínicos mediante un cuestionario prediseñado (ANEXO 1) y en las visitas de control se recogían incidencias relacionadas con la evolución de la gestación. En cada una de las evaluaciones, a continuación, se realizaba la medición de parámetros antropométricos que incluía el peso, la medición de pliegues cutáneos y de la circunferencia del brazo. En la primera y última visitas se realizó una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos validada para población española de 118 ítems (ANEXO 2) [227], un recordatorio de la ingesta de alimentos de las últimas 24 horas (ANEXO 3) y un cuestionario validado de actividad física (ANEXO 4) [228].

El crecimiento fetal fue evaluado mediante las mediciones obtenidas de las ecografías obstétricas seriadas realizadas con este fin en las fechas más próximas a la evaluación. La primera entre las 19 y 21 sem, la segunda entre las 27 y 29 sem, y la tercera entre las 33 y 36 sem de gestación.

Tras el nacimiento, en las primeras 48 horas, se realizó una valoración antropométrica de los neonatos para evaluación de la adiposidad neonatal.

3.1 Seguimiento de la Gestación

Las pacientes incluidas en este estudio fueron seguidas en la consulta de obstetricia de nuestro centro. Las gestantes con TNG en la consulta de obstetricia general y las gestantes con DM1 en la consulta monográfica de Diabetes y Embarazo, donde se realizan las visitas conjuntamente el obstetra y el endocrinólogo. El control y seguimiento de las pacientes con DM1 se ajustó al protocolo de seguimiento del centro, de acuerdo con la "Guía asistencial española para el diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus y gestación". [229] [18]. Los objetivos de control glicémico en estas pacientes establecidos en el protocolo asistencial del servicio de Endocrinología fueron: de valores preprandiales de glicemia capilar menores de 95mg/dL, de valores menores de 140mg/dL en periodo de 1 hora postprandial y de valores de HbA1c mensuales iguales o menores a 6.

4. Métodos

4.1 Calorimetría Indirecta

La calorimetría indirecta continua se realizó usando un analizador metabólico de circuito abierto MedGraphics VO2000 (Sanro Electromedicina, Madrid), el cual mide el consumo de oxígeno (VO_2 , en L/min) y la producción de dióxido de carbono (VCO_2 , en L/min) con la ayuda de un generador de flujo constante y de cámaras de mezcla. [78]. Antes de cada determinación el sistema era calibrado utilizando una mezcla de gases estándar. El sistema usado posee una precisión con una tasa de error menor del 1% para la medición de la tasa de consumo de O_2 o la producción de CO_2 . La determinación del consumo de O_2 y la producción de CO_2 se realizó tras 10 minutos de reposo y durante 25 minutos, hasta conseguir una variación $< 10\%$ en la determinación de O_2 y/o de CO_2 por un periodo de 3 minutos, este periodo de estabilidad de recogida de gases representa el GEB en 24 horas (figura 6). [79] [78] La variación se calculó copiando las 2 columnas de valores de recogida de gases (VCO_2 y VO_2) del periodo evaluado en una hoja de cálculo de Excel.

Para la recogida de gases se utilizó una máscara (SANRO, Madrid) (figura 7), todas las sujetos de estudio se mantuvieron en una posición semisentada (semi-fowler) con un grado de inclinación menor a 30° , con la finalidad de no perjudicar el retorno venoso al final de la gestación y utilizaron una máscara facial ajustable para la recogida de gases (figura 8). Las condiciones de temperatura y humedad de la habitación donde se realizaron las calorimetrías fueron controladas y registradas antes de cada determinación, a través de un sensor digital. Todas las mediciones se realizaron por un solo examinador (REY).

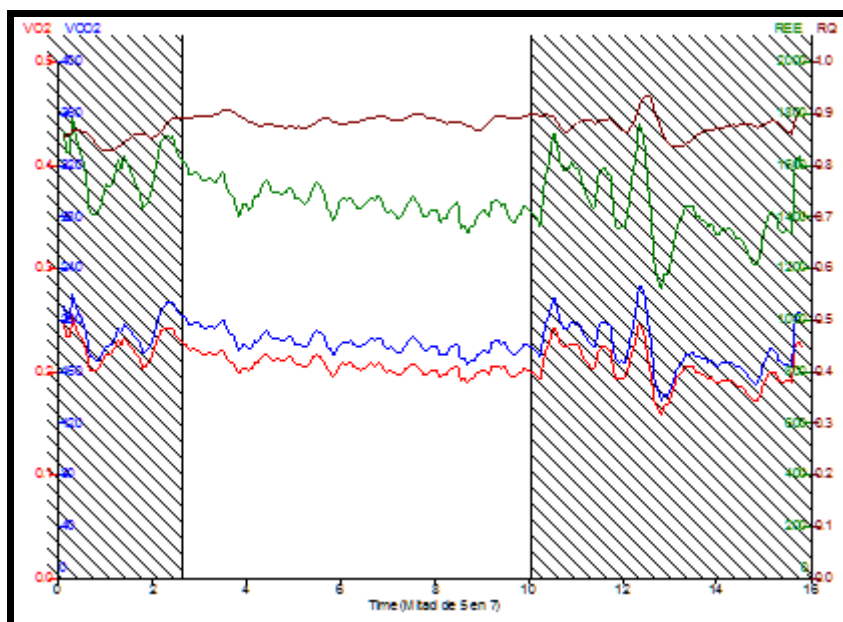


Figura 6. Modelo de registro de una calorimetría basal. El periodo de estabilidad de la recogida de gases aparece seleccionado en la gráfica.



Figura 7. Imagen que muestra la colocación de la máscara para la recogida de gases. La máscara debe estar bien sujeta rodeando la cavidad craneal sin dejar espacios que pudiesen ocasionar salida o entrada de aire exterior



Figura 8. En la imagen se muestra un momento de la realización de la calorimetría. Las pacientes se mantuvieron en una posición cómoda y relajada que les permitiera mantenerse despiertas y sin movimiento

El Cociente respiratorio (RQ) es el resultado de la razón entre la cantidad de CO₂ producido y la cantidad de O₂ consumido. El RQ fue utilizado para determinar el sustrato neto utilizado y también como indicador de control de calidad, considerando el rango fisiológico normal de 0.67 a 1.2. Todos los valores fuera del rango normal sugirieron la presencia de errores técnicos en la medición y fueron desestimados. Las mediciones de VO₂ y VCO₂ fueron transformadas por el sistema operativo MedGraphics Breeze Lite 7.0 (Sanro, Madrid) al GEB (Kcal/día) aplicando la ecuación de Weir [78]:

$$\text{GEB (Kcal/día)} = [(\text{VO}_2 \text{ L/min}) (3.941) + (\text{VCO}_2 \text{ L/min}) (1,11)] 1440 \text{ minutos}$$

Asimismo se calculó el GEB (Kcal) por peso (kg) y por día en cada una de las evaluaciones (E1, E2 y E3), así como el porcentaje de cambio del GEB durante la gestación (de E1 a E3) a través de las siguientes fórmulas:

$$\text{GEB por peso (Kcal /kg /día)} = \text{GEB (Kcal /día)} / \text{Peso (kg)}$$

Porcentaje de cambio del GEB (%) = {GEB E3 (Kcal) - GEB E1 (Kcal)*100} / GEB E1 (Kcal)

A partir del valor del RQ, los valores O₂ y CO₂ (L/min) y la excreción urinaria de nitrógeno (N, g/min) se determina mediante un análisis de regresión múltiple, las tasas de oxidación de glucosa, lípidos y proteínas (g/min, %). El cálculo de la excreción de nitrógeno urinario se realiza en base a la determinación de urea en las muestras de orina recogidas en las 24 horas del día previo a la realización de cada evaluación (1 g nitrógeno = 6.25 g proteínas). El porcentaje de cambio de las tasas de oxidación de nutrientes durante la gestación (de E1 a E3) se calculó de la misma manera que el porcentaje de cambio del GEB.

4.2. Determinaciones Bioquímicas y ecuaciones derivadas

En cada una de las evaluaciones y tras al menos 10 horas de ayuno, se extrajeron 15 ml de sangre venosa empleando agujas Venoject® (Terumo™) en tubos conteniendo 1 mg.dL⁻¹ de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y tubos con citrato sódico al 3,8% (Vacutainer™). La orina de 24 horas, recogida el día previo a la realización de la exploración, se almacenó en botes de 2 litros de plástico y fue traída por cada uno de los participantes el día de la evaluación para la determinación de nitrógeno ureico.

Inmediatamente después de la extracción sanguínea, se determinó la hematimetría con fórmula leucocitaria y recuento, la glicemia por el método de la glucosa-oxidasa y la HbA1c medida en sangre fresca mediante cromatografía líquida de alta resolución (Bio-Rad, Paris, France). Los valores de referencia de la hemoglobina fueron de 12,0-15,0 g/dl, de glucosa en sangre fueron 74-110 mg/dl y de HbA1c ≤ a 6%. El calcio total fue medido por el método fotométrico, el fósforo por método enzimático, la albumina y proteínas totales por métodos inmunológicos (radio inmuno ensayo y ELISA, respectivamente). Los valores de referencia del calcio corregido total fueron de 8,6 a 10 mg/dl, de fosfato de 2,7 a 4,5 mg/dl, de albumina de 3,40 a 4,80 mg/dl y de proteínas totales de 6,40 a 8,30 mg/dl. El colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos fueron determinados por un autoanalizador ADVIA 2400 (Siemens AG, Munich, Alemania), usando los métodos enzimáticos estándar, y la fracción de LDL-colesterol calculado a partir de la fórmula de Friedewald. Los valores de

referencia del colesterol total fueron < 200 mg/dl, de HDL-colesterol de 40-60 mg/dl, de LDL-colesterol <100 mg/dl, de triglicéridos <250 mg/dl. Para evaluar el riesgo aterogénico además de las determinaciones de perfil lipídico, se calcularon los índices Colesterol Total / c-HDL y c-LDL/c-HDL. Los valores de referencia para el primer índice fueron <3,3 y para el segundo <3,5.

Las determinaciones hormonales de TSH, insulina en ayunas y el péptido C fueron determinados por inmunoensayo en un Sistema Centaur ADVIA (Siemens AG, Munich, Alemania). Este aparato muestra una reactividad cruzada menor al 0,1% para proinsulina intacta humana y la forma de la primera división circulante (Des 31,32). Los valores de referencia para TSH fueron 0,55-4,78 mU/L. La paratirina (PTH) se determinó mediante Inmunoradiometria (IRMA "Total Intact Scantibodies assay"). Los valores de referencia para PTH fueron de 14,0-72,0 pg/ml.

Las muestras de orina fueron acidificadas y las concentraciones de nitrógeno fueron determinadas por digestión Kjeldahl (Auto Analizador 1030 Kjeltex), las cuales fueron seguidas por una reacción colorimétrica por fenol-hipoclorito. Además, en la orina recogida en 24 horas se determinaron microalbuminuria, la urea y iones.

El balance nitrogenado (BN) es una medida del recambio de masa proteica del organismo, se basa en el principio de que casi todo el nitrógeno está incorporado en las proteínas. Como la determinación de nitrógeno es delicada, en su lugar se determina la urea que representa aproximadamente el 90 por 100 del nitrógeno urinario, y éste a su vez constituye el 90 ó 95 por 100 de las pérdidas totales de nitrógeno. En la práctica se utilizan las siguientes fórmulas [230]:

$$\text{NUU (Nitrógeno ureico urinario)} = \text{urea } 24\text{h} * 0.47$$

$$\text{BN (Balance Nitrogenado)} = (\text{Ingreso proteico (g / 24 h)} / 6.25) - (\text{NUU} + 4)$$

Debido a que las concentraciones de calcio se correlacionan mayormente con las concentraciones de albúmina y en menor cantidad con las concentraciones

de proteínas, fue necesario ajustar la concentración de calcio mediante una fórmula derivada de ecuaciones de regresión de calcio sobre albúmina [231]:

$$\text{Calcio corregido (mg/100 ml)} = \text{calcio sérico (mg/100 ml)} - \text{albúmina (g/100 ml)} + 4.$$

En las gestantes con DM1 se calculó la dosis de insulina total por kg de peso (u/kg) en cada evaluación. El índice de resistencia a la insulina fue calculado mediante la fórmula HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) y determinado únicamente en el grupo control, siguiendo la siguiente fórmula de Matthews [232]:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)} * \text{insulina plasmática en ayunas (mUI/ml)}}{22,5}$$

Los porcentajes de cambio de las determinaciones bioquímicas realizadas durante la gestación de E1 a E3 también se calcularon mediante la siguiente fórmula (ejemplo: cambio de HbA1c):

$$\text{Cambio de HbA1c (\%)} = \frac{(\text{HbA1c E3} - \text{HbA1c E1}) * 100}{\text{HbA1c E1}}$$

4.3. Instrumentos de valoración del consumo alimentario y actividad física

Para determinar la ingesta alimentaria de los sujetos de estudio se utilizaron el recordatorio de alimentos 24 horas (RA) correspondiente al día previo a la exploración [233] en las 3 evaluaciones (Anexo 3) y el cuestionario de frecuencia de alimentos (CFA) validado para población española de 118 ítems (Anexo 2) [227] en la primera y última evaluación. Ambos cuestionarios se pasaron mediante entrevistas personales con los sujetos de estudio con duración de aproximadamente 15 minutos. A cada gestante se le pidió que recordara la ingesta realizada el día anterior a la entrevista. El encuestador formuló preguntas generales evitando influenciar en las respuestas. El encuestador fue una persona entrenada en la forma de conducir la entrevista y en la estimación de las cantidades reales de alimentos consumidos, además de conocer los alimentos, ingredientes, la preparación de los platos, los productos envasados y marcas comerciales más comunes de la zona, los hábitos

alimentarios de la población de estudio y manejar los pesos y volúmenes comunes de determinadas raciones alimentarias así como su composición nutricional. Toda la recogida de encuestas fueron realizadas por un solo examinador (REY).

Una vez recopilada la información se tradujeron las encuestas alimentarias en gramos de alimentos y se codificaron cada uno de ellas en una hoja de datos del programa Microsoft Excel 2003, sin dejar pasar más de 2 sem entre la entrevista y la codificación con el objetivo de tener mayor fidelidad y confianza en los datos. Para calcular la ingesta de nutrientes por RA se introdujeron los gramos de alimentos directamente en la aplicación PCN-MECA 1.0 R0 del CESNID (Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica adscrito a la Universidad de Barcelona), el cual utiliza la Base de Datos de Composición de Alimentos por Medidas Caseras de Consumo habitual en España de David Cantós, 2009 [234].

Para el CFA se utilizó la aplicación PCN-MECA 1.0 R0 para la conversión de las porciones de alimentos a gramos de nutrientes. A continuación a través de la hoja de codificación del programa Excel, se realizaron las conversiones de número de veces por mes, semana y días al consumo de gramos de nutrientes por día. Además, a partir de todos los alimentos contabilizados del CFA se clasificó y calculó el consumo en 12 grupos de alimentos: lácteos, huevos y carnes, pescado y mariscos, embutidos, verdura, grasas, frutos secos, legumbres, cereales, frutas, bollería y azúcares.

Para validar la estimación de la IE total referida se ha utilizado la técnica de Goldberg que compara la IE total referida con el GEB determinado mediante un ratio [206], esta técnica se basa en el principio de que la IE es igual al GEB. Para cada instrumento utilizado de consumo alimentario (RA y CFA) y en cada una de las evaluaciones se calculó un índice o ratio, en el que la IE total estimada se situaba en el numerador y el GEB medido por calorimetría indirecta en el denominador, el resultado de esta ratio o índice permite realizar una validación de la fiabilidad de los datos referidos. En la fórmula, AET

corresponde a las calorías totales o aporte energético total medido por RA o CFA:

$$\text{Ratio Ingesta AET (por CFA ó RA)} = \text{AET (Kcal/día)} / \text{GEB (Kcal/día)}$$

Si los valores obtenidos se encontraban por debajo o por encima del 95% de los límites de confianza del índice se consideró que los sujetos infradeclaran o supradeclaran su consumo, respectivamente. Mediante el análisis de los datos recopilados con el CFA, ninguna de las mujeres estudiadas se consideró que infradeclarara su ingesta, por lo que se incluyeron el 100% de los CFA evaluados en E1 y E3. Al utilizar el RA se encontraron 6 gestantes que infradeclararon su ingesta (5 en E1 y 1 en E2) por lo que fueron excluidas del análisis. El análisis estadístico solo muestra los datos referidos a partir del CFA. El porcentaje de cambio del consumo de energía y nutrientes durante la gestación (de E1 a E3) se calculó a través de la siguiente fórmula para cada uno de los nutrientes, en este caso se muestra para el consumo de lípidos (LIP):

$$\text{Cambio en ingesta LIP (\%)} = (\text{ingesta LIP E3 (\%)} - \text{ingesta LIP E1 (\%)}) * 100 / \text{ingesta LIP E1 (\%)}$$

Las medias de ingestas diarias de nutrientes (g/día) proporcionadas por cada uno de los instrumentos utilizados (RA y CFA) en cada evaluación (E1, E2 y E3) se transformaron en Kcal/día y se calcularon los porcentajes de ingesta de cada nutriente con respecto al AET a través de la siguiente fórmula, en la que se muestra como ejemplo el cálculo para la ingesta de ácidos grasos saturados:

$$\text{Ingesta de ácidos grasos saturados por CFA E1 (\%)} = \text{ingesta AG saturados E1 (Kcal/día)} * 100 / \text{ingesta AET E1 (Kcal/día)}$$

Para valorar el cumplimiento de las recomendaciones del AET, se utilizaron las propuestas por la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC), en E1 se utilizaron aquellas que correspondían a la ingesta recomendada para mujeres de 20 a 39 años y en E3 a las que correspondían al mismo periodo de edad en la segunda mitad de la gestación [179]. Se consideró que no cumplían las recomendaciones una AET menor a 2300 Kcal/día en E1 ó 2550 Kcal/día en E3, mientras que ingestas superiores se consideraron adecuadas. Para

valorar la adecuación de las recomendaciones de macronutrientes, se utilizaron las propuestas por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo [235], y se valoraron de la misma forma que con el AET. Aquellas que se encontraban por debajo de las recomendaciones se consideraron como incumplimientos, y si el consumo era igual o superior a las recomendaciones se consideró adecuado.

Asimismo, para evaluar la adecuación de la ingesta valorada en nuestro grupo a la recomendación de dieta mediterránea se utilizó el instrumento validado por el grupo de investigadores de PREDIMED [192] que determina la adherencia a la dieta mediterránea en 14 ítems, el cual se calculó individualmente a partir de los CFA utilizados en E1 y E3.

Para valorar las ingestas de micronutrientes, en el caso de que se utilizara suplementación de vitaminas, esta se sumó al total de ingesta referida. A continuación se estimó el consumo medio de la IRN, la desviación estándar, así como la n y porcentaje de la población de cada grupo que se encontró por debajo de la IRN, refiriéndose a las gestantes que no cumplieron con la ingesta recomendada de cada nutriente. Se utilizaron las referencias de IRN para gestantes publicadas para la población española por la SENC [179].

Para medir la actividad física habitual se utilizó la versión modificada para población española [236] del cuestionario propuesto por Baecke y col. [228] (Anexo 4) que cuantifica la actividad física en base a trabajo, deporte y tiempo libre. Este cuestionario se utilizó en la primera y última evaluaciones. Se cuantificó el puntaje por los 3 tipos de AF y se realizó la suma de la AF total.

4.4. Valoración antropométrica de la madre

La talla se midió exclusivamente en la primera visita mediante un tallímetro de precisión 0.1 cm (ANA SAYOL). El peso y los pliegues cutáneos fueron evaluados en cada una de las visitas. Las pacientes eran pesadas descalzas y con ropa ligera con una báscula de 0,1 kg de precisión (SECA ALPHA modelo 770). Se calculó el IMC pregestacional y el IMC correspondiente a cada una de las evaluaciones realizadas de acuerdo con la fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso (en Kg)} / [\text{Talla (en metros)}]^2$$

Se consideró que las pacientes presentaban un peso normal pregestacional cuando el IMC antes de la gestación se encontraba entre 18,5-24,9 kg/m², según criterios de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) [237]. Se calculó el incremento de IMC, de peso y de la ganancia de kg por sem para cada una de las 3 evaluaciones. Los cambios del IMC y del peso fueron calculados para cada evaluación, tomándose como peso inicial, el peso previo al embarazo y como peso final el recogido en E3. Se utilizaron las siguientes fórmulas para cada una de las evaluaciones:

$$\text{Incremento IMC en E1 (Kg/m}^2\text{)} = \text{IMC P1 (kg/m}^2\text{)} - \text{IMC previo}$$

$$\text{Peso Acumulado en E1 (kg)} = \text{peso P1 (kg)} - \text{Peso previo}$$

$$\text{Ganancia en E1 (Kg por sem)} = \text{Peso Acumulado en E1} / \text{sem de gestación en E1}$$

En cada una de las visitas del estudio, se realizó la medición de los pliegues subcutáneos con objeto de estimar la adiposidad materna. Los pliegues tricípital, subescapular y suprailíaco se midieron por triplicado o hasta obtener una medida constante con un plicómetro de Holtain (Holtain LTD, Crymych, UK) en la extremidad no dominante [238]. El pliegue tricípital se midió en la parte posterior del brazo en el punto medio entre el acromion y el olécranon. El pliegue subescapular se midió justo por debajo del ángulo inferior de la escápula, siguiendo una línea imaginaria que forme un ángulo de 45° con el eje de la columna vertebral y el pliegue suprailíaco se midió por encima de la cresta ilíaca en el abdomen, siguiendo también una dirección oblicua a nivel de la línea axilar [239]. Todas las mediciones se realizaron por un solo examinador (REY). La estimación de la cantidad de masa grasa (MG) corporal (kg grasa) y el porcentaje de masa grasa (% grasa) fueron calculado de acuerdo a la fórmula validada de Catalano y col. para gestantes [136]:

$$\text{Grasa (kgs)} = (\text{peso} * 0.33539) + (\text{Pliegue Tricípital} * 0.65664) - (\text{Pliegue Subescapular} * 0.4373) + (\text{Pliegue Suprailíaco} * 0.43461) - 13.0538$$

$$\text{Grasa (\%)} = (\text{Grasa (kgs)} * 100) / \text{peso (kgs)}$$

Los cambios de la MG fueron calculados en E2 y en E3 y referenciados a E1, tomando como MG inicial la recogida en E1 y como MG final la recogida en E3, a través de las siguientes fórmulas:

$$\text{Grasa Acumulada E2} = \text{Grasa (kgs) E2} - \text{Grasa (kgs) E1}$$

$$\text{Ganancia Grasa (Kg por sem) en E2} = \frac{\text{Grasa Acumulada E2}}{\text{Diferencia de sem entre E1 y E2}}$$

A partir de las mediciones de los pliegues cutáneos, también se calcularon otros índices de adiposidad materna, como la suma de pliegues que se obtiene de la suma de los valores de las mediciones de los tres pliegues (subescapular, tricipital y suprailiaco).

Otro parámetro utilizado para evaluar los cambios en la antropometría materna y de los cambios en el depósito graso materno en E2 y E3 fue la medición del perímetro medio del muslo [103, 137, 138]. El perímetro del muslo se midió en el punto medio entre el trocanter mayor y el borde patelar del fémur, de forma perpendicular al eje longitudinal del muslo y los datos fueron expresados en centímetros [239] (ver figura 9). Además se calculó la masa libre de grasa (MLG) de substrair la MG del peso materno en cada evaluación.



Figura 9. Imagen en la que se muestra la medición del perímetro del muslo

4.5. Valoración del crecimiento fetal

El crecimiento fetal fue evaluado mediante ecografías seriadas a lo largo de la gestación. Las mediciones se realizaron con un ecógrafo Voluson 730 Expert (General Electrics©) con una sonda abdominal mecánica híbrida y de matriz curvada (RAB 4-8L). En cada una de las ecografías se realizó una evaluación ecográfica convencional con biometrías en dos dimensiones (2D) que incluía la medición del diámetro biparietal, la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud femoral según métodos estandarizados, estimándose el peso fetal mediante la fórmula de Hadlock [240]. Se recogieron los datos correspondientes al percentil de circunferencia abdominal (PcCA) y al percentil del cociente de la circunferencia abdominal y la longitud femoral (PcCA/LF). Todas las ecografías fueron realizadas en el servicio de obstetricia del hospital Joan XXIII por obstetras especializados en ecografía siguiendo el mismo protocolo creado ad-hoc para el estudio.

4.6. Valoración de la Adiposidad neonatal

La talla y el peso al nacer se recogieron en todos los neonatos. Además, para realizar una estimación más precisa de la composición corporal se realizó una antropometría neonatal más exhaustiva en 29 de los 39 neonatos (21 hijos de madre con TNG y 8 del grupo de madres con DM1) en las primeras 48 horas postparto. Se midió la longitud del tronco en decúbito supino con las caderas flexionadas a 90°, la distancia entre el vertex de las nalgas y la cabeza y la talla mediante un estadiómetro de precisión 0,1 cm (SECA 232), el peso mediante una báscula electrónica de 0,01 Kg. de precisión (SECA 330). La longitud talón rodilla se midió mediante un estadiómetro de Holtain modificado (50 cm largo, precisión de 1 mm, por encargo a Chasmors Ltd ©. London). El perímetro cefálico, torácico, abdominal, de la pierna, de la pantorrilla y del brazo se midieron con una cinta métrica inextensible reutilizable con una precisión de 0,1 cm (Lasso-O, Harlow printing Ltd, UK) sin ejercer presión sobre la piel. La circunferencia cefálica se midió rodeando la zona frontal de la cabeza, por encima de los arcos superciliares y el área más prominente del occipucio. La circunferencia torácica se midió justo por debajo de los botones mamarios, la

medición se realizó en la parte frontal del tórax al final del evento espiratorio, y la abdominal por encima del ombligo. La circunferencia del brazo se midió a nivel del punto medio tomando como referencia la distancia media entre el acromion y el olecranon. La circunferencia del muslo se realizó en el punto medio, entre el trocánter mayor y el borde patelar, con la pierna flexionada en un ángulo de 90°. La circunferencia de pantorrilla a nivel de la circunferencia máxima con la pierna flexionada en un ángulo de 90° [241].

El percentil de peso al nacer se calculó de acuerdo con las tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional y se establecieron tres grupos atendiendo al percentil que ocupaban: aquellos con un percentil entre el 10 al 90, fueron considerados como peso adecuado para su edad gestacional (AEG), los que presentaban un percentil inferior 10, como pequeños para su edad gestacional (PEG) y los que se encontraban por encima del percentil 90 como grande para su edad gestacional (GEG) [242].

Los pliegues subcutáneos se midieron mediante un plicómetro de Holtain (Holtain LTD, Crymych, UK). El pliegue tricípital (figura 10), subescapular y suprailíaco fueron medidos según la técnica anteriormente descritas. El pliegue bicipital se midió en la línea media anterior del brazo sobre el músculo bicipital. Las mediciones de los pliegues fueron realizadas sujetando la piel entre el dedo índice y el pulgar, colocando el plicómetro justo por encima de la marca, esperando unos segundos para que el plicómetro se estabilice y tomando la lectura. [243] Todas las mediciones se realizaron por triplicado y hasta conseguir una lectura estable, obteniendo el resultado final de la media de los valores.



Figura 10. Imagen que muestra la medición del pliegue tricípital, en el punto medio entre el acromion y el olecranon en la parte posterior del brazo.

El porcentaje de masa grasa neonatal fue calculada mediante la fórmula validada por Catalano y col. para neonatos [221]:

$$\text{Masa grasa neonatal (kgs)} = 0,39055 \times (\text{peso al nacimiento}) + 0,0453 \times (\text{pliegue suprailiaco}) - 0,03237 \times (\text{longitud}) + 0,54657$$

Asimismo, la cantidad de MG y MLG también fue calculada mediante la fórmula propuesta por Dauncey [222]. Esta fórmula utiliza las medidas de los pliegues subcutáneos, las circunferencias corporales y la longitud de las extremidades para calcular el contenido corporal total de grasa. El volumen de la capa subcutánea de grasa que recubre cada extremidad corporal o el tronco es estimado al multiplicar la longitud de esta por su circunferencia y por el valor del pliegue cutáneo tricípital y subescapular, respectivamente, que es el que estima el grosor de la capa de grasa que la recubre. La grasa corporal total es estimada al sumar los volúmenes de grasa que recubren cada extremidad y el tronco y multiplicarlos por 0,9 (densidad de la masa grasa en humanos). La MLG se obtiene de substrair la masa grasa del peso neonatal. Se utilizaron las siguientes fórmulas:

$$\text{Grasa tronco (grs)} = (\text{longitud cabeza rabadilla} - \text{diámetro craneal}) * (\text{Perímetro torácico}) * (\text{Perímetro Subescapular}-2) / 10$$

$$\text{Grasa extremidad superior (grs)} = (\text{Longitud brazo} + \text{Longitud antebrazo}) * \text{Perímetro brazo} * (\text{Pliegue tricípital}-2) / 10.$$

Grasa Extremidad inferior (grs) = (Longitud acostado – Longitud del tronco en decúbito supino) * (Circunferencia Pierna + Circunferencia pantorrilla) / 2 * (Pliegue tricípital – 2) / 10

Grasa total (grs) = 0.9 * (2 * (Grasa Extremidad Superior) + 2 * (Grasa Extremidad Inferior) + Grasa tronco)

Masa libre de grasa (grs) = Peso neonato – Grasa total

También se calcularon otros índices de adiposidad neonatal: la suma de pliegues sumando los 4 pliegues (subescapular, bicipital, tricípital y suprailíaco) [244], el índice ponderal mediante la siguiente fórmula:

Índice Ponderal (kg/m³) = (Peso (gr) *100) / [Talla (cm)]³

Para establecer la distribución de la grasa, se utilizó la relación CTS (“*Central to Total Skinfold ratio*”) que es un índice de distribución central de la grasa [243] y se calcula a través de la fórmula:

CTS = (Pliegue Suprailíaco + Pliegue Subescapular / Suma de 4 pliegues) * 100.

5. Análisis Estadístico

Antes de iniciar el tratamiento estadístico de los datos, se comprobó la normalidad de los datos a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y el gráfico Q-Q para todas las variables cuantitativas del trabajo. Todas las variables presentaron una distribución normal y fueron expresadas como media ± desviación estándar (DE).

Las variables categóricas fueron expresadas como recuento de casos (frecuencias absolutas) y porcentajes. Para evaluar si existían diferencias significativas entre los parámetros cualitativos de: (edad >35 años, multiparidad, antecedentes familiares de DM, hábito tabáquico previo, IMC >25, prematuridad, cesáreas, neonatos GEG, neonatos varones y grasa neonatal >14%) se utilizaron las tablas de contingencias y el estadístico de chi cuadrado.

Para comprobar si existían diferencias significativas para los parámetros del GEB, antropométricos, bioquímicos, de la ingesta dietética y de la actividad física entre las pacientes del estudio en función de su grupo de pertenencia (controles o DM1) se utilizó la prueba t-student de comparación de medias independientes. Para determinar diferencias a lo largo de la gestación para factores antropométricos, ecográficos y bioquímicos se utilizó un modelo ANOVA de medidas repetidas en el que se tuvo en cuenta la variabilidad intraindividual (en función del momento de evaluación para cada individuo) y la variabilidad interindividual (en función del grupo de pertenencia).

El coeficiente de correlación de Pearson se utilizó para analizar la correlación entre los parámetros maternos (antropométricos, del GEB, bioquímicos y de la IE) y los parámetros de sus hijos (antropométricos fetales y neonatales). El análisis de regresión lineal múltiple simple se utilizó para estudiar que otras posibles covariables podían influir en la relación y el grado de asociación observado en las correlaciones lineales. Para buscar entre todas las posibles variables explicativas aquellas que mejor podían explicar el GEB y la oxidación de los distintos nutrientes a lo largo de la gestación se utilizó la regresión lineal múltiple con el método paso a paso. El grado de significación para todas las pruebas estadísticas fue de un 5% (p valor < 0,05). Todos los cálculos estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS, Chicago, IL) para Windows.

D. Resultados

1. Análisis Descriptivo

1.1. Variables epidemiológicas

Nuestro grupo de estudio consta de 39 pacientes, 27 gestantes del grupo control y 12 del grupo con DM1. La edad de las gestantes fue de $32,7 \pm 4,2$ años. La semana de gestación en el momento de inclusión (E1) fue $13,2 \pm 2,7$ sem, no observándose diferencias entre ambos grupos ($13,2 \pm 2,9$ sem en el grupo control y $13,2 \pm 2,4$ sem en las DM1). Los dos grupos fueron equiparables en: paridad, regularidad menstrual, edad, menarquía, antecedentes familiares de DM tipo 2, hábito tabáquico previo a la gestación, IMC previo a la gestación, incremento de IMC durante la gestación y en el porcentaje de pacientes con sobrepeso u obesidad (Tabla 2).

Tabla 2. Características epidemiológicas y clínicas de los sujetos de estudio

	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p
Edad al inicio (años) ¹	$33,0 \pm 4,6$	$32,1 \pm 3,2$	0,517
Edad al inicio $\geq 35^a$ n (%)	7 (26,9)	3 (25,0)	1,000
Paridad (n)	$0,6 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,7$	0,807
Múltiparas n (%)	13 (50,0)	5 (41,7)	0,734
Antecedentes familiares DM n (%)	7 (25,0)	5 (41,7)	0,453
Hábito tabáquico previo n (%)	2 (7,1)	3 (25)	0,149
Peso previo (kg) ¹	$65,2 \pm 12,3$	$61,2 \pm 11,2$	0,345
IMC previo (kg/m ²) ¹	$24,1 \pm 4,0$	$23,3 \pm 3,4$	0,345
IMC previo >25 (kg/m ²) n (%)	6 (22,2)	2 (16,7)	1,000
Incremento IMC total (kg/m ²) ¹	$3,6 \pm 1,6$	$4,6 \pm 1,5$	0,086

¹Media \pm desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; n: número de pacientes

La segunda (E2) y tercera evaluaciones (E3) se realizaron en las $25,7 \pm 1,5$ sem y $34,1 \pm 2,0$ sem, respectivamente, no observándose diferencias entre el grupo control y el grupo DM1 en ninguna de las 2 evaluaciones ($26,0 \pm 1,5$ sem vs. $25,1 \pm 1,5$ sem en E2 y $34,4 \pm 2,0$ sem vs. $33,2 \pm 1,8$ sem en E3).

1.2. Parámetros del GEB

Los parámetros metabólicos evaluados por calorimetría indirecta en las 3 evaluaciones se resumen en la tabla 3. La media de GEB para todo el grupo de estudio fue de $1512,9 \pm 282,1$ Kcal/día en E1, $1509,4 \pm 246,8$ Kcal/día en E2 y $1554,4 \pm 166,1$ Kcal/día en E3. El incremento del GEB en E3 con respecto a E1 en el grupo control fue de $6,9 \pm 2,5\%$ y de $6,0 \pm 14,2 \%$ en el grupo DM1. Al analizar las diferencias entre los grupos en cada una de las evaluaciones realizadas, no se observaron diferencias en el GEB en ninguna de las evaluaciones, pero se observó que la oxidación de HC en E3 fue significativamente mayor en el grupo DM1 con respecto al grupo control ($p=0,014$), y que la oxidación de lípidos en E3 fue significativamente menor en este grupo ($p=0,025$) (Tabla 3).

Tabla 3. Gasto energético basal (GEB) medido por calorimetría indirecta durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 13,4 ± 2,9 sem			E2 25,5 ± 1,9 sem			E3 33,9 ± 2,0 sem		
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p
GEB (Kcal/día)	1537,9 ± 300,0	1470,1 ± 265,2	0,627	1518,4 ± 268,8	1486,2 ± 203,2	0,813	1578,0 ± 150,6	1517,3 ± 194,2	0,466
GEB teórico (Kcal/día)	1472,3 ± 157,4	1419,9 ± 128,0	0,308	1533,1 ± 146,4	1439,4 ± 111,8	0,077	1574,9 ± 140,9	1521,8 ± 132,4	0,313
GEB/kg (Kcal/kg/día)	24,2 ± 2,7	25,5 ± 4,2	0,434	23,5 ± 3,7	27,0 ± 4,3	0,098	22,4 ± 3,3	25,1 ± 5,3	0,199
volumen O ₂ (l/día)	219,5 ± 43,9	213,5 ± 37,5	0,780	216,4 ± 39,4	212,6 ± 28,5	0,848	225,6 ± 21,9	214,0 ± 28,7	0,344
Cambio GEB (%)	----	----	----	2,2 ± 12,4	5,3 ± 13,9	0,876	6,9 ± 2,5	6,0 ± 14,2	0,059
Oxidación HC (% de GEB)	32,0 ± 29,1	34,0 ± 24,1	0,888	33,8 ± 43,2	30,4 ± 34,4	0,491	29,4 ± 18,3	48,1 ± 20,5	0,014*
Oxidación LIP (% de GEB)	27,5 ± 30,0	19,3 ± 27,0	0,585	26,3 ± 40,7	40,0 ± 22,2	0,689	33,3 ± 21,3	8,0 ± 14,4	0,025*
ratio RQ	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,812	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,723	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,925

¹Media ± DE * Valor estadísticamente significativo en t-test p<0,05; ratio RQ = Cociente respiratorio; HC = hidratos de carbono; LIP = lípidos

1.3. Parámetros Antropométricos

- Parámetros Antropométricos Maternos

Los parámetros antropométricos recogidos en las 3 evaluaciones se resumen en la tabla 4. Se compararon ambos grupos por separado en cada una de las tres evaluaciones, sin que se observaran diferencias significativas entre ellos, salvo que en E3 el pliegue tricípital fue mayor en las pacientes con DM1 que en el grupo control ($p=0,041$). Al comparar cada uno de los grupos mediante el Modelo Lineal Mixto de Medidas Repetidas se observaron diferencias significativas entre las tres evaluaciones en: peso, IMC, peso acumulado en cada evaluación, ganancia de peso, MG en kg, MG en porcentaje, pliegue subescapular, pliegue suprailíaco y circunferencia de pierna, sin embargo no se observaron diferencias significativas en ninguna de estas variables entre grupo control y grupo DM1 (tabla 4). El grupo control ganó una media de peso de 8,9 kg de E1 a E3, mientras que el grupo DM1 ganó una media de 9,5 kg. En relación a los kgs de MG, el grupo control ganó una media de 4,5 kg de MG de E1 a E3, mientras que el grupo DM1 ganó una media de 7 kg de MG en la misma evaluación, sin objetivarse diferencias entre grupos.

Tabla 4. Parámetros antropométricos maternos durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 13,2 ± 2,7 sem		E2 25,7 ± 1,5 sem		E3 34,1 ± 2,0 sem		Significación (P) ²	
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	Tiempo ^a	Grupo ^b
Peso (kg)	66,4 ± 12,3	63,6 ± 11,8	71,5 ± 11,5	69,4 ± 12,2	75,3 ± 11,6	73,1 ± 11,8	<0,001	0,54
IMC (kg/m²)	24,5 ± 3,9	24,1 ± 3,5	26,4 ± 3,6	26,4 ± 3,5	27,8 ± 3,9	27,8 ± 3,4	<0,001	0,88
Peso Acumulado (kg)	1,2 ± 2,1	2,4 ± 2,4	6,4 ± 3,1	8,2 ± 3,9	9,8 ± 4,2	12,0 ± 4,1	<0,001	0,08
Ganancia peso (kg/sem)	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,2	<0,001	0,11
Grasa (kg)	23,2 ± 7,2	22,3 ± 7,5	26,5 ± 7,1	24,0 ± 8,5	27,7 ± 6,2	29,3 ± 5,8	<0,001	0,84
Grasa (%)	34,4 ± 6,4	34,6 ± 8,8	36,6 ± 6,3	34,4 ± 9,0	36,7 ± 4,9	38,9 ± 4,8	0,002	0,44
Grasa Acumulada (kg)	---	---	3,2 ± 4,6	2,6 ± 2,4	4,7 ± 4,2	5,1 ± 4,0	---	---
Ganancia grasa (kg/sem)	---	---	0,3 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0,6 ± 0,5	0,7 ± 0,4	---	---
Pliegue Tricipital (mm)	21,9 ± 5,7	22,9 ± 6,7	22,0 ± 5,7	22,2 ± 7,5	21,2 ± 5,5	25,5 ± 5,4	0,33	0,13
Perímetro Medio Brazo (cm)	27,1 ± 3,4	27,4 ± 3,7	27,2 ± 3,1	27,4 ± 4,1	26,6 ± 4,2	28,7 ± 4,3	0,78	0,38
Pliegue Subescapular (mm)	17,3 ± 9,0	19,0 ± 7,4	18,4 ± 8,0	22,0 ± 8,3	19,9 ± 9,1	23,3 ± 9,9	0,01	0,61
Pliegue Suprailíaco (mm)	16,5 ± 7,8	16,8 ± 8,5	20,8 ± 8,9	21,0 ± 9,3	23,7 ± 7,9	24,2 ± 9,3	<0,001	0,83
Circunferencia Pierna (cm)	51,6 ± 4,8	50,6 ± 5,6	53,0 ± 4,8	52,7 ± 5,9	53,0 ± 4,3	53,7 ± 4,5	0,01	0,66

¹Media ± DE ²Efecto significativo $p < 0,05$ en el Modelo Lineal Mixto (medidas repetidas) ^a para factor intragrupo (entre evaluaciones) ^b para factor intergrupo (entre grupos de pertenencia)

- **Parámetros antropométricos estimados por Ecografía obstétrica**

Los datos correspondientes a la estimación ecográfica seriada del crecimiento fetal se resumen en la tabla 5. El percentil de la circunferencia abdominal (PcCA) y el cociente entre la circunferencia abdominal y la longitud del fémur (PcCA/LF) en E3 fueron significativamente superiores en el grupo DM1 que en los controles ($p=0,002$ y $p=0,006$, respectivamente). Mediante el Modelo Lineal Mixto de Medidas Repetidas, solo se observaron diferencias significativas en el PcCA entre los 2 grupos ($p=0,04$) y no se observaron diferencias entre evaluaciones (a lo largo de la gestación).

Tabla 5. Parámetros ecográficos durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 20,2 ± 0,8 sem		E2 28,5 ± 0,9 sem		E3 34,7 ± 2,0 sem		Significación (P) ²	
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	Tiempo ^a	Grupo ^b
Pc CA (%)	59,7 ± 19,4	60,2 ± 21,0	50,4 ± 21,5	69,6 ± 24,0	48,7 ± 20,0	81,2 ± 20,6	0,24	0,04
Pc CA /LF (%)	70,3 ± 17,1	54,9 ± 25,6	55,4 ± 18,6	71,0 ± 21,4	51,4 ± 17,7	76,1 ± 18,6	0,83	0,27

¹Media ± DE ²Efecto significativo $p < 0,05$ en el Modelo Lineal Mixto (medidas repetidas) ^a para factor intragrupo (entre evaluaciones) ^b para factor intergrupo (entre grupos de pertenencia); CA: Circunferencia Abdominal; LF: Longitud Femoral

- **Parámetros Antropométricos Neonatales**

La semana de finalización de gestación para todo el grupo fue de $39,0 \pm 2,0$ sem, siendo significativamente más precoz en el grupo DM1 que en el grupo control ($37,6 \pm 2,4$ vs. $39,7 \pm 1,4$ sem respectivamente; $p=0,001$), debido a que el 18,2% de las gestaciones del grupo DM1 fueron pretérmino frente al grupo de control en el que el 100% de las gestaciones se finalizaron a término. El porcentaje de cesáreas también fue superior en el grupo DM1 (58,3%) frente al grupo control (12,0%) ($p=0,006$). (Ver Tabla 6).

El peso al nacimiento de los neonatos de todo el grupo fue de $3468,7 \pm 372,1$ g, sin que se observaran diferencias entre los hijos de madres del grupo control ($3444,8 \pm 352,9$ g) con respecto al grupo DM1 ($3518,3 \pm 421,2$ g), tampoco se observaron diferencias en la talla, ni en el sexo de los neonatos. Sin embargo, al clasificar a nuestra población de neonatos en tres grupos según los percentiles de crecimiento ajustados para semanas de gestación y sexo de nuestra población: pequeños para edad gestacional (PEG) (<percentil 10), adecuados para edad gestacional (AEG) (percentil entre 10-90) y grandes para edad gestacional (GEG) (>percentil 90), el porcentaje de neonatos GEG fue superior en el grupo de madres con DM1 con respecto al grupo control (41,7 vs. 8,0% respectivamente; $p=0,025$) (Tabla 6).

Se realizaron medidas antropométricas fetales en un subgrupo de 21 controles y 8 DM1, no obteniéndose diferencias entre grupos en cuanto al perímetro cefálico, perímetro medio del brazo, circunferencia de pierna, longitud de brazo, longitud de antebrazo, perímetro torácico y circunferencia de cintura. Sin embargo, los neonatos hijos de madres DM1 mostraron valores mayores del pliegue subescapular ($p<0,001$), no observándose diferencias en el resto de los pliegues (Tabla 6).

La grasa en el tronco (g), la cantidad de masa grasa total presentada en gramos (g) y en porcentaje (%) fueron superiores en los neonatos hijos de madres DM1 ($p=0,001$, $p=0,020$ y $p=0,040$, respectivamente). También fueron superiores: la suma de pliegues ($p=0,010$), el índice ponderal (IP) ($p=0,049$) y

el CTS (índice de distribución central de la grasa) ($p=0,003$) en el grupo DM1 con respecto al grupo control (Tabla 6).

Tabla 6. Parámetros antropométricos neonatales entre grupo control y grupo DM1

	CONTROL (n=21)	DM1 (n=8)	valor p
Semanas gestación al Parto (s)¹	39,7 ± 1,4	37,6 ± 2,4	0,001**
Prematuridad <37 sem n (%)	0 (0)	2 (18,2)	0,094
Cesárea n (%)	3 (12,0)	7 (58,3)	0,006**
Peso (g)¹	3444,8 ± 352,9	3518,3 ± 421,2	0,581
Talla (cm)¹	50,3 ± 1,8	49,6 ± 1,5	0,272
Neonatos GEG n (%)	2 (8,0)	5 (41,7)	0,025*
Niños n (%)	16 (61,5)	9 (75)	0,486
Pliegue Tricipital (mm)¹	4,5 ± 0,8	4,9 ± 0,6	0,190
Pliegue Subescapular (mm)¹	4,4 ± 0,7	5,9 ± 1,1	<0,001**
Pliegue Bicipital (mm)¹	3,6 ± 0,6	3,8 ± 0,4	0,300
Pliegue Suprailíaco (mm)¹	3,5 ± 0,6	4,0 ± 0,7	0,090
Grasa tronco (gr)¹	187,7 ± 71,3	311,9 ± 100,4	0,001**
Grasa total (gr)¹	365,9 ± 133,7	501,4 ± 136,0	0,022*
Grasa total (%)¹	12,1 ± 2,2	14,2 ± 2,5	0,040*
Grasa Neonatal >14% n (%)	3 (14,3)	4 (50,0)	0,068
Suma Pliegues Neonato (mm)¹	16,0 ± 2,3	18,6 ± 2,2	0,010*
IP (kg/m³)¹	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,3	0,049*
CTS (%)¹	49,4 ± 2,4	52,9 ± 3,0	0,003**

¹Media ± desviación estándar; GEG: grande para su edad gestacional; IP: índice ponderal; CTS: índice de distribución central de grasa *Valor estadísticamente significativo en t-test $p<0,05$; **Valor estadísticamente significativo en t-test $<0,01$

1.4. Parámetros de Ingesta Dietética y Actividad Física referidos

- Cuestionario de Frecuencia de Alimentos

En la tabla 7 se muestra la ingesta media de energía y macronutrientes en E1 y E3 en ambos grupos. En E1 el grupo total de gestantes estudiadas refirieron una ingesta energética (IE) de $2734,7 \pm 682,9$ Kcal/día [IC 95% 2513,4; 2956,1], siendo ésta significativamente inferior en el grupo DM1 que en el grupo control ($2399,9 \pm 378,1$ vs. $2883,6 \pm 739,2$; $p=0,039$). Con respecto a la

ingesta recomendada de energía para mujeres de 20 a 39 años por SENC [179] (2300 Kcal), el 25,9% de las gestantes del grupo control y el 41,7% del grupo DM1 refirió un consumo inferior a la ingesta recomendada. En E3 las mujeres estudiadas refirieron una ingesta de $2464,1 \pm 492,4$ Kcal/día [IC 95% 2302,3; 2625,9], sin mostrarse diferencias entre grupos, con respecto a la ingesta recomendada para gestantes de 20 a 39 años en la segunda mitad de gestación por SENC (2550 Kcal). Sin embargo al analizarlo de forma individual, un 57,7% del grupo control y un 58,3% del grupo DM1 refirieron un consumo inferior a la ingesta recomendada. De E1 a E3 el grupo control tuvo una disminución del AET de aproximadamente -362,3 Kcal/día y el grupo DM1 de -59,8 Kcal/día. Ver Tabla 7.

En cuanto a la ingesta de proteínas, el porcentaje de consumo medio del AET referido en E1 en ambos grupos fue de $20,4 \pm 3,9$ [IC 95% 19,2; 21,7], sin mostrar diferencias entre los grupos de estudio. Un 51,9% del grupo control y un 33,3% del grupo DM1 no llegaron al 20% recomendado por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo [18]. En E3, el consumo referido global fue de $22,4 \pm 4,2$ [IC 95% 21,0; 23,7], mostrando el grupo DM1 un consumo superior al grupo control ($p=0,031$). Un 34,6% del grupo control y un 16,7% refirieron un consumo inferior a las cantidades recomendadas en este periodo del embarazo. Ver Tabla 7.

El porcentaje de consumo medio de hidratos de carbono del AET referido por el grupo total en E1 fue de $40,3 \pm 6,7$ [IC 95% 38,1; 42,5], sin diferencias entre grupos. Aproximadamente un 50% de mujeres en ambos grupos ingerían menos del 40% del AET en forma de hidratos de carbono. En E3 el porcentaje de consumo medio referido de HC del AET por el grupo total fue de $46,2 \pm 4,9$ con [IC 95% 44,6; 47,8], sin diferencias entre grupos. El 7,7% del grupo control y el 8,3% del grupo DM1 se encontraron por debajo de la ingesta recomendada de hidratos de carbono. Ver Tabla 7.

El consumo referido medio de lípidos por el grupo total en E1 fue de $38,8 \pm 6,7$ [IC 95% 36,6; 41,0] del AET que se aproximaba a las cantidades recomendadas. Un 40,7% del grupo control y un 33,3% del grupo DM1

refirieron una ingesta superior al 40% recomendado. En E3 la ingesta de lípidos referida se incrementó en el grupo total y fue de $42,1 \pm 5,2$ del AET [IC 95% 40,3; 43,8]. En este periodo, también se incrementó el porcentaje de pacientes que tenían una ingesta superior a la recomendada, siendo un 57,7% del grupo control y un 75,0% del grupo DM1. No se observaron diferencias entre ambos grupos en ninguna de las 2 evaluaciones. Ver Tabla 7.

En ambas evaluaciones y en ambos grupos se observaron mayores ingestas referidas provenientes de AG monoinsaturados en comparación con otros AG: en E1 ($20,7\% \pm 6,0$ en el grupo control y $21,5\% \pm 5,7$ en el grupo DM1) del AET y en E3 ($21,4\% \pm 4,5$ en el grupo control y $22,3\% \pm 4,5$ en el grupo DM1) del AET.

Tabla 7. Ingestas diaria de macronutrientes evaluada por CFA e ingestas inferiores a IRN durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 13,2 ± 2,7 sem			E3 34,1 ± 2,0 sem		
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p
Energía (Kcal/día)	2883,6 ± 739,2	2399,9 ± 378,1	0,039*	2521,3 ± 477,1	2340,1 ± 523,1	0,298
Ingesta inferior a IRN ² (n; %)	7 (25,9)	5 (41,7)		15 (57,7)	7 (58,3)	
Proteína (g/día)	146,1 ± 60,0	127,9 ± 29,1	0,325	131,6 ± 38,1	140,7 ± 36,2	0,495
% de AET	20,1 ± 4,0	21,3 ± 3,6	0,344	21,4 ± 4,1	24,5 ± 3,7	0,031*
Ingesta inferior a IRN ³ (n; %)	14 (51,9)	4 (33,3)		9 (34,6)	2 (16,7)	
Hidratos de Carbono (g/día)	288,7 ± 76,1	238,0 ± 44,8	0,039*	300,5 ± 66,6	254,9 ± 56,3	0,047*
% de AET	40,6 ± 7,6	39,6 ± 4,4	0,684	47,1 ± 5,2	44,1 ± 3,6	0,079
Ingesta inferior a IRN ³ (n; %)	14 (51,9)	6 (50,0)		2 (7,7)	1 (8,3)	
Lípidos (g/día)	125,9 ± 42,5	103,1 ± 24,2	0,091	114,4 ± 26,3	112,8 ± 39,3	0,879
% de AET	38,9 ± 7,0	38,6 ± 6,2	0,915	41,8 ± 5,6	42,7 ± 4,7	0,633
Ingesta superior a IRN ³ (n; %)	11 (40,7)	4 (33,3)		15 (57,7)	9 (75,0)	
Colesterol (mg/día)	501,7 ± 252,5	385,0 ± 129,3	0,140	411,8 ± 151,2	409,4 ± 110,0	0,962
Ingesta superior a IRN ² (n; %)	21 (77,8)	9 (75,0)		20 (76,9)	10 (83,3)	

¹Media ± DE ²Ingesta recomendada de nutrientes para mujeres de 20 a 39 años por SENC ³Ingesta recomendada de nutrientes para gestantes por Grupo Español de Diabetes y Embarazo *Valor estadísticamente significativo en t-test p<0,05; CFA = Cuestionario de frecuencia de alimentos; AET= Aporte energético total

Al realizar el análisis por grupos de alimentos, el grupo DM1 refirió consumir menor porcentaje de energía total procedente del grupo de azúcares simples que el grupo control, tanto en E1 ($9,2 \pm 4,0$ vs. $15,5 \pm 7,1\%$ de AET, respectivamente; $p= 0,006$), como en E3 ($7,7 \pm 7,6$ vs. $15,2 \pm 7,2\%$ de AET, respectivamente; $p= 0,006$), sin que se observaran diferencias en el consumo referido para ninguno de los otros 11 grupos de alimentos (Figuras 12 y 13).

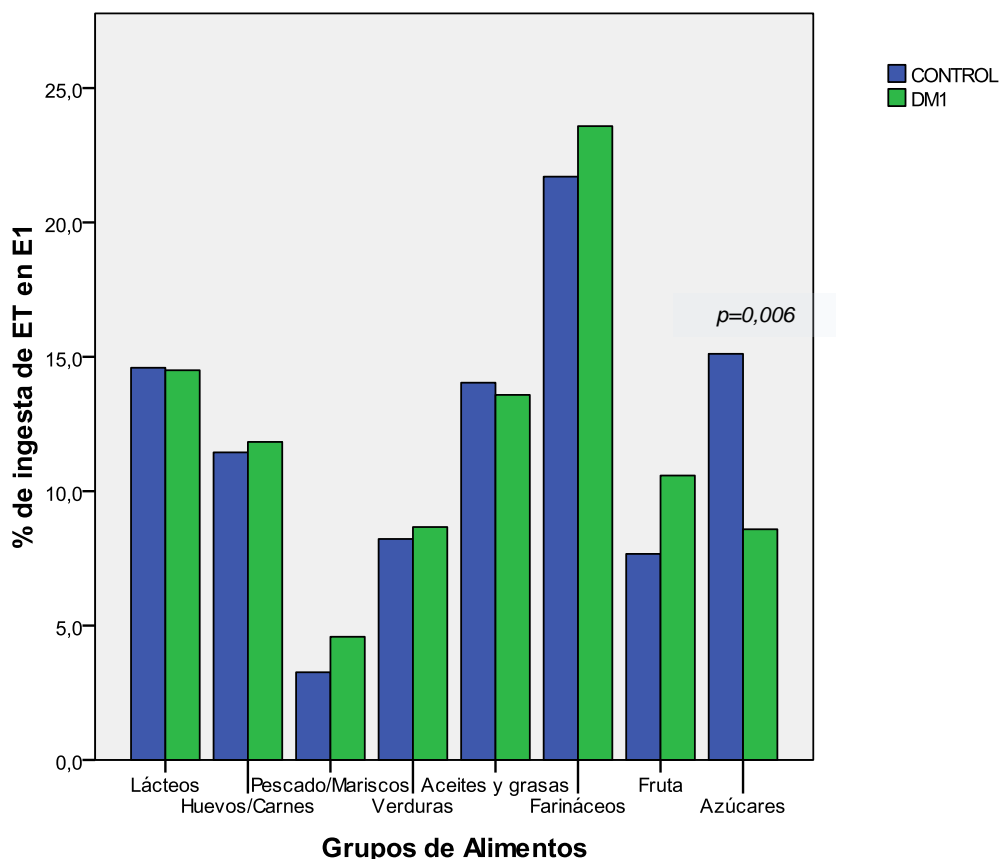


Figura 12. Porcentaje de consumo por grupos de alimentos en E1 entre grupos control y DM1. ET; Energía total.

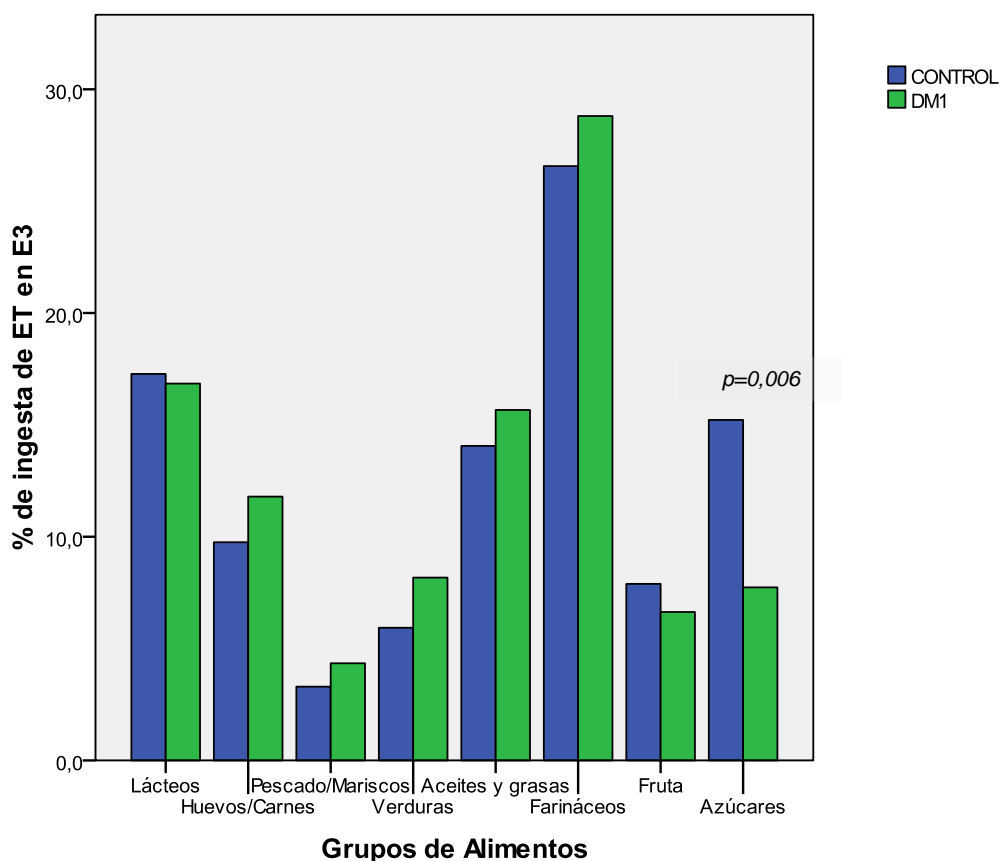


Figura 13. Porcentaje de consumo por grupos de alimentos en E3 entre grupos control y DM1. ET: energía total

En la tabla 8 se muestra las ingestas medias de micronutrientes referidas por CFA y el porcentaje de gestantes que refirieron un consumo inferior a las Ingestas Recomendadas de Nutrientes (IRN) por SENC [179] tanto en E1 como en E3. En E1 se observó que un 34,6% del grupo control y un 50% del grupo DM1 no cumplieron con la IRN de hierro (30 mg/día) del SENC para la gestación y que un 88,9% del grupo control y el 100% del grupo DM1 no cumplieron con la IRN (20 mg/día) del zinc. Algo similar ocurrió para el zinc en E3 ya que un 84,5% del grupo control y el 100% del grupo DM1 no llegaron a la ingesta mínima recomendada. Asimismo, en cuanto a la ingesta de vitamina D, se observó que en E1 y en E3 prácticamente el 100% de las gestantes no llegaron a los 10 mcg/día que es la ingesta mínima recomendada de vitamina D. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Ingestas diaria de micronutrientes e ingestas inferiores al IRN evaluadas por CFA durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

		E1 13,2 ± 2,7 sem			E3 34,1 ± 2,0 sem		
	IRN	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p*	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p*
Calcio	1100 mg/día	1435,3 ± 456,3	1277,9 ± 257,7	0,273	1502,0 ± 500,3	1462 ± 447,7	0,815
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	6 (22,2)	3 (25,0)		5 (19,2)	2 (16,7)	
Hierro	30 mg/día	61,5 ± 41,1	55,1 ± 38,6	0,652	38,9 ± 21,8	32,2 ± 11,3	0,321
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	5 (18,5)	2 (16,7)		9 (34,6)	6 (50)	
Zinc	20 mg/día	13,9 ± 5,8	12,0 ± 3,4	0,292	14,5 ± 5,0	13,7 ± 2,8	0,595
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	24 (88,9)	12 (100,0)		22 (84,5)	12 (100)	
Ácido Fólico	450 mcg /día	1097,2 ± 246,7	1056,0 ± 283,2	0,648	643,5 ± 218,0	575,3 ± 141,5	0,330
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	1 (3,7)	0 (0)		6 (23,1)	2 (16,7)	
Vitamina D	10 mcg /día	4,3 ± 3,1	3,9 ± 2,6	0,760	3,7 ± 2,1	4,6 ± 2,7	0,268
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	26 (96,3)	12 (100)		26 (100)	11 (91,7)	
Vitamina B12	2,2 mcg/día	22,3 ± 12,5	20,6 ± 17,1	0,730	15,4 ± 9,5	14,7 ± 10,1	0,841
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	1 (3,7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
Vitamina C	80 mg/día	308,7 ± 151,8	255,3 ± 90,6	0,266	332,9 ± 157,3	237,5 ± 78,2	0,055
	Ingesta inferior a IRN (n; %)	1 (3,7)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	

¹Media ± DE *Sin diferencias significativas en t-test entre grupos; IRN= Ingesta Recomendada de Nutrientes para la población española durante la gestación por SENC; CFA= Cuestionario de frecuencia de alimentos

- Calidad de la Dieta

Las gestantes del grupo DM1 presentaron mayor adherencia a la dieta mediterránea evaluado por la puntuación obtenida en el índice del cuestionario DietMed en comparación con las gestantes del grupo control tanto en E1 como en E3 (ver Tabla 9).

Tabla 9. Adherencia a la dieta mediterránea durante la gestación entre grupo control y grupo DM1 evaluado por el cuestionario DietMed

	Grupo	Media \pm DE	IC 95%	valor p
E1	CONTROL (n=27)	7,9 \pm 2,2	(-2,9; -0,7)	0,041*
13,2 \pm 2,7 sem	DM1 (n=12)	9,3 \pm 1,5		
E3	CONTROL (n=27)	7,6 \pm 2,4	(-3,2; -0,2)	0,032*
34,1 \pm 2,0 sem	DM1 (n=12)	9,3 \pm 1,4		

*Valor estadísticamente significativo en t-test $p < 0,05$

- Cuestionario de Actividad Física

La actividad física referida en la gestación en E1 y en E3 se resume en la tabla 13. En E1 ningún componente de actividad física referida (trabajo, deporte, tiempo libre y total) mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, en E3 el grupo DM1 refirió realizar un mayor porcentaje de AF en tiempo libre ($p=0,020$) y de AF total ($p=0,024$) con respecto al grupo control (ver figura 14 y tabla 10)

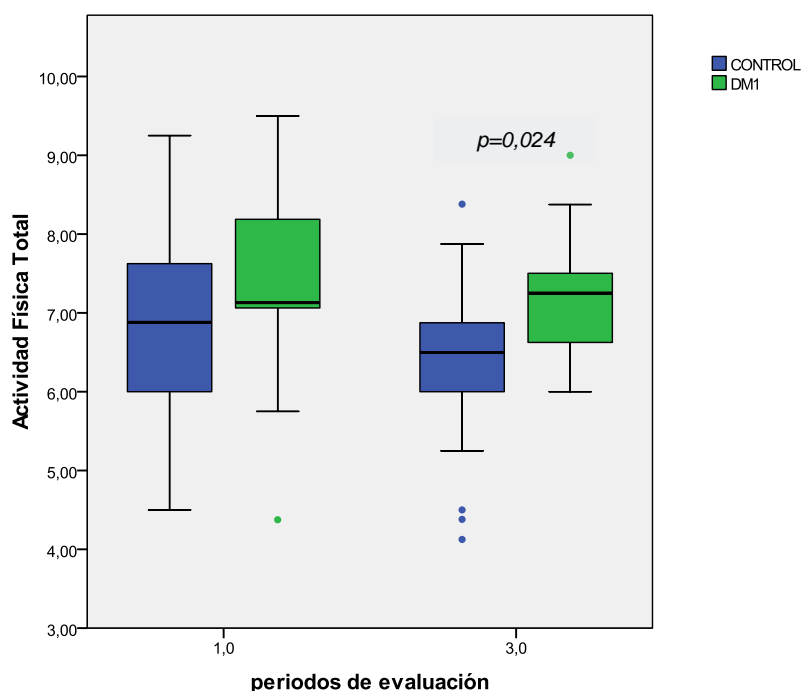


Figura 14. Actividad Física total referida durante la gestación entre grupos control y DM1

Tabla 10. Actividad Física referida durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 13,2 ± 2,7 sem			E3 34,1 ± 2,0 sem		
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	valor p
AF trabajo	2,3 ± 0,6	2,5 ± 0,8	0,455	2,5 ± 0,5	2,5 ± 0,6	0,976
AF deporte	1,8 ± 0,6	1,9 ± 1,0	0,597	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,7	0,055
AF tiempo libre	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,7	0,381	2,5 ± 0,6	3,0 ± 0,3	0,020*
AFT	6,8 ± 1,1	7,3 ± 1,4	0,224	6,4 ± 1,1	7,2 ± 0,9	0,024*

¹Media ± DE; AF: actividad física; AFT= Actividad física total *Valor estadísticamente significativo en t-test $p < 0,05$

1.5. Parámetros bioquímicos

Como era de esperar, los niveles de glucosa y hemoglobina glicada (HbA1c) fueron superiores en el grupo DM1 con respecto al grupo control en cada una de las evaluaciones realizadas (valores de glucosa: $p=0,002$ en E1, $p < 0,001$ en

E2 y $p=0,003$ en E3; valores de HbA1c: $p<0,001$ en E1, $p<0,0001$ en E2 y $p<0,001$ en E3) (Figuras 15 y 16). Mediante el Modelo Lineal Mixto de Medidas Repetidas, se observaron diferencias en los valores de HbA1c tanto a lo largo de la gestación ($p<0,001$) como entre grupos ($p<0,001$) (Tabla 11).

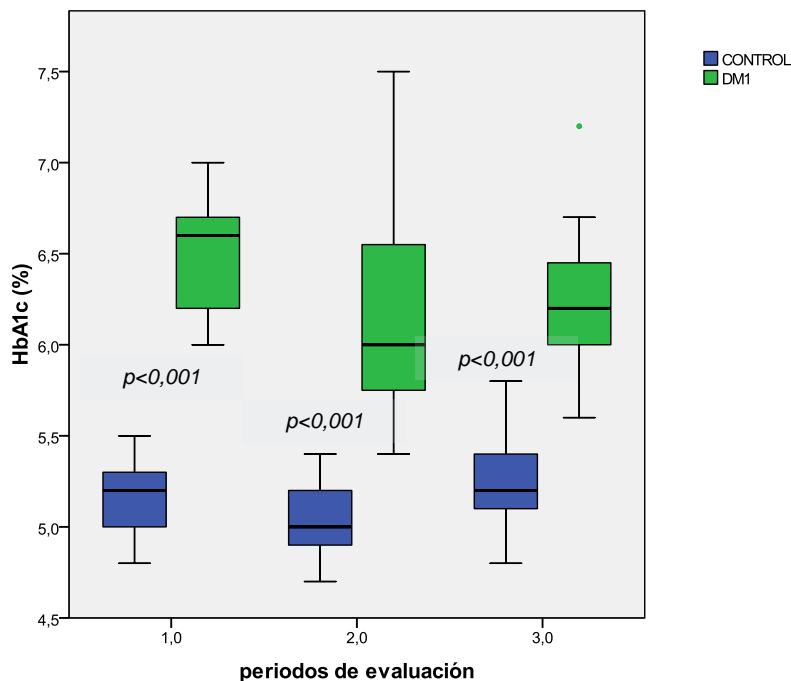


Figura 15. Niveles de HbA1c (%) durante la gestación entre grupos control y DM1

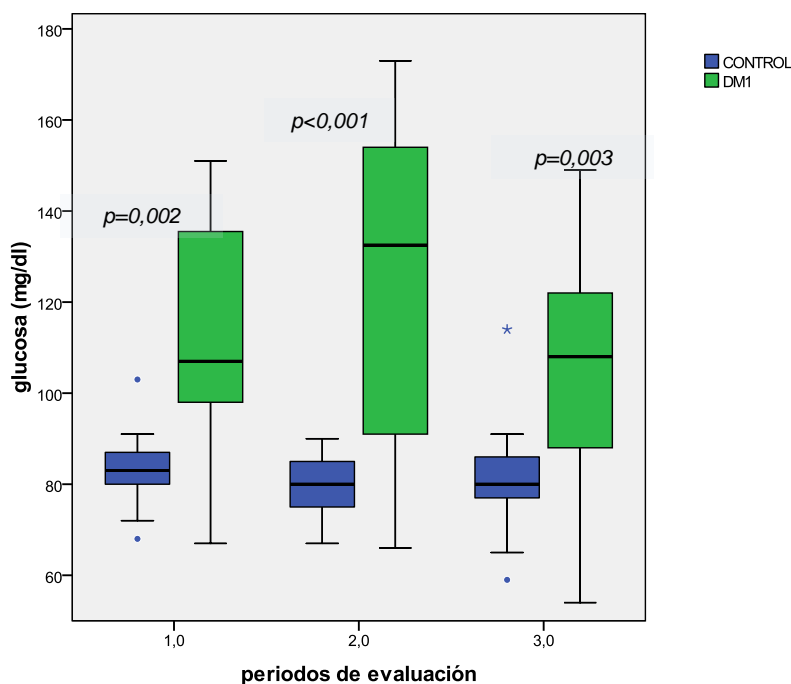


Figura 16. Niveles de glucosa (mg/dl) durante la gestación entre grupos control y DM1

Tabla 11. Parámetros bioquímicos y hormonales sanguíneos durante la gestación entre grupo control y grupo DM1¹

	E1 13,4 ± 2,9 sem		E2 25,5 ± 1,9 sem		E3 33,9 ± 2,0 sem		Significación (P) ²	
	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	CONTROL (n=27)	DM1 (n=12)	Tiempo ^a	Grupo ^b
BN	4,2 ± 10,2	1,5 ± 6,8	5,2 ± 7,6	3,5 ± 5,0	11,7 ± 36,4	2,0 ± 4,6	0,43	0,34
Glucosa (mg/dl)	82,7 ± 7,4	113 ± 43,4	79,4 ± 6,1	122,9 ± 34,9	81,0 ± 10,3	102,8 ± 30,1	0,16	<0,001
HbA1c (%)	5,1 ± 0,2	6,6 ± 0,6	5,0 ± 0,2	6,2 ± 0,6	5,2 ± 0,2	6,3 ± 0,4	<0,001	<0,001
HDL (mg/dl)	70,5 ± 11,4	78,7 ± 11,7	77,8 ± 13,2	86,3 ± 11,1	71,9 ± 10,8	80,9 ± 4,6	0,25	0,04
LDL (mg/dl)	96,7 ± 29,0	84,8 ± 18,8	130,1 ± 36,6	118,2 ± 26,9	138,9 ± 38,2	140,5 ± 40,4	<0,001	0,95
Colesterol total (mg/dl)	186,1 ± 35,0	176,7 ± 19,7	241,4 ± 41,8	230,5 ± 29,1	254,4 ± 41,4	254,9 ± 46,4	<0,001	0,94
Triglicéridos (mg/dl)	94,3 ± 42,1	58,8 ± 19,5	166,1 ± 84,6	118,9 ± 28,4	197,9 ± 67,3	174,9 ± 53,2	<0,001	0,24
Índice CT / c-HDL	2,7 ± 0,6	2,3 ± 0,4	3,2 ± 0,8	2,7 ± 0,4	3,6 ± 1,1	3,2 ± 0,6	<0,001	0,31
Índice c-LDL / c-HDL	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3	1,7 ± 0,6	1,4 ± 0,4	2,0 ± 0,8	1,7 ± 0,5	<0,001	0,43
Albúmina (g/dl)	4,2 ± 0,2	4,0 ± 0,3	3,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,7 ± 0,2	3,6 ± 0,2	<0,001	0,33
Proteínas (g/dl)	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,4	6,6 ± 0,3	6,4 ± 0,4	6,5 ± 0,6	6,3 ± 0,3	0,41	0,50
Calcio corregido (mg/dl)	9,1 ± 0,2	9,2 ± 0,3	9,0 ± 0,6	8,8 ± 0,3	8,8 ± 0,3	8,9 ± 0,3	0,02	0,56
Fosfato (mg/dl)	3,6 ± 0,4	3,7 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,4 ± 0,4	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,4	0,001	1,00
Hemoglobina (g/dl)	12,6 ± 0,8	12,5 ± 1,1	11,8 ± 0,7	11,6 ± 0,6	11,9 ± 0,9	12,0 ± 1,2	0,01	0,83
PTH (pg/ml)	27,9 ± 15,2	21,9 ± 9,90	30,6 ± 15,8	24,4 ± 16,6	42,4 ± 19,1	36,8 ± 22,1	0,005	0,44
TSH (mUI/L)	2,0 ± 1,3	2,1 ± 1,0	2,3 ± 1,0	2,2 ± 0,7	2,4 ± 0,9	2,0 ± 0,5	0,58	0,86

¹Media ± DE ²Efecto significativo p<0,05 en el Modelo Lineal Mixto (medidas repetidas) ^a para factor intragrupo (entre evaluaciones) ^b para factor intergrupo (entre grupos de pertenencia); BN= balance nitrogenado. TSH: tirotropina; PTH: paratormona; Índice CT/cHDL: índice colesterol total/colesterol HDL. Índice c-LDL/c-HDL: índice colesterol LDL/colesterol HDL.

Los niveles de colesterol total (CT) y colesterol LDL (c-LDL) aumentaron significativamente a lo largo de la gestación ($p < 0,001$ en ambas variables), pero no se encontraron diferencias entre grupos (Tabla 11). Los niveles de triglicéridos (TGC) aumentaron también significativamente a lo largo de la gestación en ambos grupos ($p < 0,001$), observándose niveles significativamente inferiores en E1 en el grupo DM1 con respecto al grupo control ($p = 0,022$) (Tabla 11).

En los niveles de colesterol HDL (c-HDL) no se observaron diferencias entre las evaluaciones. Sin embargo si se observaron diferencias entre grupos: en E3 el grupo DM1 mostró niveles superiores de c-HDL con respecto al grupo control ($p = 0,013$), y cuando consideramos los niveles a lo largo de la gestación, también el grupo DM1 mostró niveles superiores con respecto al grupo control ($p = 0,038$). En la figura 17 se muestra la evolución de los niveles de colesterol HDL en los dos grupos.

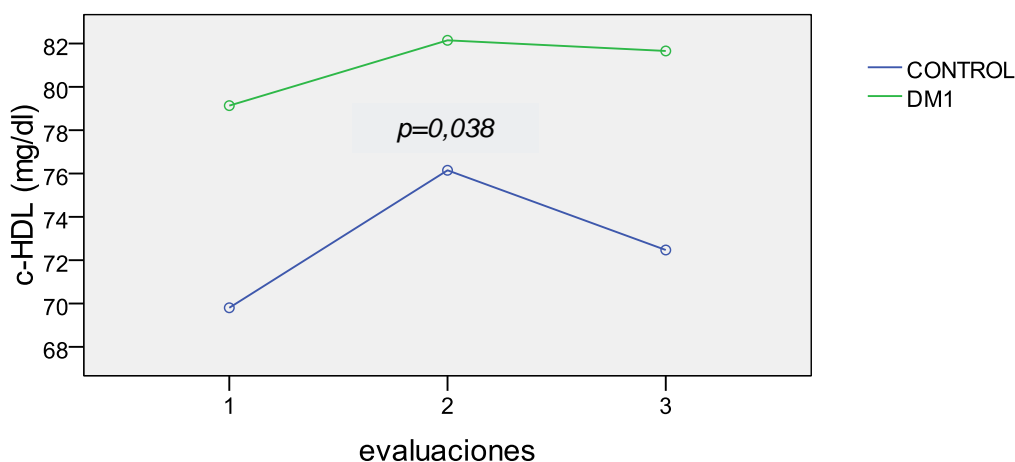


Figura 17. Tendencia de los niveles de c-HDL durante la gestación entre grupos control y DM1

La ratio o índice entre el colesterol total y el colesterol HDL (CT/c-HDL) resultó ser inferior en el grupo de gestantes DM1 en E1 ($p = 0,044$) (figura 18). Al analizar este índice a lo largo de la gestación, observamos que aumentó significativamente a lo largo de ésta en ambos grupos ($p < 0,001$), pero no observamos diferencias entre ellos. Algo similar se observó con el índice entre el colesterol LDL y colesterol HDL (c-LDL/c-HDL) ($p < 0,001$) (Ver Tabla 11).

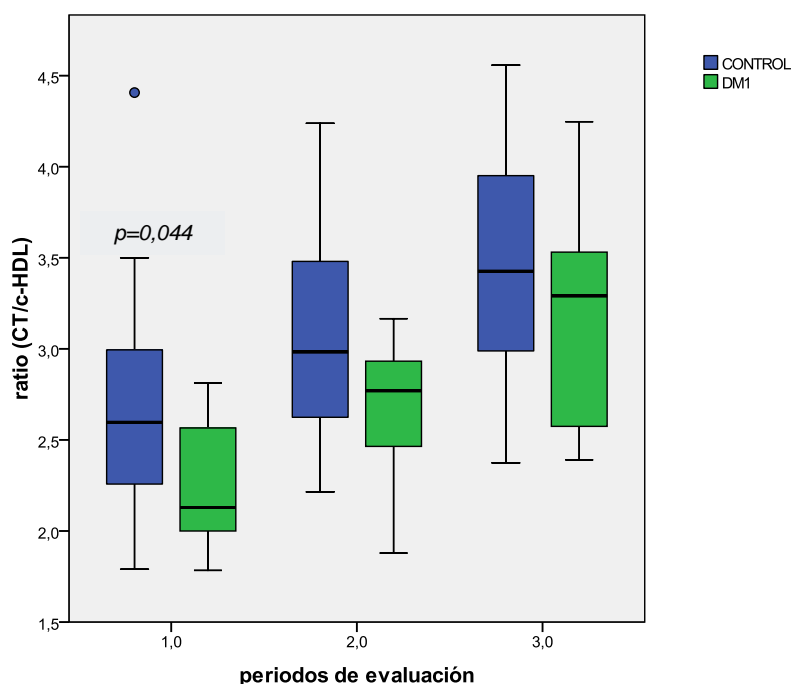


Figura 18. Niveles de ratio (CT-C-HDL) durante la gestación entre grupos control y grupo DM1

Los niveles de albúmina fueron inferiores en el grupo de gestantes DM1 con respecto al grupo control en E1 y E2 ($p=0,014$ y $p=0,024$ respectivamente) (figura 19). Mediante el Modelo Lineal Mixto de Medidas Repetidas, solo se observó un descenso significativo a lo largo de la gestación en ambos grupos ($p<0,001$) (Tabla 11).

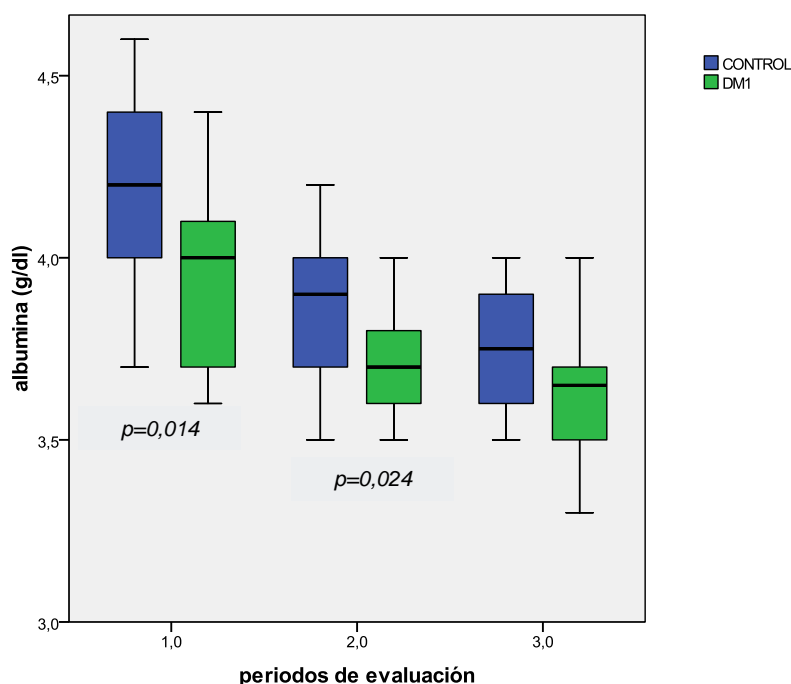


Figura 19. Niveles de albúmina (g/dl) durante la gestación entre grupos control y DM1

Los niveles de calcio corregido, fosfato, hemoglobina y PTH fueron similares en ambos grupos, sin embargo en ambos grupos los niveles de calcio, fosfato y hemoglobina si presentaron un descenso progresivo a lo largo de la gestación ($p=0,022$, $p=0,001$, $p=0,008$ respectivamente), mientras que los niveles de PTH aumentaron ($p=0.004$) (Tabla 11).

Los niveles de proteínas totales y de TSH se mantuvieron estables a lo largo de la gestación y no hubo diferencias entre grupos (Tabla 11). Las medias de los valores de péptido C, insulina y HOMA-IR evaluados en el grupo control se muestran en la Tabla 12. Las 3 variables mostraron un aumento significativo entre evaluaciones ($p<0,001$, $p=0,001$ y $p=0,013$, respectivamente). El aumento de los niveles de insulina fue más marcado entre E2 y E3 (48,6%) que entre E1 y E2 (26,7%).

Tabla 12. Parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina durante la gestación en el grupo control¹

	E1 13,2 ± 2,7 sem	E2 25,7 ± 1,5 sem	E3 34,1 ± 2,0 sem	Significación (P) ² Tiempo ^a
Péptido C (ng/ml)	1,0 ± 0,3	1,4 ± 0,5	2,0 ± 1,1	<0,001
Insulina (mUI/L)	8,6 ± 4,1	10,9 ± 5,7	16,2 ± 12,2	0,001
Índice HOMA	1,7 ± 0,8	2,1 ± 1,1	3,5 ± 3,4	0,013

¹Media ± DE ²Efecto significativo $p < 0,05$ en el Modelo Lineal Mixto (medidas repetidas)
^apara factor intragrupo (entre evaluaciones); E1: evaluación 1; E2: evaluación 2; E3: evaluación 3.

La cantidad total de unidades de insulina requeridas diariamente y de unidades de insulina por kg de peso en el grupo de gestantes DM1 se muestran en la tabla 13. Ambas variables mostraron un aumento significativo entre las evaluaciones ($p=0,023$ y $p=0,039$ respectivamente), que fue mayor entre E2 y E3 (29,2%) que entre E1 y E2 (24,4%).

Tabla 13. Dosis de insulina utilizadas durante la gestación en el grupo DM1¹

	E1 13,2 ± 2,7 sem	E2 25,7 ± 1,5 sem	E3 34,1 ± 2,0 sem	Significación (P) ² Tiempo ^a
Dosis Insulina total (u/día)	35,2 ± 14,3	43,8 ± 15,0	56,6 ± 26,0	0,02
Insulina por Peso (u/kg/día)	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,3	0,04

¹Media ± DE ²Efecto significativo $p < 0,05$ en el Modelo Lineal Mixto (medidas repetidas)
^apara factor intragrupo (entre evaluaciones); E1: evaluación 1; E2: evaluación 2; E3: evaluación 3.

2. Análisis Bivariado

2.1. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos maternos

Se determinaron las correlaciones bivariadas en el grupo total que se muestran en la Tabla 14, luego se analizaron por separado para el grupo control y para el grupo DM1.

Tabla 14. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos maternos en grupo total

	E1		E2		E3		
	PP (kg)	Peso (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	SP (mm)
GEB (Kcal/día) E1	,809**	,810**	0,408*	,816**	-	,799**	0,504*
GEB (Kcal/día) E2	,682**	,674**	-	,682**	-	,654**	0,451*
GEB (Kcal/día) E3	,659**	,711**	,566**	,740**	0,519*	,741**	0,648*

Correlaciones bivariadas: *correlación $p < 0,01$; **correlación $p < 0,001$; GEB= Gasto Energético Basal; PP: peso previo; SP: suma Pliegues E1: evaluación 1; E2: evaluación 2; E3: evaluación 3.

En el grupo control se observó que el GEB en E1, E2 y E3 se relacionó positivamente con el peso previo, con el peso en E1, con el peso en E2 y con el peso en E3. Además en este mismo grupo, el GEB en E1 se relacionó positivamente con la suma de pliegues materna en E1 y en E3, y el GEB en E3 se relacionó directamente con la suma de pliegues materna en E2 y en E3. Ver Tabla 15.

Tabla 15. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos maternos en grupo control

	E1		E2		E3		
	PP (kg)	Peso (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	SP (mm)
GEB (Kcal/día) E1	,883**	,854**	,655*	,858**	-	,846**	0,643*
GEB (Kcal/día) E2	,736**	,714**	-	,737**	-	,716**	-
GEB (Kcal/día) E3	,784**	,800**	-	,806**	,604*	,814**	,612*

Correlaciones bivariadas: *correlación $p < 0,01$; **correlación $p < 0,001$; GEB= Gasto Energético Basal; PP: peso previo; SP: suma Pliegues E1: evaluación 1; E2: evaluación 2; E3: evaluación 3.

En el grupo DM1 el GEB en E1 también se relacionó positivamente con el peso previo, con el peso en E1, con el peso en E2 y con el peso en E3, sin embargo, las relaciones del GEB en E2 con el peso se perdieron, mientras que en E3, el GEB se relacionó directamente con el peso acumulado en E1, con el peso en E2, con el peso acumulado en E2 y con el peso en E3. Además, solo se mantuvieron las relaciones positivas entre la suma de pliegues materna en E3 con el GEB en E1, y con el GEB en E3. Ver Tabla 16.

Tabla 16. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos maternos en grupo DM1

	E1		E2			E3				
	PP (kg)	Peso o (kg) *	PA (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	PA (kg)	SP (mm)	Peso (kg)	PA (kg)	SP (mm)
GEB (Kcal/día) E1	,644*	,701*		,655*	,688*	-	-	,658*		0,678*
GEB (Kcal/día) E2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GEB (Kcal/día) E3	-	-	,655*	-	,675*	,652*	-	,677*	-	,757*

Correlaciones bivariadas: *correlación $p < 0,01$; **correlación $p < 0,001$; GEB= Gasto Energético Basal; PP: peso previo; PA: peso Acumulado; SP: suma pliegues; E1: evaluación 1; E2: evaluación 2; E3: evaluación 3. GEB: Gasto energético basal

En cuanto a la oxidación de nutrientes en el grupo control solo se encontraron asociaciones en E3. A mayor peso acumulado, mayor oxidación de HC ($r: 0,687$, $p < 0,01$) y menor oxidación de lípidos en esta evaluación ($r: -0,694$, $p < 0,01$). Para determinar si estas relaciones se veían condicionadas por la resistencia a la insulina, se ajustó para el índice HOMA-IR en esta evaluación, observando que ninguna de las 2 relaciones estaba influenciada por este factor (beta: $0,658$, $p = 0,057$ y beta: $-0,704$, $p = 0,70$, respectivamente).

En el grupo DM1, la oxidación de lípidos en E3 se relacionó positivamente con el IMC previo ($r: 0,773$, $p < 0,01$), con el IMC en E2 ($r: 0,845$, $p < 0,01$), con el IMC en E3 ($r: 0,837$, $p < 0,01$) y con la MG en E3 ($r: 0,865$, $p < 0,01$). Para determinar si estas relaciones se veían condicionadas por el control glicémico o el incremento de las unidades de insulina por kg de peso, se ajustó para el nivel de HbA1c en cada evaluación y para el incremento en las unidades de insulina por kg de peso utilizadas durante la gestación. Así pudimos observar que todas estas relaciones se perdieron tanto con la introducción del nivel de HbA1c como con el incremento de las unidades de insulina por kg de peso, es decir

que el grado de control glicémico y los requerimientos de insulina en la gestación son factores que influyen en el metabolismo de lípidos en este grupo.

2.2. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina

Se analizaron las correlaciones bivariadas para el grupo control y luego para el grupo DM1 por separado.

2.2a En el grupo control

En este grupo, observamos que a mayores niveles de insulina y de índice HOMA-IR en E1, mayor GEB en E1 ($r: 0,742, p<0,01$; $r: 0,768, p<0,001$, respectivamente) y mayor GEB en E3 ($r: 0,689, p<0,01$; $r: 0,715, p<0,01$, respectivamente). Asimismo los niveles de insulina y de HOMA-IR en E2 se relacionaron positivamente con el GEB en E3 ($r: 0,684, p<0,01$; $r: 0,646, p<0,01$, respectivamente). Para determinar si estas correlaciones se veían condicionadas por el peso, se ajustó para el IMC en E1 y en E3, así como para el peso acumulado de E1 a E3, observando que las correlaciones entre el índice HOMA-IR y los niveles de insulina en E1 y en E3 se perdían, es decir, que el IMC y el peso acumulado son factores que influyen dicha relación.

2.2b En el grupo DM1

En el grupo DM1 se observó que a mayor dosis de insulina por kg peso en E1 y mayor nivel de HbA1c en E3, mayor oxidación de lípidos en E3 ($r: 0,809, p<0,01$; $r: 0,914, p<0,01$, respectivamente). Asimismo la oxidación de HC en E3 se relacionó negativamente con las unidades de insulina por kg de peso en esta evaluación ($r:-0,858, p<0,01$). Ver Tabla 17.

Tabla 17. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina en grupo DM1

	E1		E2		E3	
	UI/peso (u/kg)	HbA1c (%)	UI/peso (u/kg)	HbA1c (%)	UI/ Peso (u/kg)	HbA1c (%)
oxidación HC (% del GEB) E3	0,041	-0,085	-0,582	-0,738	-0,391	-,858*
oxidación LIP (% del GEB) E3	,809*	0,459	0,519	0,529	,914*	0,483

*Correlaciones bivariadas: *correlación $p < 0,01$; **correlación $p < 0,001$; GEB= Gasto energético basal; HC= hidratos de carbono; LIP= lípidos; UI/Peso: unidades de insulina/peso*

2.3. Correlaciones entre parámetros del GEB y parámetros antropométricos neonatales

En el grupo control observamos relaciones positivas entre el GEB en E3 y la longitud ($r: 0,710, p < 0,01$), el pliegue tricípital ($r: 0,698, p < 0,01$), el pliegue bicipital ($r: 0,694, p < 0,01$) y la suma de pliegues ($r: 0,710, p < 0,01$) neonatales. Además a mayor oxidación de lípidos en E2, mayor pliegue tricípital ($r: 0,613, p = 0,045$). Para determinar si estas relaciones se veían condicionadas por el IMC en esta evaluación y el nivel de HbA1c, el análisis fue ajustado para ambas variables. En este modelo las relaciones entre el GEB en E3 y las determinaciones antropométricas neonatales se perdieron, es decir que la relación observada entre el GEB y la adiposidad neonatal estaba mediada por el IMC materno.

En el grupo DM1 no se encontró asociación entre el GEB en las diferentes evaluaciones con los parámetros antropométricos neonatales.

2.4. Correlaciones entre parámetros antropométricos maternos y parámetros de antropometría neonatal

En el grupo total, se observó que el incremento de peso materno se relacionó con parámetros antropométricos neonatales. La ganancia de peso por sem en E1 se relacionó positivamente con la MG neonatal ($r: 0,457, p<0,01$). Además la ganancia de peso por sem en E2 se relacionó con la grasa de tronco ($r: 0,389, p<0,01$), con el IP ($r: 0,383, p<0,01$) y con el CTS neonatales ($r: 0,481, p<0,01$).

Al analizar los grupos por separado, en el grupo control prevalecieron todas las relaciones anteriores. Sin embargo, en el grupo de pacientes con DM1 se perdieron las relaciones en E1, pero en E2 permanecieron las relaciones positivas entre la ganancia de peso con el IP neonatal ($r: 0,783, p<0,001$) y con la MG ($r: 0,853, p<0,01$). Ver Tabla 18.

Tabla 18. Correlaciones entre parámetros antropométricos maternos y parámetros antropométricos neonatales para el grupo DM1

Antropometría materna		Antropometría neonatal	
		IP	MG
E1	Ganancia de peso (kg/sem)	-	-
E2	Ganancia de peso (kg/sem)	,783**	,853*
E3	Ganancia de peso (kg/sem)	-	-

*Correlación bivariada * $p<0,01$ **correlación $p<0,001$ IP= índice ponderal; MG= masa grasa*

2.5. Correlaciones entre parámetros de la ingesta dietética materna y parámetros antropométricos maternos

En el grupo control se observó que a mayor IMC previo, menor ingesta de HC en E1 ($r:-0,394, p<0,01$). En el grupo DM1 la asociación anterior no pudo confirmarse. No obstante se observó que a mayor peso acumulado y ganancia de peso en E2, menor ingesta de energía total en E3 ($r:-0,596, p<0,01$ y $r:-$

0,746, $p < 0,001$, respectivamente). También que a mayor peso acumulado en E3, menor ingesta de energía total en E3 ($r: -0,633$, $p < 0,01$).

2.6. Correlaciones entre parámetros de ingesta dietética materna y parámetros antropométricos neonatales

En el grupo control se observó que a mayor ingesta de proteínas en E3 menor masa grasa neonatal y menor valor de la suma de pliegues ($r: -0,439$, $p < 0,01$; $r: -0,470$, $p < 0,01$, respectivamente). Para determinar si estas correlaciones se veían condicionadas por el peso, se ajustó para el IMC previo, así como para el peso acumulado de E1 a E3, y observamos que las correlaciones entre la ingesta de proteínas en esta evaluación y los índices de grasa neonatal se perdieron, es decir, que el IMC materno y el peso acumulado durante la gestación son factores que influyen sobre esta relación y no solo la ingesta de proteínas.

En el grupo DM1 la ingesta de HC en E3 se asoció negativamente con el porcentaje de grasa del neonato ($r: -0,735$, $p < 0,01$), mientras que el índice de adherencia a la DietMed en E3 se asoció positivamente con el PN ($r: 0,714$, $p < 0,001$). Para determinar si estas correlaciones se veían condicionadas por el peso, se ajustó para el IMC previo, así como para el peso acumulado de E1 a E3, y observamos que tanto la correlación de la ingesta de HC como la del índice de adherencia a la dieta mediterránea con los parámetros neonatales se perdieron, es decir, que el IMC materno y el peso acumulado durante la gestación son factores que influyen sobre esta relación y no solo la ingesta de HC.

2.7. Correlaciones entre parámetros de secreción y sensibilidad a la insulina y parámetros antropométricos neonatales

En el grupo control, se encontró en E2 una relación positiva entre los niveles de glucosa y el porcentaje de MG neonatal ($r: 0,580$, $p < 0,01$), además de asociaciones positivas entre los niveles de TGC maternos con el pliegue subescapular ($r: 0,445$, $p < 0,01$), bicipital ($r: 0,472$, $p < 0,01$), la grasa del tronco

($r: 0,456, p<0,01$), la grasa total ($r: 0,453, p<0,01$) y la suma de pliegues neonatales ($r: 0,460, p<0,01$).

En la población con DM1 se observó una asociación positiva entre los niveles de glucosa maternos en la primera mitad de la gestación (E1) y el pliegue tricípital neonatal ($r: 0,757, p<0,01$), así como entre los niveles de glucosa en E3 y el pliegue bicipital neonatal ($r: 0,808, p<0,01$). También, se objetivó una relación positiva entre los niveles de TGC maternos en E1 y el pliegue subescapular neonatal ($r: 0,836, p<0,01$).

3. Análisis Multivariante

3.1. Factores implicados en la determinación del GEB en E1, E2 y E3

Para internar analizar mejor cuales eran los factores que de forma independiente determinaban el GEB en nuestra población utilizamos el análisis de regresión lineal múltiple por pasos. Introdujimos el GEB en cada una de las evaluaciones como variable dependiente y el grupo de pertenencia, la edad, el peso en la evaluación correspondiente, el nivel de actividad física y la ingesta de energía. Dado que el peso fue una de las variables incluidas en cada modelo, a continuación eliminamos la variable peso e introdujimos la masa grasa y la masa magra para intentar determinar si aportaban más potencia al modelo.

En la primera evaluación, el modelo de regresión incluyó el peso, la edad y el grado de actividad física como variables independientes relacionadas con el GEB (Tabla 19). Para intentar determinar si la masa grasa y la masa libre de grasa podrían ser factores relacionados con el GEB, se excluyó el peso y se introdujeron estas dos variables en el modelo y se observó que la suma de pliegues, como marcador de la masa grasa fue incluido en el modelo, pero no fue así con el porcentaje de masa libre de grasa.

Tabla 19. Variables independientes relacionadas con el GEB en E1.

	Covariables	Beta estandarizada	P
Modelo 1 R²: 0,756	Peso	0,736	<0,001
	Edad	0,350	0,004
	Actividad Física	-0,242	0,032
Modelo 2. R²: 0.582	Altura	0,518	0,02
	Edad	0,340	0,025
	Suma de Pliegues	0,313	0,033

Modelo 1. Variables excluidas del modelo: grupo de pertenencia, altura, peso acumulado, ingesta energética.

Modelo 2. Variables excluidas del modelo: grupo de pertenencia, peso acumulado, ingesta energética, actividad física, porcentaje de masa libre de grasa.

La misma operación se realizó para determinar que variables se encontraban independientemente relacionadas con el GEB en la segunda evaluación. Se introdujeron como variables para ser seleccionadas, el grupo de pertenencia, la altura, el peso acumulado en E2, la edad, el peso en E2 y la ingesta energética y la actividad física en E1. En este caso, la única variable que fue incluida en el modelo fue el peso en E2 (R²: 0,459; beta estandarizada: 0.696; p<0,001). El modelo no mejoró al introducir la actividad física y la ingesta energética correspondiente al tercer trimestre (R²: 0,424) ni cuando se excluyó el peso y se introdujeron la suma de pliegues y el porcentaje de MLG en E2 (R²: 0,390). Ninguna de estas dos variables fue incluida en el modelo, y sólo la altura formó parte de él (Beta estandarizada: 0,647; p=0.001)

Se intentó determinar también los factores que determinaban el GEB en E3. El peso en E3 fue el único factor determinante incluido en el modelo, y fueron excluidas: la edad, la altura, el grupo de pertenencia, el peso acumulado en E3, la actividad física y la ingesta energética total en E3. Al introducir la suma de pliegues y el porcentaje de MLG en E3 y excluir el peso, las variables incluidas en el modelo fueron la suma de pliegues y la edad, pero sin conseguir mejorar el valor predictivo del modelo. Tabla 20.

Tabla 20. Variables independientes relacionadas con el GEB en E3.

GEB en E3	Covariables	Beta estandarizada	P
Modelo 1 (R²: 0,543)	Peso en E3	0,752	<0,001
Modelo 2 (R²: 0,488)	Suma de Pliegues E3	0,618	0,002
	Edad	-0,350	0,048

Modelo 1 variables excluidas: edad, altura, grupo de pertenencia, peso acumulado en E3, actividad física en E3 e ingesta energética en E3.

Modelo 2. Porcentaje de masa libre de grasa, altura, grupo de pertenencia, peso acumulado en E3, actividad física en E3 e ingesta energética en E3

E. DISCUSIÓN

A lo largo de la última década se han realizado diversos estudios que han evaluado el gasto energético en la población gestante sana, que si bien han puesto de manifiesto un incremento del gasto energético basal conforme avanza la gestación, también han puesto en evidencia que existen grandes variaciones entre ellos, que va a depender en gran medida del momento en que se realice el estudio y de la población estudiada.

Así mismo se han publicado algunos trabajos que evalúan la evolución del gasto energético basal en mujeres embarazadas con diversas alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, sin embargo hasta donde hemos podido constatar no se ha realizado ningún trabajo previo en el que se haya evaluado el gasto energético basal a lo largo de la gestación en las gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Características de la población estudiada

En este trabajo, todas las mujeres gestantes incluidas, lo hicieron de forma consecutiva hasta llegar al tamaño muestra final. Este diseño no impidió que las gestantes fueran comparables en cuanto a características demográficas y antropométricas, evitando un sesgo de selección. Ninguna de las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 presentaba una afectación microangiopática avanzada ni complicaciones macrovasculares que pudieran afectar el gasto energético basal, ni tampoco desarrollaron complicaciones gestacionales como hipertensión arterial ni preeclampsia que pudieran interferir con los cálculos realizados a lo largo del embarazo.

1. Valoración del GEB y oxidación de nutrientes

De forma similar a lo que está descrito en la gestación normal, las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en nuestro estudio presentaron un incremento del gasto energético basal a lo largo de la gestación que no fue distinto al

observado en la población control. Los estudios que habían evaluado el gasto energético basal en gestantes con alteraciones en la tolerancia a la glucosa previamente se limitaban a mujeres con Diabetes Mellitus gestacional y/o Tolerancia anormal a la glucosa y habían arrojado resultados controvertidos [92, 94]. Si bien en un primer estudio, Catalano y col. [6] encontraron valores superiores del gasto energético basal tanto al inicio como al final de la gestación en un grupo de pacientes delgadas con tolerancia anormal a la glucosa en comparación con gestantes normales, posteriormente dos estudios en los que se evaluaban los cambios en el metabolismo basal en pacientes con Diabetes mellitus gestacional y controles no pudieron objetivar cambios cuando se ajustaba para peso corporal [92] [94]. En este sentido nuestro trabajo apoya la existencia de un incremento del gasto energético basal tanto en mujeres sanas embarazadas como en gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1, de forma fisiológica durante el curso de la gestación, sin que la presencia de Diabetes Mellitus tipo 1 por sí misma suponga una variación en el gasto energético.

La tasa de incremento del gasto energético basal en nuestra población fue de un 6,5% desde la evaluación 1 hasta la última evaluación realizada. A pesar de que las modificaciones del gasto energético basal a lo largo de la gestación están sujetas a gran variabilidad, se ha estimado que desde la situación de no gestante hasta el final del tercer trimestre el gasto energético basal se incrementa en un 21 y un 24% respectivamente [72, 87-89]. Esta cifra estimada resulta claramente superior a la detectada en nuestro estudio, sin embargo, debemos señalar que en nuestro caso, no disponemos de los datos previos a la gestación, puesto que el trabajo se inició ya al final del primer trimestre. Esta diferencia temporal, podría ser la responsable del menor incremento detectado en nuestras gestantes. No obstante, aun aceptando esta discrepancia en el tiempo de evaluación, el porcentaje diferencial observado es bastante amplio para ser solamente explicado por este motivo. No podemos descartar que existan otras variables metodológicas subyacentes en estas diferencias, que son difíciles de precisar por sí mismas y que deberemos tener presentes en la interpretación de nuestros datos.

Se ha postulado que la oxidación de los hidratos de carbono aumenta a lo largo de la gestación, ya que la glucosa es uno de los nutrientes principales para el feto [91], sin embargo no todos los estudios han podido encontrar diferencias en la oxidación de hidratos de carbono a lo largo de la gestación [92]. En trabajos realizados en mujeres con tolerancia anormal a la glucosa durante la gestación, se ha observado un descenso progresivo en la oxidación de hidratos de carbono y un aumento en la oxidación de lípidos a lo largo de la gestación [6]. Nosotros no hemos podido confirmar estos resultados, si bien el grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 al final de la gestación presentó una mayor tasa de oxidación de hidratos de carbono en comparación con el grupo control. Esto podría corresponder a una mayor utilización de glucosa que de lípidos en este momento de la gestación. Hasta ahora, ningún estudio había evaluado la oxidación de nutrientes en estado de ayuno en gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1. Un estudio previo realizado en gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 evaluó la oxidación de nutrientes en el periodo postabsortivo sin observar diferencias entre mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1 y controles, a pesar de que si observaron una supresión inadecuada de glucosa hepática después de las comidas [49]. Esta patrón diferencial en la oxidación de nutrientes podría traducir diferencias en la utilización de los distintos sustratos al final de la gestación y sería necesaria su confirmación con estudios con mayor número de pacientes.

A pesar de que la oxidación de lípidos no esta tan bien estudiada, algunos autores han descrito un aumento de ésta conforme avanza la gestación [92, 93]. Esta modificación se ha atribuido a un cambio en el sustrato utilizado para la producción de energía que pasa de ser principalmente la oxidación de hidratos de carbono a la oxidación de lípidos (lipólisis), facilitando que la glucosa este más fácilmente disponible para el feto [11]. En la mayoría de estudios realizados, la evaluación de la oxidación de lípidos se realiza en una ocasión puntual durante la gestación, sin que se realice una determinación seriada de esta. En este estudio hemos estimado la oxidación de lípidos en tres ocasiones a lo largo de la gestación, sin encontrar diferencias relevantes en la misma ni en el transcurso de la gestación ni entre los grupos analizados. Sin

embargo, hay que mencionar que en la tercera evaluación sí que pudimos objetivar una menor oxidación de lípidos en el grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 en comparación al grupo control, lo que posiblemente está traduciendo un cambio en la priorización de la fuente energética, empleando más sustrato hidrocarbonado en relación a los lípidos. Siendo conscientes de que este diseño de estudio no nos permite obtener conclusiones mecanísticas, se podría especular que una mayor disponibilidad de este sustrato en las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 con buen control metabólico, sea la fuente principal de obtención de energía. Si bien esta situación también se produce en los dos primeros trimestres de gestación, es al final de la misma cuando se produce un mayor aumento de requerimientos insulínicos, que si son adecuadamente suplementados mediante insulina exógena, favorecerán la utilización de la misma en detrimento del sustrato lipídico. Es decir, estaríamos contraponiendo el incremento de resistencia a la insulina, mediante la administración de insulina a demanda para obtener una adecuada metabolización de la misma como objetivo del control de la paciente con Diabetes Mellitus tipo 1. De hecho, sabemos que en ausencia de gestación, la situación de cetosis en la que se acompaña de una mayor oxidación lipídica y un mayor gasto energético basal [95], se revierte al mejorar el control glicémico [96-98].

2. Influencia de la antropometría materna, factores de secreción y sensibilidad a la insulina sobre el GEB y oxidación de nutrientes

El peso pregestacional es un elemento importante en la variabilidad del gasto energético basal durante la gestación normal [83]. En nuestro estudio pudimos comprobar cómo esta variable se mantenía como un determinante claro del gasto energético basal a lo largo de las diversas exploraciones realizadas durante la gestación, en ambos grupos de mujeres estudiadas.

En el análisis más detallado de los grupos incluidos en el estudio, pudimos observar que las mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1, el gasto energético basal al final de la gestación se relacionaba con el peso acumulado en la primera

mitad de gestación y con el grado de adiposidad materna evaluado mediante la suma de pliegues al final de esta. Respecto al grupo control, la asociación entre adiposidad materna evaluada por la suma de pliegues y el gasto energético basal se observó en la primera mitad de la gestación y al final de esta. Esto se halla en la misma línea de lo descrito en estudios anteriores en los que la ganancia de peso gestacional y el porcentaje de masa grasa maternos se han asociado a las variaciones del gasto energético basal durante la gestación [75] [86]. Este dato contrasta con lo observado fuera de la gestación, donde el principal determinante del gasto energético basal es la masa libre de grasa y no existe relación con la cantidad de masa grasa maternos [74]. Se ha propuesto que esta relación entre el gasto energético basal y la masa grasa maternos en la gestación podría ser debida a un tejido adiposo metabólicamente más activo en esta época de la vida [76] [83] [86].

En el grupo control, se observó que a mayor peso acumulado, mayor glicólisis y menor lipólisis, lo que indirectamente sugeriría un aumento de la lipogénesis. No existen estudios que hayan analizado la relación entre la ganancia de peso y la utilización de sustratos durante la gestación. Fuera de la gestación, en adultos sanos seguidos durante una media de 6,7 años en los que se analizaron las tasas de oxidación de nutrientes, se observó que la tasa de oxidación de lípidos se encontraba inversamente asociada con la ganancia de peso en varones [245]. En situación de obesidad o en incremento de peso también se ha descrito una disminución de la oxidación de lípidos, al igual que nuestros hallazgos en la población gestante control, este paso de mayor a menor oxidación de lípidos dan lugar a un balance energético positivo que se ha visto que da lugar a una disminución de las reservas de glucógeno a través de mecanismos glucostáticos y glucogenostáticos que a su vez aumentan el apetito [246] [6].

Aunque en el grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 también observamos el cambio de mayor a menor lipólisis a lo largo de la gestación, no encontramos ninguna asociación con la ganancia de peso, desconocemos el motivo por el cual estos hallazgos no fueron observados en el grupo de

pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, un factor podría ser la n. Sin embargo en este grupo se encontró que aquellas que presentaban mejor control glicémico indicado por niveles de hemoglobina glicada A1c fueron las que presentaron mayor lipogénesis, lo que sugiere que en estas pacientes la normalización de los niveles de glucosa es un factor que permite tener un comportamiento similar de oxidación de nutrientes durante la gestación al grupo control. Esto contrasta con un estudio realizado por Greco AV en el que en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 fuera de la gestación evaluaron la tasa de oxidación de nutrientes y observaron que en aquellos con un buen control metabólico, las tasas de oxidación de nutrientes son similares a las de sujetos controles [98].

3. Influencia del GEB y oxidación de nutrientes a lo largo de la gestación en la antropometría neonatal

En nuestro estudio pudimos comprobar en el grupo control que la adiposidad neonatal (evaluada mediante la cuantificación de los pliegues cutáneos) se relacionaba con el gasto energético basal en el tercer trimestre y con la oxidación de lípidos en el segundo trimestre. Una mayor lipólisis durante el segundo trimestre, se acompaña de niveles más elevados de triglicéridos y ácidos grasos libres circulantes, lo que puede facilitar el paso de estos últimos a través de la placenta y contribuir así a un aumento de la adiposidad neonatal. No obstante hay que considerar que esta asociación solo sea circunstancial, puesto que al ajustar por el peso materno, dicha relación se pierde. Estos datos corroboran lo observado en un estudio previo que había relacionado positivamente el peso neonatal con los cambios en el gasto energético basal materno durante la gestación, especialmente en el tercer trimestre, y no lo relacionaron con cambios en el incremento de peso materno [74]. Sin embargo, no debemos obviar en la interpretación de estos datos, las limitaciones de este estudio, en el que el bajo número de neonatos analizado puede haber influido en la pérdida de esta relación.

4. Relación entre la antropometría materna, secreción y sensibilidad a la insulina durante la gestación y su influencia en la antropometría neonatal.

Los parámetros antropométricos analizados muestran claramente un aumento de todas las variables cuantificadas en ambos grupos de gestantes. Así, como era de esperar, el peso, el índice de masa corporal, el peso acumulado por periodo, la ganancia de peso, la masa grasa y la circunferencia de pierna materna aumentaron significativamente a lo largo de la gestación en ambos grupos, sin observarse diferencias entre grupo control y grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1. Al analizar la adecuación de la ganancia de peso a las recomendaciones de la IOM [55], observamos que la mitad de gestantes tanto del grupo control como del grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 tuvieron una ganancia de peso inadecuadamente elevada. Estos datos coinciden con los observados en estudios anteriores [101, 121, 125]. Al analizar el incremento de masa grasa observamos que el grupo control ganó una media de 4.5 kg entre la semana 20 y el final de la gestación, mientras que el grupo DM1 ganó 7 kg, un 64% más. A pesar de que la diferencia en los kg de masa grasa no fuera significativa, si se observó que el pliegue tricípital al final de la gestación fue significativamente mayor en las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, un indicador de mayor adiposidad. Algo similar a lo observado en gestantes con Diabetes Mellitus gestacional [120] [119]. La ganancia de masa grasa en el grupo control coincide con la observada por Lederman SA y col. que oscilaba entre 4.1 y 6,0 kg entre la semana 14 y 37 en gestantes que seguían las recomendaciones de ganancia de peso [101].

Respecto a la influencia que tienen estos parámetros sobre la antropometría fetal, algunos autores han establecido una relación lineal positiva entre la ganancia ponderal de la madre durante la gestación con el peso del recién nacido, [55, 114, 115, 117] [247], así como otros estudios han mostrado que en gestantes controles la mayor ganancia de peso está directamente correlacionada con más MG en sus neonatos [248, 249] [250]. Ambas afirmaciones coinciden con lo observado en nuestro grupo control en donde la

ganancia de peso antes de la semana 32 de gestación se relacionó directamente con los parámetros de crecimiento (índice ponderal) y masa grasa neonatales (masa grasa total, grasa de tronco y CTS).

En el grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 también observamos esta relación directa pero solo con la ganancia de peso materna en la primera mitad de la gestación. Nuestros resultados coinciden con lo descrito por JG Ray y col. en gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 en las que la ganancia de peso y el IMC pregestacional se mostraron como factores pronósticos de complicaciones perinatales de forma independiente al diagnóstico de la Diabetes [128]. Davenport y col también describieron que una ganancia excesiva de peso en la primera mitad de la gestación en las mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1 se asociaba a neonatos con más MG [251].

Está bien establecida la relación de los niveles de glicemia maternos en la segunda mitad de la gestación con el peso y la adiposidad neonatal (HAPO). [13] [47], tal y como también se muestra en nuestra población en ambos grupos de estudio. Además se ha descrito la existencia de una asociación entre los niveles lipídicos maternos y el crecimiento neonatal, tal como observamos en nuestra serie. Es destacable mencionar que pudimos observar que a mayores niveles de triglicéridos en esta evaluación, mayores eran los pliegues neonatales determinados. Varios estudios han descrito la relación entre la hipertrigliceridemia materna y el mayor peso al nacer, así como con neonatos grandes para su edad gestacional [252] [253, 254]. Sanchez SE y col. afirman que el aumento de los niveles de triglicéridos al final de la gestación pueden ser un mecanismo de adaptación para el mantenimiento estable de energía hacia el feto [255].

En la Diabetes Mellitus tipo 1 una forma indirecta de estimar los cambios en la sensibilidad a la insulina es el incremento en las necesidades de insulina a lo largo de la gestación y la elevación de los niveles de triglicéridos. En las gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1, también la hiperglicemia a lo largo de la gestación, pre y postprandial, y en especial en el tercer trimestre, así como los

niveles de hemoglobina glicada A1c se han relacionado con neonatos grandes para su edad gestacional [23] [27] [25, 26] [256, 257] [258]. En nuestra población con Diabetes Mellitus tipo 1, también observamos esta asociación entre la media de los niveles de glicemia antes de la semana 20 de gestación y a partir de la semana 32 con los pliegues neonatales, lo que coincide con los estudios mencionados. En este sentido también observamos una asociación directa entre los niveles de triglicéridos maternos antes de la semana 20 de gestación y la adiposidad neonatal, esta asociación ha sido descrita en gestantes con Diabetes Mellitus gestacional [253].

5. Evaluación de los cambios en el consumo de nutrientes y de AF referidos a lo largo de la gestación entre ambos grupos

A pesar del aumento de peso inherente al proceso asociado a la gestación, la ingesta referida por ambos grupos de pacientes al final de la gestación mostraba una disminución del consumo de kilocalorías cuando se comparaba con lo referido en la primera evaluación. Este hallazgo concuerda con lo publicado por Talai Rad N y col en gestantes sanas con normopeso en las que no observaron diferencias en la ingesta energética evaluada mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos durante los tres trimestres de gestación [259]. Es también llamativo, que en un porcentaje alto de pacientes la ingesta referida fuera inferior a la recomendada, ocurriendo algo similar al final de la gestación, en la que aproximadamente la mitad de ambos grupos refirieron una ingesta energética inferior a la recomendada. Este dato sugiere que una buena parte de pacientes infraestimaron su ingesta. Así, Adén y col. en un estudio realizado en 108 mujeres en el que se estimó la ingesta antes de la gestación y durante esta, observaron que la diferencia entre la ingesta declarada y la ingesta real calculada por el ratio ingesta energética total entre el gasto energético basal, reveló que infraestimaban el consumo en aproximadamente un 20% tanto antes como durante esta, afectando a todos los grupos de alimentos [177]. Además, varios estudios han observado que la ingesta referida disminuía conforme avanzaba el curso de la gestación, algo

similar a lo que observamos en nuestro grupo de pacientes [83, 85, 182, 205] [173].

En las gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1, se han reportado patrones dietéticos similares a los de las mujeres con Diabetes Mellitus gestacional una vez introducida la intervención dietética, es decir una mayor ingesta proteica y una menor ingesta total de azúcares (hidratos de carbono de absorción rápida). [184, 186] . Como era de esperar, en nuestro grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 observamos algo similar. Al inicio de la gestación el grupo de gestantes con Diabetes tipo 1 refirió consumir menos aporte energético total y menor energía proveniente del grupo de azúcares simples. Este menor consumo de energía procedente de azúcares simples se mantuvo al final de la gestación y se observó un consumo de un porcentaje mayor de proteína. Este patrón coincide con lo publicado por Thomas B y col, en pacientes con Diabetes Mellitus gestacional, en donde las gestantes referían ingestas del aporte energético total, de azúcares y de grasas menores que el grupo control [260]. Paradójicamente, nuestras pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 que mostraban una mayor acumulación de peso a partir de la semana 20 de gestación, referían menor ingesta del aporte energético total al final de la gestación Este dato que a priori parece contradictorio y que podría ser debido a una infradeclaración de este grupo de pacientes, también podría explicarse por un descenso del consumo de la ingesta al final de la gestación en aquellas pacientes que ya han incrementado su peso de forma excesiva a lo largo de esta, fenómeno ya descrito en gestantes con DMG, [183, 185].

Un aspecto novedoso de este estudio es la evaluación de la calidad de la dieta en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 mediante la adherencia al patrón de DietMed, un instrumento de evaluación validado por el estudio Predimed [192]. El patrón de ingesta declarado por nuestra población con Diabetes Mellitus tipo 1 presentó una mayor adherencia a la dieta mediterránea tanto al inicio como al final de la gestación cuando se comparó con la población control. Los estudios previos en los que se ha realizado una evaluación de la calidad de la dieta en

pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 se reducen a estudios fuera de la gestación en los que se ha observado una asociación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y disfunción endotelial e inflamación [202]. Estos datos podrían estar traduciendo el efecto de la educación nutricional terapéutica que se realiza en este grupo de pacientes tanto fuera de la gestación como durante esta.

En cuanto a la ingesta de hidratos de carbono, aproximadamente la mitad de la población de ambos grupos al inicio de la gestación estuvo por debajo de las cantidades recomendadas, aunque al final de ésta, esta proporción se redujo a un 10%. Una ingesta baja de hidratos de carbono durante la gestación ya ha sido descrita entre la población de países desarrollados [173]. A diferencia de lo observado por Pereira-da-Silva L y col. [261] nosotros observamos una asociación inversa entre el índice de masa corporal y la ingesta de hidratos de carbono. Esto podría ser debido a diferencias en la población estudiada o que las pacientes con mayor índice de masa corporal tienden a infraestimar en mayor proporción su ingesta de hidratos de carbono.

En relación al aporte proteico, observamos algo similar a lo descrito con la ingesta de hidratos de carbono en nuestra población, ya que el porcentaje de las mujeres que ingería una cantidad de proteínas por debajo de las recomendaciones en la primera evaluación disminuyó en la evaluación realizada al final de la gestación. La ingesta de lípidos se situó por encima de las recomendaciones al inicio de la gestación en un tercio de la población estudiada, sin diferencias entre ambos grupos y el porcentaje se incremento al final de la gestación, ya que más de la mitad las superaron. Estos datos coinciden con otros descritos en países desarrollados [173]. En relación a la ingesta de micronutrientes, la mayor parte cumplieron con las ingestas recomendadas de nutrientes, solo que en la evaluación 1 un porcentaje considerable de ambos grupos no cumplieron las ingestas recomendadas de nutrientes de hierro, zinc y vitamina D, mientras que en la evaluación 3, tampoco se cumplieron las ingestas recomendadas de nutrientes de zinc y vitamina D. Estos datos, concuerdan con los hallazgos en gestantes europeas,

en las que se ha observado bajas ingestas de folatos, vitamina D, selenio, hierro, cobre, zinc, calcio y fibra durante la gestación [175] [177, 180] [176]. También en gestantes españolas se ha objetivado un consumo deficiente de vitamina D [180]. Solo hemos podido encontrar un estudio previo en el que se evaluaba la ingesta en 38 pacientes gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 y a diferencia de lo observado en el nuestro, no objetivaron déficits en vitamina D ni Zn en este grupo de pacientes. Incluso las ingestas de Zn fueron más elevadas en el grupo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 en comparación con las controles, aunque en este estudio solo evaluaron la ingesta antes de la semana 12 de gestación y el número de sujetos estudiados fue mayor que la nuestra [186].

El efecto que la composición de la dieta tiene en el peso y en la antropometría del recién nacido ha sido descrito con anterioridad [187] [188]. Nosotros pudimos confirmar estas asociaciones en nuestro grupo de estudio, sin embargo al ajustar por índice de masa corporal y peso materno acumulado durante la gestación, factores que se han relacionado con la antropometría fetal [248-250], observamos que las asociaciones encontradas tanto en el grupo control como en el grupo de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 de las ingestas maternas de proteínas e hidratos de carbono con la mayor adiposidad neonatal, respectivamente, se perdieron, a diferencia de los estudios mencionados anteriormente en los que las relaciones con la dieta prevalecieron. Por lo tanto el papel del índice de masa corporal materno y el peso ganado durante la gestación parece tener un papel más relevante que la composición de la dieta por sí misma.

No hay estudios en los que se haya evaluado la actividad física en gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1, solo un estudio en gestantes con Diabetes Mellitus gestacional que no mostró diferencias en la actividad física al comparar con el que realizaban gestantes con tolerancia normal a la glucosa [6]. En nuestra población, al final de la gestación el grupo control refirió realizar menor actividad física que el grupo con Diabetes Mellitus tipo 1, a expensas de una menor actividad física durante el tiempo libre, lo que contrasta con un estudio

que refirió que las gestantes normales realizaron una menor actividad física al final de la gestación [262], aunque otros estudios no han mostrado diferencias en la actividad física referida a lo largo de la gestación [263]. Por otra parte, el hecho de que el grupo con Diabetes Mellitus tipo 1 no haya mostrado una menor actividad física al final de la gestación podría ser una respuesta positiva a la intervención de educación terapéutica en este grupo como se mencionó anteriormente [183, 185].

Limitaciones del estudio

Entre los aspectos a considerar en nuestro estudio, es necesario matizar algunas características que pueden influir en la interpretación de los resultados que puede dificultar la comparación con otros estudios similares, aunque realizados en cohortes diferentes. Somos conscientes que el número de gestantes con Diabetes Mellitus tipo 1 incluidas, así como el seguimiento completo de las 3 evaluaciones a lo largo de la gestación está por debajo del que hubiera sido deseable, sin embargo la complejidad de la metodología elegida en cada evaluación (pacientes en ayunas, duración de la evaluación de un mínimo de 60 minutos, situaciones fisiológicas que retrasaban la exploración como náuseas o rinitis y episodios de hipo o hiperglicemia que requerían tratamiento) hizo que el número de pacientes incluidas fuera reducido. Así, algunas de estas evaluaciones tuvieron que descartarse debido a presentar mayor variación en los valores de recogida de gases (VCO_2 y VO_2) en la determinación del gasto energético basal, debido a esta situación la interpretación de los resultados obtenidos de este grupo es limitada.

RESUMEN DE RESULTADOS

1. En las mujeres embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 1 evaluadas a lo largo de la gestación no detectamos diferencias en el Gasto Energético Basal con respecto a las mujeres embarazadas con tolerancia normal a la glucosa.
2. En ambos grupos de estudio el grado de adiposidad materna evaluado por pliegues cutáneos es un factor independiente que determina del Gasto Metabólico Basal en la segunda mitad de la gestación.
3. En las mujeres embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 1 al final de la gestación se observa una menor oxidación de lípidos y una mayor utilización de glucosa con respecto a las mujeres embarazadas con tolerancia normal a la glucosa.
4. A lo largo del embarazo en las mujeres embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 1, la oxidación de lípidos se correlacionó con el control glicémico medio y los requerimientos de insulina.
5. La ganancia de peso materna se relacionó con el grado de adiposidad neonatal. En el grupo control, es más relevante el incremento de peso materno en tercer trimestre y en el grupo DM1, el peso acumulado en la primera mitad de la gestación.
6. Los niveles de glucosa y de triglicéridos en sangre materna se relacionaron con la adiposidad neonatal en ambos grupos de estudio.
7. En ambos grupos de estudio, al final de la gestación la ingesta energética referida fue inferior que al inicio, lo que sugiere que las pacientes infraestimaron su ingesta.
8. Las mujeres con Diabetes Mellitus tipo 1 refirieron una ingesta menor de energía total y de hidratos de carbono de absorción rápida, así como mayor actividad física al final de la gestación en comparación con el grupo control.
9. Las mujeres embarazadas con Diabetes Mellitus tipo 1 presentaron una mayor adherencia al patrón de dieta mediterránea y una actividad física mantenida a lo largo de la gestación que traduce el efecto de la educación terapéutica en este grupo de pacientes.

F. CONCLUSIONES

1. El grado de adiposidad materno es determinante del Gasto metabólico basal con independencia de la presencia de Diabetes Mellitus tipo 1 durante la gestación.
2. Diversos factores maternos como la ganancia de peso, los niveles de glucosa y de triglicéridos maternos se asocian al grado de adiposidad neonatal tanto en gestantes sanas como en pacientes con DM1.
3. La ingesta referida suele ser infraestimada en ambos grupos de gestantes. Las pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 suelen mostrar una mayor adherencia a la dieta mediterránea que el resto de la población.

G. BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham, Leveno, Bloom, Hauth, Rouse, Spong: **Williams Obstetricia**. México: 23; 2011.
2. Acién-Álvarez P: **Tratado de obstetricia y ginecología: obstetrícia** 2da edn. Alicante; 2001.
3. Eriksson B, Löf M, Olausson H, Forsum E: **Body fat, insulin resistance, energy expenditure and serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin before, during and after pregnancy in healthy Swedish women**. *Br J Nutr* 2010, **103**:50-57.
4. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE: **Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes**. *Diabetes Care* 2007, **30** (suppl. 2):S112-S119.
5. Cerqueira-Dapena M: **Diabetes y Embarazo**. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la reproducción* (90):736-747.
6. Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA: **Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy**. *Am J Obstet Gynecol* 1998, **179**(1):156-165.
7. Nielsen-Lene R, Ekblom P, Damm P, Glumer C, Frandsen-Merete M, Jensen-Dorte M, Mathiesen-Elisabeth R: **HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy**. *Diabetes Care* 2004, **27**(5):1200-1201.
8. Lind T, Cheyne GA: **Effect of normal pregnancy upon the glycosylated haemoglobins**. *Br J Obstet Gynaecol* 1979, **86**:210-213.
9. Fontaine P: **How and why does the metabolic equilibrium of the mother affect the embryo?** *Diabetes Metab* 2001, **27**:S13-18.
10. Mazze R, Yogev Y, Langer O: **Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy**. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012:1-5.
11. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S: **Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational Diabetes**. *Diabetes Metab Res Rev* 2003, **19**(4):259-270.
12. Buchanan-Thomas A, Xiang-Anny H: **Gestational Diabetes Mellitus**. *J Clin Invest* 2005, **115**:485-491.
13. Catalano PM, Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, King J: **Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus**. *J Nutr* 2003, **133**:1674S-1683S.
14. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC: **Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational Diabetes Mellitus**. *Am J Obstet Gynecol* 1999, **180**:903-916.
15. Homko CJ, Sivan E, Reece EA, Boden G: **Fuel metabolism during pregnancy**. *Semin Reprod Endocrinol* 1999, **17**:119-125.
16. Sivan E, Boden G: **Free fatty acids, insulin resistance and pregnancy**. *Curr Diabetes Rep* 2003, **3**:319-322.
17. Ahlsson F, Diderholm B, Jonsson B, Nordén-Lindberg S, Olsson R, Ewald U, Forslund A, Stridsberg M, Gustafsson J: **Insulin Resistance, a Link between Maternal Overweight and Fetal Macrosomia in Nondiabetic Pregnancies**. *Horm Res Pediatr* 2010, **74**:267-274.

18. Grupo Español de Diabetes y Embarazo: **Diabetes y Embarazo. Guía Asistencial**. In., Tercera edn. Madrid: Lilly; 2005.
19. Jiménez-Moleón J, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo J, García-Martín M, Pablo Lardelli-Claret RG-V: **Prevalence of gestational Diabetes Mellitus: variations related to screening strategy used**. *Eur J Endocrinol* 2002, **146**:831–837.
20. McFarlane SI, Castro J, Kirpichnikov D, Sowers JR: **Joslin's Diabetes Mellitus**, 14a edn. Boston: Lippincot; 2005.
21. Pérez-Pastén E, Ubaldo-Miranda V: **Guía para el paciente y el educador en Diabetes**, 4a edn. México, D.F.; 2008.
22. Sacks DA, Liu AI, Wolde-Tsadik G, Amini SB, Huston-Presley LMS, PM C: **What proportion of birth weight is attributable to maternal glucose among infants of diabetic women?** *Am J Obstet Gynecol* 2006, **194**:501-507.
23. **Women with Diabetes: control blood glucose before conception**. *Prescribe Int* 2011, **122**:301-302.
24. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG: **Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy Diabetes**. *Diabetes Care* 2007, **7**:1920-1925.
25. Association American Diabetes: **Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus**. *Diabetes Care* 2003, **26(Suppl.1)**:S5- S20.
26. Campos MV, Ruas L, Paiva S, Leitao P, Lobo C, Marta E, Sobral E, Cravo A, Carvalheiro M: **Fetal growth and glycemic control in type 1 Diabetes pregnancy**. *Acta Med Port* 2004, **17**:167-172.
27. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R: **First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes**. *Diabetes Care* 2009, **32**:639–1643.
28. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P: **Pregnancy Management of Women with Pregestational Diabetes**. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011, **40**:727–738.
29. Langer O, Levy S, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M: **Glycemic control in gestational Diabetes Mellitus — how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age?** *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161**:646-653.
30. Fasching P, Kainz C, Damjancic P, Endler M, Schneider B, Kurzemann S, Vierhapper H, Waldhäusl W: **Monitoring daily insulin needs--an important follow-up parameter in late pregnancy in diabetic mothers?** *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1992, **52**(10):596-601.
31. Chico A, Saigi I, García-Patterson A, Santos MD, Adelantado JM, Ginovart G, De Leiva A, Corcoy R: **Glycemic control and perinatal outcomes of pregnancies complicated by type 1 Diabetes: influence of continuous subcutaneous insulin infusion and lispro insulin**. *Diabetes Technol Ther* 2010, **12**(2):937-945.
32. Zolese G, Rabini RA, Fumelli P, Staffolani R, Curatola A, Kvasnicka P, Kotyk A, Cester N, Mazzanti L: **Modifications induced by insulin-dependent Diabetes Mellitus on human placental Na⁺/K⁺-adenosine triphosphatase**. *J Lab Clin Med* 1997, **130**(4):374-380.
33. Anger GJ, Cressman AM, Piquette-Miller M: **Expression of ABC Efflux transporters in placenta from women with insulin-managed Diabetes**. *PLoS One* 2012, **7**(4):e35027.

34. Leach L, Gray C, Staton S, Babawale MO, Gruchy A, Foster C, Mayhew TM, James DK: **Vascular endothelial cadherin and beta-catenin in human fetoplacental vessels of pregnancies complicated by Type 1 Diabetes: associations with angiogenesis and perturbed barrier function.** *Diabetologia* 2004, **47**(4):695-709.
35. Catalano PM H-DMS: **Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic?** *Am J Obstet Gynecol* 2011, **204**(6):479-487.
36. Hackmon R, Le Scale KB, Scale E, Horani J, Rani, Ferber A, Divon MY: **Is severe macrosomia manifested at 11–14 weeks of gestation?** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008, **32**:740–743.
37. Keressen A, De Valk HW, Visser GHA: **Increased Second Trimester Maternal Glucose Levels Are Related to Extremely Large-for-Gestational-Age Infants in Women With Type 1 Diabetes.** *Diabetes Care* 2007, **30**:1069–1074.
38. Aschwald CL, Catanzaro RB, Weiss EP, Gavard JA, Steitz KA, Mostello DJ: **Large-for-gestational-age infants of type 1 diabetic mothers: An effect of preprandial hyperglycemia?** *Gynecol Endocrinol* 2009, **25**(10):653–660.
39. El-Halwagy HE, Gelbaya TA, El-Wahab MF, El-Din S, Shebl AE, Makboul G: **The mean third trimester postprandial blood glucose of diabetic pregnant patients and infant birth weight in the kuwaiti population.** *Medscape Womens Health* 2001, **6**(5):2.
40. Evers IM, De Valk HW, Mol BMJ, Ter-Braak EWMT, Visser GHA: **Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands.** *Diabetologia* 2002, **45**:1484-1489.
41. Chandler-Laney PC, Handler-Laney, Bush NC, Rouse DJ, Mancuso MS, Gowe BA: **Maternal Glucose Concentration During Pregnancy Predicts Fat and LeanMass of Prepubertal Offspring.** *Diabetes Care* 2011, **34**:741–745.
42. Hauguel-de Mouzon S, Shafirir E: **Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta.** *Placenta* 2001, **22**(7):619-627.
43. Taricco E, Radaelli T, Nobile de Santis S, Cetin I: **Foetal and Placental Weights in Relation to Maternal Characteristics in Gestational Diabetes.** *Placenta* 2003, **24**:343-347.
44. Baumann MU, Deborde S, Illsley NP: **Placental Glucose Transfer and Fetal Growth.** *Endocrine* 2002, **19**(1):13–22.
45. Haggarty P: **Placental Regulation of Fatty Acid Delivery and its Effect on Fetal Growth—A Review.** *Placenta* 2002, **23**(A):S28–S38.
46. Lasunción MA LJ, Palacin M, Herrera E,: **Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus.** *Biol Neonate* 1987, **51**(2):87-93.
47. Freinkel N, Metzger BE: **Pregnancy as a tissue culture experience: the critical implication of maternal metabolism for fetal development.** In: *Pregnancy metabolism, Diabetes and the fetus CIBA Foundation Symposium 63 (new series)*. Edited by Medica E. Amsterdam; 1979.
48. Chaouachi S, Ben-Hamida E, Belhaj R, Bezzine A, Zouari B, BelHaj-Ahmed S, Abdelmoula J, Marrakchi Z: **Postpartum levels of glycosylated hemoglobin in mothers of large baby: a prospective study.** *Tunis Med* 2009, **87**(9):589-592.
49. Foss MC, Aoki TT: **Restoration of Fuel Homeostasis in IDDM Patients during Pregnancy by an Open-Loop Insulin Infusion System.** *Diabetes Care* 1993, **16**(1):103-109.

50. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, Dyer AR, Kennedy J, Cruickshank, Deerochanawong C, Halliday HL, Hennis AJ, Liley H *et al*: **Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Neonatal Glycemia.** *Pediatrics* 2010, **126**:e1545-e1552.
51. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J: **Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers.** *Neonatology* 2009, **96**(2):80-85.
52. Ran Namgung RCT: **Bone in the pregnant mother and newborn at birth.** *Clinica Chimica Acta* 2003, **333**:1-11.
53. Kerckhoff-Villanueva H, Retamoza B, Bautista A: **Diabetic mother's newborn with Goldenhar syndrome and cerebral malformations. Case report.** *Ginecol Obstet Mex* 2008, **76**(11):691-694.
54. Nazer-Herrera J, García-Huidobro M, Cifuentes-Ovalle L: **Congenital malformations among offspring of diabetic women.** *Rev Med Chil* 2005, **133**(5):547-554.
55. Rasmussen KM, Catalanob PM, Yaktinec AL: **New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know.** *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009, **21**(6):521-526.
56. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A: **Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 Diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study.** *BMJ* 2006, **22**(333):177.
57. Schaefer-Graf U, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bühner Ch, Harder Th, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O: **Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational Diabetes** *Diabetes Care* 2005, **28**(7):1745-1750.
58. Martin AO, Simpson JL, Ober C, Freinkel N: **Frequency of Diabetes Mellitus in probands with gestational Diabetes: possible maternal influence on the predisposition to Diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151**:471-473.
59. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE: **Long-term effects of the intrauterine environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center.** *Diabetes Care* 1998, **21**(suppl 2):B142-149.
60. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC: **Intrauterine Exposure to Diabetes Conveys Risks for Type 2 Diabetes and Obesity.** *Diabetes* 2000, **49**:2208-2211.
61. Barker DJP, Bergmann RL, Ogra PL: **The Window of Opportunity: Pre-Pregnancy to 24 Months of Age. The Diabetic Pregnancy, Macrosomia, and Perinatal Nutritional Programming.** *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008, **61**:91-102.
62. Pettitt D, Knowler W: **Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians.** *Diabetes Care* 1998, **21** (Suppl. 2):B138- B141.
63. Rodrigues S, Ferris AM, Pérez-Escamilla R, Backstrand JR: **Obesity among offspring of women with type 1 Diabetes.** *Clin Invest Med* 1998, **21**(6):258-266.
64. Weiss P, Scholz H, Haas J, Tamussino K, Seissler J, Borkenstein M: **Long-term follow-up of infants of mothers with type 1 Diabetes: evidence for hereditary and nonhereditary transmission of Diabetes and precursors.** *Diabetes Care* 2000, **23**:905-911.

65. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB: **Increased fetal adiposity: a very sensitive marker of abnormal in utero development** *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**:1698-1704.
66. Kim SY EJ, Sharma JA, Njoroge T.: **Gestational Diabetes Mellitus and risk of childhood overweight and obesity in offspring: a systematic review.** *Exp Diabetes Res* 2011, **2011**(541308).
67. Crume TL, Ogden L, West NA, Vehik KS, Scherzinger A, Daniels S, McDuffie R, Bischoff K, Hamman RF, Norris JM: **Association of exposure to Diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study.** *Diabetologia* 2011, **54**(1):87-92.
68. Persson B, Westgren M, Celsi G, Nord E, Ortqvist E: **Leptin concentrations in cord blood in normal newborn infants and offspring of diabetic mothers.** *Horm Metab Res* 1999, **31**(8):467-471.
69. Rijpert M, Evers IM, De Valk HW, De Vroede MA, Tersteeg-Kamperman M, Heijnen CJ, Visser GH: **Cardiovascular and metabolic outcome in 6-8 year old offspring of women with type 1 Diabetes with near-optimal glycaemic control during pregnancy.** *Early Hum Dev* 2011, **87**(1):49-54.
70. Rijpert M, Evers IM, De Vroede MA, De Valk HW, Heijnen CJ, Visser GH: **Risk factors for childhood overweight in offspring of type 1 diabetic women with adequate glycemic control during pregnancy: Nationwide follow-up study in the Netherlands.** *Diabetes Care* 2009, **2009**(32):11.
71. Luopajarvi K, Nieminen JK, Ilonen J, Akerblom HK, Knip M, Vaarala O: **Expansion of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in infants of mothers with type 1 Diabetes.** *Pediatr Diabetes* 2012, **13**(5):400-407.
72. Butte NF, King JC: **Energy requirements during pregnancy and lactation.** *Public Health Nutr* 2005, **8**(7A):1010-1027.
73. Marsé-Milla P, Diez-Poch M, M^a Raurich-Puigdevall J: **Calorimetría: aplicaciones y manejo.** *Nutrición Clínica en Medicina* 2008, **II**(3):155-166.
74. Butte NF, Wong WW, Treuth MS, Ellis KJ, Smith EOB: **Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**:1078-1087.
75. Forsum E, Löf M: **Energy metabolism during human pregnancy.** *Annu Rev Nutr* 2007, **27**:277-292.
76. Bronstein MN, Mak RP, King JC: **Unexpected relationship between fat mass and basal metabolic rate in pregnant women.** *Br J Nutr* 1996(75):659-668.
77. Martin A, O'Sullivan AJ, Brown MA: **Body composition and energy metabolism in pregnancy.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001, **41**(2):217-223.
78. Branson RD, Johannigman JA: **The measurement of energy expenditure.** *Nutr Clin Pract* 2004, **19**(6):622-636.
79. Holdy KE: **Monitoring Energy Metabolism with Indirect Calorimetry: Instruments, Interpretation, and Clinical Application** *Nutr Clin Pract* 2004, **19**:447-454.
80. Frayn KN: **Calculation of substrate oxidation rates in vivo from gaseous exchange.** *J Appl Physiol* 1983, **55**:628-634.
81. Forsum E, Lof M, Olausson H, Olhager E: **Maternal body composition in relation to infant birth weight and subcutaneous adipose tissue.** *Br J Nutr* 2006, **96**:408-414.

82. Melzer K, Schutz Y, Boulvain M, Kayser B: **Pregnancy-related changes in activity energy expenditure and resting metabolic rate in Switzerland.** *Eur J Clin Nutr* 2009, **63**:1185–1191.
83. Prentice AM, Spaaij CJ, Goldberg GR, Poppitt SD, Van-Raaij JM, Totton M, Swann D, Black AE: **Energy requirements of pregnant and lactating women** *Eur J Clin Nutr* 1996, **50**:S82 - S111.
84. Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T: **Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational Diabetes.** *Diabetes* 1991, **40**(2):165-171.
85. Kopp-Hoolihan LE, Van Loan MD, Wong WW, King JC: **Fat mass deposition during pregnancy using a four-component model.** *J Appl Physiol* 1999, **87**:196-202.
86. Lof M, Olausson H, Bostrom K, Janerot-Sjöberg B, Sohlstrom A, Forsum E: **Changes in basal metabolic rate during pregnancy in relation to changes in body weight and composition, cardiac output, insulinlike growth factor I, and thyroid hormones and in relation to fetal growth.** *Am J Clin Nutr* 2005, **81**:678–685.
87. Melzer K, Schutz Y, Soehnchen N, Othenin-Girard V, Martinez-De Tejada B, Pichard C, Irion O, Boulvain M, Kayser B: **Prepregnancy Body Mass Index and Resting Metabolic Rate during Pregnancy.** *Ann Nutr Metab* 2010, **57**:221–227.
88. Goldberg GR, Prentice AM, Coward WA, Davies HL, Murgatroyd PR, Wensing C, Black AE, Harding M, Sawyer M: **Longitudinal assessment of energy expenditure in pregnancy by the doubly labeled water method.** *Am J Clin Nutr* 1993, **57**:494-505.
89. Chihara H, Otsubo Y, Araki T: **Resting Energy Expenditure in Pregnant Japanese Women** *J Nippon Med Sch* 2002, **69**(4):373 - 375.
90. Adrian Heini YS, Eric Jéquier: **Twenty-four-hour energy expenditure in pregnant and nonpregnant Gambian women, measured in a whole-body indirect calorimeter.** *Am J Clin Nutr* 1992, **55**:1078-1085.
91. Butte NF: **Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational Diabetes Mellitus.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**:1256-1261S.
92. Okereke NC, Huston-Presley L, Amini SB, Kalhan S, Catalano PM: **Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, **287**:E472–E479.
93. B Diderholm MS, S Nordé-Lindeberg, J Gustafssona: **Decreased maternal lipolysis in intrauterine growth restriction in the third trimester.** *BJOG* 2005, **113**:159–164.
94. Hsu HW, Butte NF, Wong WW, Moon JK, Ellis KJ, Klein PD, Moise KJ: **Oxidative metabolism in insulin-treated gestational Diabetes Mellitus.** *Am J Physiol* 1997, **272**(6):E1099-1107.
95. Takata K, Chiba N, Tawara M, Yamanaka H, Syuto E, Miyamoto K, Yokota I, Matsuda J, Kuroda Y, Takeda E: **Comparison of energy metabolism in Insulin-Dependent and Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.** *J Med Invest* 1997, **44**:67-71.
96. Ryan M, Livingstone MB, Ducluzeau PH, Sallé A, Genaitay M, Ritz P: **Is a Failure to Recognize an Increase in Food Intake a Key to Understanding Insulin-Induced Weight Gain?** *Diabetes Care* 2008, **31**:448-450.

97. Hebert SL, Nair KS: **Protein and Energy Metabolism in Type 1 Diabetes.** *Clin Nutr* 2010, **29**(1):1-11.
98. Greco AV, Tataranni PA, Mingrone G, De Gaetano A, Manto A, Cotroneo P, Ghirlanda G: **Daily energy metabolism in patients with type 1 Diabetes Mellitus.** *J Am Coll Nutr* 1995, **14**(3):286-291.
99. Charlton MR, Nair KS: **Role of hyperglucagonemia in catabolism associated with type 1 Diabetes: effects on leucine metabolism and the resting metabolic rate.** *Diabetes* 1998, **47**(11):1748-1756.
100. Wohl P, Girman P, Pelikánová T: **Inflexibility of Energy Substrate Oxidation in Type 1 Diabetic Patients.** *Metabolism* 2004, **53**(5):655-659.
101. Lederman SA, Paxton A, Heymsfield SB, Wang J, Thornton J, Person Jr RN: **Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain.** *Obstet Gynecol* 1997, **90** (4 Pt1):483-488.
102. Kinoshita T, Itoh M: **Longitudinal Variance of Fat Mass Deposition during Pregnancy Evaluated by Ultrasonography: The Ratio of Visceral Fat to subcutaneous Fat in the Abdomen.** *Gynecol Obstet Invest* 2006, **61**:115-118.
103. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM: **The influence of obesity and gestational Diabetes Mellitus on accretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**:944-948.
104. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A: **Gestational Weight Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus.** *Obstet Gynecol* 2010, **115**(3):597-604.
105. Reece EA, Homko CJ, Wiznitzer A: **Doppler velocimetry and the assessment of fetal well-being in normal and diabetic pregnancies** *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994, **4**:508-514.
106. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, Hauguel-De Mouzon S: **Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism.** *Diabetologia* 2006, **49**:1677-1685.
107. Money TT, King RG, Wong MH, Stevenson JL, Kalionis B, Erwich JJ, Huisman MA, Timmer A, Hiden U, Desoye G *et al*: **Expression and cellular localisation of chloride intracellular channel 3 in human placenta and fetal membranes.** *Placenta* 2007, **28**(5-6):429-436.
108. Bays H, Mandarino L, De Fronzo RA: **Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 Diabetes Mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach.** *J Clin Endocrinol Metab* 2004, **89**:463-478.
109. Bartha JL, P M-S, Gonzalez-Gonzalez NL, Wagner F, Aguilar-Diosdado M, Hervias-Vivancos B: **Ultrasound evaluation of visceral fat and metabolic risk factors during early pregnancy.** *Obesity* 2007, **15**:2233-2239.
110. Gil-Almira A: **Variation of the maternal weight in pregnancy.** *Medisan* 2010, **14**(1):71-78.
111. A. Sornhorst JN, DG Johnston: **Diabetes and diet in pregnancy.** *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990, **4**(2):291-311.
112. Tabatabaei M: **Gestational weight gain, prepregnancy body mass index related to pregnancy outcomes in KAZERUN, FARS, IRAN.** *J Prenat Med* 2011, **5**(2):35-40.
113. Einstein FH, Fishman S, Muzumdar RH, Yang XM, Atzmon G, Barzilai N: **Accretion of visceral fat and hepatic insulin resistance in pregnant rats.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, **294**:E451-455.

114. Grados-Valderrama F, Cabrera-Epiquen R, Diaz-Herrera J: **Estado nutricional pregestacional y ganancia de peso materno durante la gestación y su relación con el peso del recién nacido.** *Rev Med Hered* 2003, **14**:128-133.
115. Kabali C, Werler MM: **Prepregnant body mass index, weight gain and the risk of delivering large babies among non-diabetic mothers.** *Int J Gynaecol Obstet* 2007, **97**(2):100-104.
116. Sen S, Carpenter AH, Hochstadt J, Huddleston JY, Kustanovich V, Reynolds AA, Roberts S: **Nutrition, weight gain and eating behavior in pregnancy: A review of experimental 3 evidence for long-term effects on the risk of obesity in ffspring.** *Physiol Behav* 2012:1-8.
117. Mewitz M, Voigt M, Schild RL, Straube W, Guthmann F, Straube S: **On weight gain during pregnancy: relationships between weight gain during pregnancy, duration of pregnancy and the somatic classification of neonates.** *Z Geburtshilfe Neonatol* 2012, **16**(1):22-26.
118. Voldner N, Qvigstad E, Frøslie KF, Godang K, Henriksen T, Bollerslev J: **Increased risk of macrosomia among overweight women with high gestational rise in fasting glucose.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010, **23**(1):74-81.
119. Larciprete G, Valentise H, Vasapollo B, Novell GP, Parretti E, Altomare F, Di Pierro G, Menghini S, Barbati G, Mello G *et al*: **Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 2003, **22**:591-597.
120. Martínez-Chéquer JC: **Distribution of adipose tissue and insulin serum levels in women with gestational Diabetes.** *Ginecol Obstet Mex* 1999, **67**:442-448.
121. Kase BA, Cormier CM, Costantine MM, Hutchinson M, Ramin SM, Saade GR, Monga M, Blackwell SC: **Excessive Gestational Weight Gain in Women with Gestational and Pregestational Diabetes.** *Am J Perinatol* 2011, **28**(10):761-765.
122. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M: **Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: a population-based cohort study.** *BJM Open* 2012, **2**(e00601):1-8.
123. Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, Pozo J, Dorronsoro I, Martinez-Biarge M, Quero J, Argente J: **Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism.** *Eur J Clin Nutr* 2009, **161**:381-389.
124. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L, Mills JL, Conley MR, Knopp RH, Reed GF, Aarons JH, Holmes LB, Brown Z, Van Allen M: **The Diabetes in Early pregnancy Study: Changes in cholesterol, triglycerides, body weight, and blood pressure.** *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166**:513-518.
125. Brawarsky P, Stotland NE, Jackson RA, Fuentes-Afflick E, Escobar GJ, Rubashkin N, Haas JS: **Pre-pregnancy and pregnancy-related factors and the risk of excessive or inadequate gestational weight gain.** *Int J Gynaecol Obstet* 2005, **9**(12):125-131.
126. Gibson KS, Waters TP, PM. C: **Maternal weight gain in women who develop gestational Diabetes Mellitus.** *Obstet Gynecol* 2012, **119**(3):560-565.
127. García-Patterson A, Aulinas A, María MÁ, Ubeda J, Orellana I, Ginovart G, Adelantado JM, De Leiva A, Corcoy R: **Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational Diabetes Mellitus.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(5):1623-1628.

128. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB: **Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational Diabetes Mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM** 2001, **94(7):347-356.**
129. Nomura RM, Paiva LV, Costa VN, Liao AW, Zugaib M: **Influence of maternal nutritional status, weight gain and energy intake on fetal growth in high-risk pregnancies. Rev Bras Ginecol Obstet** 2012, **34(3):107-112.**
130. Feghali MN, Khoury JC, Timofeev J, Shveiky D, Driggers RW, Miodovnik M: **Asymmetric large for gestational age newborns in pregnancies complicated by Diabetes Mellitus: is maternal obesity a culprit? J Matern Fetal Neonatal Med** 2012, **25(1):32-35.**
131. Gutaj P, Wender-Ozegowska E, Mantaj U, Zawiejska A, Brazert J: **Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with perinatal outcome in women with gestational Diabetes. Ginekol Pol** 2011, **82:827-833.**
132. Horosz E B-OD, Szymanska M, Wielgos M,: **Maternal weight gain in women with gestational Diabetes Mellitus. J Perinat Med** 2013, **41(5):523-528.**
133. Djelmis J, Blajić J, Buković D, Pfeifer D, Ivanisević M, Kendić S, Votava-Raić A: **Glycosylated hemoglobin and fetal growth in normal, gestational and insulin dependent Diabetes Mellitus pregnancies. Coll Antropol** 1997, **21(2):621-629.**
134. Nielsen GL, Dethlefsen C, Møller M, Sørensen HT: **Maternal glycated haemoglobin, pre-gestational weight, pregnancy weight gain and risk of large-for-gestational-age babies: a Danish cohort study of 209 singleton Type 1 diabetic pregnancies. Diabet Med** 2007, **24:384-387.**
135. J. Lepercq SH-DM, J.Timsit, P.M. Catalano **Fetal Macrosomia and Maternal Weight gain During Pregnancy. Diabetes Metab (París)** 2002, **28:323-328.**
136. Huston-Presley L, Wong WW, Roman NM, Amini SB, Catalano PM: **Anthropometric Estimation of Maternal Body Composition in Late Gestation. Obstet Gynecol** 2000, **96:33-37.**
137. Pérez A, Murillo C, Hernández R, Herrera HA: **Circunferencias para valorar cambios en la masa corporal y cantidad de grasa total en gestantes del segundo y tercer trimestre. Nutr Hosp** 2010, **25(4):662-668.**
138. Forsum E, Sadurskis A, Wager J: **Estimation of body fat in healthy Swedish women during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr** 1989, **50:465-473.**
139. Kannieappan LM, Deussen AR, Grivell RM, Yelland L, Dodd JM: **Our findings indicate that arm circumference and biceps, triceps and subscapular SFTM can be reliably obtained from overweight and obese pregnant women to calculate BF%, using multiple observers, and can be used in a research setting. BMC Pregnancy Childbirth** 2013, **13(1):42.**
140. Lof M, Forsum E: **Hydration of fat-free mass in healthy women with special reference to the effect of pregnancy. Am J Clin Nutr** 2004, **80:960-965.**
141. Lukaski HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB: **Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. Am J Clin Nutr** 1994:578-585.
142. Moreno LA, Fleta J, Sarría A, Rodríguez G GC, Bueno M: **Secular changes in body fat patterning in children and adolescents of Zaragoza (Spain), 1980 – 1995. Int J Obes (Lond)** 2001, **25:656-1660.**

143. Catalano PM, Drago NM, Amini SB: **Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition.** *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172**:1464-1470.
144. Widen EM GD: **Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes.** *Eur J Clin Nutr* 2014, **26**.
145. Forsum E: **Energy requirements during pregnancy: old questions and new findings.** *Am J Clin Nutr* 2004, **79**:933-934.
146. López-Rodríguez MJ, Sánchez-Méndez JI, Sánchez-Martínez MC, Calderay-Domínguez M: **Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones.** *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010, **34**:117-128.
147. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, Perinatal Lipid Intake Working Group, Child Health Foundation, Diabetic Pregnancy Study Group, European Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, European Society for Paediatric Gastroenterology *et al*: **Dietary fat intakes for pregnant and lactating women.** *Br J Nutr* 2007, **98**(5):873-877.
148. Sun B, Purcell RH, Terrillion CE, Yan J, Moran TH, Tamashiro KL: **Maternal High-Fat Diet During Gestation or Suckling Differentially Affects Offspring Leptin Sensitivity and Obesity.** *Diabetes* 2012, **29**.
149. Prentice AM, Goldberg GR: **Energy adaptations in human pregnancy: limits and long-term consequences.** *Am J Clin Nutr* 2000, **71**:1226S-1232S.
150. Walker CD, Naef L, d'Asti E, Long H, Xu Z, Moreau A, Azeddine B: **Perinatal Maternal Fat Intake Affects Metabolism and Hippocampal Function in the Offspring.** *Ann N Y Acad Sci* 2008, **1114**:189-202.
151. Sullivan EL, Grayson B, Takahashi D, Robertson N, Maier A, Bethea CL, Smith MS, Coleman K, Grove KL: **Chronic Consumption of a High Fat Diet During Pregnancy Causes Perturbations in the Serotonergic System and Increased Anxietylike Behavior in Nonhuman Primate Offspring.** *J Neurosci* 2010, **30**(10):3826-3830.
152. Godfrey K, Robinson S, Barker DJ, Osmond C, Cox V: **Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth.** *BJM* 1996, **312**:312-410.
153. Brion MJ, Ness AR, Rogers I, Emmett P, Cribb V, Davey Smith G, Lawlor DA: **Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects.** *Am J Clin Nutr* 2010, **91**:748-756.
154. Murphy MM, Scott JM, Arija V, Molloy AM, Fernandez-Ballart JD: **Fetal Homocysteine and Birth Weight Are Affected by Maternal Homocysteine before Conception and throughout Pregnancy.** *Clin Chem* 2004, **50**(8):1-7.
155. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Parra-Covarrubias A, Rodriguez-Cano A, Ramirez-Torres A, Ortega-González C, Vadillo-Ortega F: **A Medical Nutrition Therapy Program Improves Perinatal Outcomes in Mexican Pregnant Women With Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes Mellitus.** *Diabetes Educ* 2009, **35**(6):1004-1113.
156. Mahadevan S, Kumaravel V, Bharath R: **Calcium and bone disorders in pregnancy.** *Indian J Endocrinol Metab* 2012, **16**(3).
157. Carmichael SL, Yang W, Shaw GM: **Periconceptional Nutrient Intakes and Risks of Neural Tube Defects in California.** *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010, **88**:670-678.

158. Virtanen SM, Uusitalo L, Kenward MG, Nevalainen J, Uusitalo U, Kronberg-Kippilä C, Ovaskainen ML, Arkkola T, Niinistö S, Hakulinen T *et al*: **Maternal food consumption during pregnancy and risk of advanced β -cell autoimmunity in the offspring.** *Pediatr Diabetes* 2011, **12**:95–99.
159. Riggins T, Miller NC, Bauer PJ, Georgieff MK, Nelson CA: **Consequences of Low Neonatal Iron Status due to Maternal Diabetes Mellitus on Explicit Memory Performance in Childhood.** *Dev Neuropsychol* 2009, **34**(6):762–779.
160. Association AD: **Standards of Medical Care in Diabetes 2012.** *Diabetes Care* 2012, **35**(1):S11- S63.
161. Jovanovic L: **Medical nutritional therapy in pregnant women with pregestational Diabetes Mellitus.** *J Matern Fetal Med* 2000, **9**(1):21-28.
162. Jovanovic-Peterson L PC: **Exercise and the nutritional management of Diabetes during pregnancy.** *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996, **23**(1):75-86.
163. Rougé D: **The diet of pregnant women with type 1 Diabetes.** *Soins* 2010, **749**:20, 22, 24.
164. Shimron-Nachmias L, Frishman S, Hod M: **Dietary management of diabetic pregnancy.** *Harefuah* 2006, **145**(10):768-772.
165. Moses RG, Barker M, Winter M, Petocz P, Brand-Miller JC: **Can a Low-Glycemic Index Diet Reduce the Need for Insulin in Gestational Diabetes Mellitus?** *Diabetes Care* 2009, **32**:996–1000.
166. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF: **Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: The Diabetes in early pregnancy study.** *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164**:103-111.
167. Phelps RL MB: **Caloric restriction in gestational Diabetes Mellitus: when and how much?** *J Am Coll Nutr* 1992, **11**(3):259-262.
168. Jovanovic-Peterson L PC: **New strategies for the treatment of gestational Diabetes.** *Isr J Med Sci* 1991, **8-9**:510-515.
169. Moreno-Castilla C HM, Bergua M, Alvarez MC, Arce MA, Rodriguez K, Martinez-Alonso M, Iglesias M, Mateu M, Santos MD, Pacheco LR, Blasco Y, Martin E, Balsells N, Aranda N, Mauricio D.: **Low-carbohydrate diet for the treatment of gestational Diabetes Mellitus: a randomized controlled trial.** *Diabetes Care* 2013, **36**(8):2233-2238.
170. Park JE PS, Daily JW, Kim SH.: **Low gestational weight gain improves infant and maternal pregnancy outcomes in overweight and obese Korean women with gestational Diabetes Mellitus.** *Gynecol Endocrinol* 2011, **27**(10):775-781.
171. Hronek M, Doubkova P, Tosner J, Zadak Z: **Prediction of nutritive intake energy and substrates of Czech pregnant women.** *Nutrition* 2011:1 - 7.
172. Arkkola T, Uusitalo U, Kronberg-Kippilä C, Männistö S, Virtanen M, Kenward MG, Veijola R, Knip M, Ovaskainen ML, Virtanen SM: **Seven distinct dietary patterns identified among pregnant Finnish women--associations with nutrient intake and sociodemographic factors.** *Public Health Nutr* 2008, **11**(2):176-182.
173. Blumfield ML, Hure AJ, Macdonald-Wicks L, Smith R, Collins CE: **Systematic review and meta-analysis of energy and macronutrient intakes during pregnancy in developed countries.** *Nutr Rev* 2012, **70**(6):322–336.
174. Hercberg S, Preziosi P, Galan P: **Iron deficiency in Europe.** *Public Health Nutr* 2001, **4**(2B):537-545.
175. Gørbitz C, Bergei CS, Sivertsen M, Ose L, Abyholm T: **Diet and lipid status in pregnant women.** *Tidsskr Nor Laegeforen* 1995, **115**(11):1358-1360.

176. Hamulka J, Wawrzyniak A: **Evaluation of selected vitamins and minerals intake in pregnant women.** *Rocz Panstw Zakl Hig* 2005, **56**(3):245-251.
177. Emma A, Ingegerd J, Lena H: **Energy and nutrients in self-reported diet before and at week 18–22 of pregnancy.** *Scand J Food Nutr* 2007, **51**(2):67-73.
178. Rodríguez-Bernal CL, Ramón R, Quiles J, Murcia M, Navarrete-Muñoz EM, Vioque J, Ballester F, Rebagliato M: **Dietary intake in pregnant women in a Spanish Mediterranean area: as good as it is supposed to be?** *Public Health Nutr* 2012, **9**:1-11.
179. Cárcel C, Quiles J, Rico B, Sanchis T: **Adecuación de la ingesta nutricional de embarazadas de segundo y tercer trimestre.** *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2005, **11**(3):136-144.
180. Franke C, Verwied-Jorky S, Campoy C, Trak-Fellermeier M, Decsi T, Dolz V, Koletzko B: **Dietary Intake of Natural Sources of Docosahexaenoic Acid and Folate in Pregnant Women of Three European Cohorts.** *Ann Nutr Metab* 2008, **53**:167–174.
181. Ostachowska-Gasior A, Janik A: **Dietary assessment of pregnant women with different anthropometric measures.** *Przegl Lek* 2003, **60**(6):4-7.
182. Derbyshire E, Davies J, Costarelli V, Dettmar P: **Prepregnancy body mass index and dietary intake in the first trimester of pregnancy.** *J Hum Nutr Diet* 2006, **19**(4):267-273.
183. Salmenhaara M, Uusitalo L, Uusitalo U, Kronberg-Kippila C, Sinkko H, Ahonen S, Veijola R, Knip M, Kaila M, Virtanen SM: **Diet and weight gain characteristics of pregnant women with gestational Diabetes.** *Eur J Clin Nutr* 2010, **64**:1433–1440.
184. Gin H, Vambergue A, Vasseur C, Rigalleau V, Dufour P, Roques A, Romon M, Millet D, Hincker P, Fontaine P: **Blood ketone monitoring: a comparison between gestational Diabetes and non-diabetic pregnant women.** *Diabetes Metab* 2006, **32**(6):592-597.
185. Anderson AS, Lean ME, Pearson DW, Sutherland HW: **A comparison between the diets of pregnant diabetic women and pregnant non-diabetic women.** *Diabet Med* 1990, **7**(5):452-456.
186. Bates JH, Young IS, Galway L, Traub AI, Hadden DR: **Antioxidant status and lipid peroxidation in diabetic pregnancy.** *Br J Nutr* 1997, **78**:523-532.
187. Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, Knudsen VK, Gillman MW, Mikkelsen TB, Olsen J: **Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study.** *Am J Clin Nutr* 2007, **86**(4):1104-1110.
188. Hallam MC, Reimer RA: **A maternal high-protein diet predisposes female offspring to increased fat mass in adulthood whereas a prebiotic fibre diet decreases fat mass in rats.** *Br J Nutr* 2013, **8**:1-10.
189. Tzanetakou IP, Mikhailidis DP, Perrea DN: **Nutrition During Pregnancy and the Effect of Carbohydrates on the Offspring's Metabolic Profile: In Search of the "Perfect Maternal Diet".** *Open Cardiovasc Med J* 2011, **5**:103-109.
190. George LA, Uthlaut AB, Long NM, Zhang L, Ma Y, Smith DT, Nathanielsz PW, Ford SP: **Different levels of overnutrition and weight gain during pregnancy have differential effects on fetal growth and organ development.** *Bio Med Central* 2010, **8**(75):1-11.
191. Martínez-González MA, Sánchez-Villegas A: **The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: monounsaturated**

- fats, olive oil, red wine or the whole pattern?** *Eur J Epidemiol* 2004, **19**(1):9-13.
192. Babio N, Bulló M, Basora J, Martínez-González MA, Fernández-Ballart J, Márquez-Sandoval F, Molina C, Salas-Salvadó J, Nureta-PREDIMED Investigators: **Adherence to the Mediterranean diet and risk of metabolic syndrome and its components.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009, **19**:563-570.
193. Williams DE, Prevost AT, Whichelow MJ, Cox BD, Day NE, Wareham NJ: **A cross-sectional study of dietary patterns with glucose intolerance and other features of the metabolic syndrome.** *Br J Nutr* 2000, **83**(3):257-266.
194. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC: **Dietary patterns and markers of systemic inflammation among Iranian women.** *J Nutr* 2007, **137**(4):992-998.
195. Martínez-González MA, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina EH, Delgado-Rodríguez M, Vazquez Z, Benito S, Beunza JJ: **Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: a Spanish cohort.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011, **21**(4):237-244.
196. Salas-Salvadó J, Garcia-Arellano A, Estruch R, Marquez-Sandoval F, Corella D, Fiol M, Gómez-Gracia E, Viñoles E, Arós F, Herrera C *et al*: **Components of the Mediterranean-type food pattern and serum inflammatory markers among patients at high risk for cardiovascular disease.** *Eur J Clin Nutr* 2008, **62**(5):651-659.
197. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C: **Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, **16**(8):559-568.
198. Van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB: **Dietary patterns and risk for type 2 Diabetes Mellitus in U.S. men.** *Ann Intern Med* 2002, **136**(3):201-209.
199. Tobias DK, Zhang C, Chavarro J, Bowers K, Rich-Edwards J, Rosner B, Mozaffarian D, Hu FB: **Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational Diabetes Mellitus.** *Am J Clin Nutr* 2012, **96**(2):289-295.
200. Gesteiro E, Rodríguez Bernal B, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ: **Maternal diets with low healthy eating index or Mediterranean diet adherence scores are associated with high cord-blood insulin levels and insulin resistance markers at birth.** *Eur J Clin Nutr* 2012, **66**(9):1008-1015.
201. Timmermans S, Steegers-Theunissen RP, Vujkovic M, Den Breeijen H, Russcher H, Lindemans J, Mackenbach J, Hofman A, Lesaffre EE, Jaddoe VV *et al*: **The Mediterranean diet and fetal size parameters: the Generation R Study.** *Br J Nutr* 2012, **108**(8):1399-1409.
202. Van Bussel BC, Soedamah-Muthu SS, Henry RM, Schalkwijk CG, Ferreira I, Chaturvedi N, Toeller M, Fuller JH, Stehouwer CD, EURODIAB Prospective Complications Study Group: **Unhealthy dietary patterns associated with inflammation and endothelial dysfunction in type 1 Diabetes: The EURODIAB study.** *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012, **11**.
203. Hill RJ, Davies PS: **The validity of self-reported energy intake as determined using the doubly labelled water technique.** *Br J Nutr* 2001, **85**:415-430.
204. Trabulsi J, Schoeller DA: **Evaluation of dietary assessment instruments against doubly labeled water, a biomarker of habitual energy intake.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, **281**:E891-E899.

205. Nowicki E, Siega-Riz AM, Herring A, He K, Stuebe A, Olshan A: **Predictors of Measurement Error in Energy Intake During Pregnancy.** *Am J Epidemiol* 2011, **173**(5):560–568.
206. Goldberg GR, Black AE, Jebb SA, Cole TJ, Murgatroyd PR, Coward WA, Prentice AM: **Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording** *Eur J Clin Nutr* 1991, **45**:569-581.
207. Robinson S, Godfrey K, Osmond C, Cox V, Barker D: **Evaluation of a food frequency questionnaire used to assess nutrient intakes in pregnant women.** *Eur J Clin Nutr* 1996, **50**(5):302-308.
208. Prasad M, Lumia M, Erkkola M, Tapanainen H, Kronberg-Kippilä C, Tuokkola J, Uusitalo U, Simell O, Veijola R, Knip M *et al*: **Diet composition of pregnant Finnish women: changes over time and across seasons.** *Public Health Nutr* 2010, **13**(6A):939-946.
209. Clarke PE, Gross H: **Women`s behaviour, beliefs and information sources about physical exercise in pregnancy.** *Midwifery* 2004, **20**(2):133-141.
210. Rousham EK, Clarke PE, Gross H: **Significant changes in physical activity among pregnant women in the UK as assessed by accelerometry and self-reported activity.** *Eur J Clin Nutr* 2006, **60**(3):393-400.
211. Borodulin KM, Evenson KR, Wen F, Herring AH, Benson AM: **Physical activity patterns during pregnancy.** *Med Sci Sports Exerc* 2008, **40**(11):1901-1908.
212. Gradmark A, Pomeroy J, Renström F, Steingra S, Persson M, Wright A, Bluck L, Domellöf M, Kahn SE, Mogren I *et al*: **Physical activity, sedentary behaviors, and estimated insulin sensitivity and secretion in pregnant and non-pregnant women.** *BMC Pregnancy Childbirth* 2011, **16**:11-44.
213. Pomeroy J, Renström F, Gradmark AM, Mogren I, Persson M, Bluck L, Wright A, Kahn SE, Domellöf M, Franks PW: **Maternal Physical Activity and Insulin Action in Pregnancy and Their Relationships With Infant Body Composition.** *Diabetes Care* 2012:1-3.
214. Lubchenco Lo, Handsman C, Dressler M, Boyd E: **Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation** *Pediatrics* 1963, **72**:793-800.
215. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF, Romero R: **Fetal growth parameters and birth weight: their relationship to neonatal body composition.** *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, **33**:441–446.
216. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M: **Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998, **27**(2):184-190.
217. Schmelzle HR, Fusch C: **Body fat in neonates and young infants: validation of skinfold thickness versus dual-energy x-ray absorptiometry.** *Am J Clin Nutr* 2002, **76**:1096–1100.
218. Sumners JE, Findley GM, Ferguson KA: **Evaluation methods for intrauterine growth using neonatal fat stores instead of birth weight as outcome measures: fetal and neonatal measurements correlated with neonatal skinfold thicknesses.** *J Clin Ultrasound* 1990, **18**(1):9-14.

219. Oakley JR, Parsons RJ: **Skinfold thickness as an indicator of neonatal hypoglycaemia in infants with birthweights over 2500g.** *Dev Med Child Neurol* 1977, **19**(5):585-588.
220. Moreno LA, Fleta J, Mur L, Feja C, Sarría A, Bueno M: **Indices of body fat distribution in Spanish children aged 4.0 to 14.9 years.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997, **25**(2):175-181.
221. Catalano PM, Thomas AJ, Avallone DA, Amini SB: **Anthropometric estimation of neonatal body composition.** *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173**:1176-1181.
222. Dauncey MJ, Gandy G, Gairdner D: **Assessment of total body fat in infancy from skinfold thickness measurements.** *Archives of Disease in Childhood* 1977, **52**:223-227.
223. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ: **Body composition of the reference fetus.** *Growth* 1976, **40**:329-341.
224. National Diabetes Data Group: **Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance.** *Diabetes* 1979, **28**:1039-1057.
225. Bloomgarden ZT: **American Diabetes Association Annual Meeting, 1997. Obesity, Diabetes prevention, and type 1 Diabetes.** *Diabetes Care* 1997, **20**(12):1913-1917.
226. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A *et al*: **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of Diabetes Mellitus.** *Diabetes Care* 2003, **26**:3160-3167.
227. Jose M Martin-Moreno PB, Lydia Gorgojo, Patrick Maisonneuve, Juan C Fernandez-Rodriguez, Simoneta Salvini, Walter C Willett: **Development and Validation of a Food Frequency Questionnaire in Spain** *International Journal of Epidemiology* 1993, **22**(3):512 - 519.
228. Baecke JA, Burema J, Frijters JE: **A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies.** *Am J Clin Nutr* 1982, **36**:936-942.
229. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K: **Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with Type I Diabetes Mellitus** *Diabetologia* 2000, **43**:1534-1539.
230. Rodriguez M SA: **Tratado de Nutrición** Madrid; 1999.
231. R.B. Payne AJL, R.B. Williams, J.R. Milner: **Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins.** *Br Med J* 1973, **4**:363.
232. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**:412-419.
233. Salas-Salvadó J BA, Trallero R, Saló M.E.: **Nutrición y Dietética Clínica**, 2da. edn. Barcelona, España; 2008.
234. Inma Palma AF, David Cantós: **Tablas de Composición de Alimentos por Medidas Caseras de Consumo Habitual en España.** Barcelona, España: Universitat de Barcelona; 2009.
235. GEDE: **Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Guía asistencial de Diabetes Mellitus y embarazo (3ª edición).** *Avances en Diabetologia* 2006, **22**:73-87.

236. Sarria A, Selles H, Cañedo-Arguelles L, Fleeta J, Blasco MJ, Bueno M: **A self-test for quantifying physical activity in adolescents.** *Nutrición Clínica y Dietética Hospitalaria* 1987, **7**:56-61.
237. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M *et al*: **Concenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica.** *Rev Esp Obes* 2007;**7**:48.
238. Barker M, Robinson S, Osmond C, Barker DJP: **Birth weight and body fat distribution in adolescent girls.** *Arch Dis Child* 1997, **77**:381-383.
239. Mazza JC: **Mediciones Antropométricas. Estandarización de las técnicas de medición actualizadas según parámetros internacionales.** *Revista de Actualización en Ciencias del Deporte* 1993, **1**:2.
240. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK: **Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study.** *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151**:333–337.
241. Cárdenas-López C, Haua-Navarro K, Suverza-Fernández A, Perichart-Perera O: **Mediciones antropométricas en el neonato.** *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005, **62**:214-315.
242. R Santamaria, J Verdú, C Martín, G García: **Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional.** *Laboratorios Menarini SA* 1998.
243. Rodríguez G, Samper P, Ventura P, Moreno LA, Olivares JL, Pérez-González JM: **Gender differences in newborn subcutaneous fat distribution.** *Eur J Pediatr* 2004, **163**:457-561.
244. Deurenberg P, Pieters JJ, Hautvast JG: **The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence.** *Br J Nutr* 1990, **63**:293-303.
245. Piaggi P: **Lower energy expenditure predicts long-term increases in weight and fat mass.** *J Clin Endocrinol Metab* 2013, **98**(4):E703-707.
246. Astrup A: **The relevance of increased fat oxidation for body-weight management: metabolic inflexibility in the predisposition to weight gain.** *Obes Rev* 2011, **12**(10):859-865.
247. Waters TP: **Neonatal body composition according to the revised institute of medicine recommendations for maternal weight gain.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(10):3648-3654.
248. Josefson JL: **Excessive weight gain in women with a normal pre-pregnancy BMI is associated with increased neonatal adiposity.** *Pediatr Obes* 2013, **8**(2):e33-36.
249. Fraser A: **Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood.** *Circulation* 2010, **121**(23):2557-2564.
250. Crozier SR: **Weight gain in pregnancy and childhood body composition: findings from the Southampton Women's Survey.** *Am J Clin Nutr* 2010, **91**(6):1745-1751.
251. Davenport MH: **Timing of excessive pregnancy-related weight gain and offspring adiposity at birth.** *Obstet Gynecol* 2013, **122**:255-261.
252. Hou R: **Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HBA1c levels during late pregnancy on large-for-gestational age newborns.** *World J Pediatr* 2014, **10**(2):175-181.

-
253. Eslamian L: **Effect of different maternal metabolic characteristics on fetal growth in women with gestational Diabetes Mellitus.** *Iran J Reprod Med* 2013, **11**(4):325-334.
 254. Vrijkotte TG, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijnden M, Twickler MB: **Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study.** *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(11):3917-3925.
 255. Sanchez SE: **The influence of maternal triglyceride levels on infant birth weight in Peruvian women with pre-eclampsia.** *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003, **13**(5):328-333.
 256. Manderson JG: **Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial.** *Am J Obstet Gynecol* 2003, **189**(2):507-512.
 257. Combs CA: **Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy.** *Diabetes Care* 1992, **15**(10):1251-1257.
 258. Langer O: **The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational Diabetes.** *Am J Obstet Gynecol* 1998, **159**(6):1478-1483.
 259. Talai Rad N: **Longitudinal analysis of changes in energy intake and macronutrient composition during pregnancy and 6 weeks post-partum.** *Arch Gynecol Obstet* 2011, **283**(2):185-190.
 260. Thomas B: **Nutrient intake of women with and without gestational Diabetes with a specific focus on fatty acids.** *Nutrition* 2006, **22**(3):230-236.
 261. Pereira-da-Silva L: **The Adjusted Effect of Maternal Body Mass Index, Energy and Macronutrient Intakes during Pregnancy, and Gestational Weight Gain on Body Composition of Full-Term Neonates.** *Am J Perinatol* 2013, **17**.
 262. Schmidt MD: **Physical activity patterns during pregnancy in a diverse population of women.** *J Womens Health (Larchmt)* 2006, **15**(8):909-918.
 263. Lof M: **Activity pattern and energy expenditure due to physical activity before and during pregnancy in healthy Swedish women.** *Br J Nutr* 2006, **95**(2):296-302.

Nombre completo : _____ Número de laboratorio: _____
Edad: _____ Fecha: _____
Encuestador : _____ Teléfono de contacto : _____

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Fecha de Nacimiento: _____ / _____ / _____ Lugar de Nacimiento: _____
Dirección: _____ CP: _____
Población: _____ Provincia: _____

GESTACION

Semana : _____ Numero de gestación : _____
Fecha ultima regla : _____ Fecha probable de parto: _____

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Año: _____ Sexo: _____ Tipo de parto : _____ Complicaciones: _____
Año: _____ Sexo: _____ Tipo de parto : _____ Complicaciones: _____
Año: _____ Sexo: _____ Tipo de parto : _____ Complicaciones: _____

ANTECEDENTES PERSONALES

Fumadora Nunca ha fumado Ex fumadora
N de cigarrillos/ dia: _____ Alcohol: No Si Cantidad: _____

¿Es usted alérgico/a a algún medicamento? No Sí

Especificar: _____

¿Toma algún medicamento o fármaco de forma regular, incluyendo complementos vitamino-minerales?

No Sí Especificar: _____

Enfermedades importantes o intervenciones (cirugías): _____

Su menstruación es: Ciclos Regulares Ciclos Irregulares

Síndrome de Ovarios Poloquísticos: No Si

Fecha de menarquia (primera regla): _____

DIABETES (solo para personas con DM1 previa al embarazo)

Año de diagnostico de DM: _____ retinopatía: _____ Nefropatía: _____

Neuropatía: _____ hipertensión arterial: _____

Padece de hipoglicemia severa, con pérdida de conciencia y/o convulsiones No Si

¿Cuál es el **rango meta** para los valores de glucosa en sangre que utiliza usted (persona con DM1) y su familia?

De: _____ mg/dl A: _____ mg/dl

¿Con que valor de glucosa em sangre se considera que la persona con DM1 tiene **hiperglicemia?** (alto nivel de glucosa en sangre) _____ mg/dl

¿Con que valor de glucosa em sangre se considera que la persona con DM1 tiene **hipoglicemia?** (bajo nivel de glucosa en sangre) _____ mg/dl

HbA1c (hemoglobina glicada o glicada). Indique el resultado de las ultimas 3 realizadas:

Fecha: _____ Resultado: _____ %

Fecha: _____ Resultado: _____ %

Fecha: _____ Resultado: _____ %

ANTECEDENTES FAMILIARES

Señala si alguno de tus familiares, como padres o hermanos presenta o ha presentado alguna de las siguientes condiciones:

Diabetes Mellitus hipertensión arterial Dislipemia (Colesterol, Triglicéridos)
 Cardiopatía isquémica (infarto, angina de pecho) Obesidad

FACTORES DE RIESGO Y COMPLICACIONES OBSTETRICAS

Macrosomía ($\geq 4000g$) Prematuridad ($< 37s$) Abortos repetición (≥ 2)
 Diabetes Mellitus Gestacional Previa Malformaciones
 Obesidad Hipertensión arterial Morbilidad perinatal
 Hidramnios HTA gestacion Infecciones urinarias/vaginales
 Pielonefritis Negligencia Preclampsia Otras

DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y EXPLORACION FISICA

Talla: cms

Peso Inicio: cms

Fecha					
Periodo Evaluacion	Pre-embarazo	12-14 semanas	28 – 30 semanas	34-36 semanas	Post-embarazo
TA (mg)					
Peso (kg)					
IMC					
Grasa corporal (%)					
GEB (Kcal/dia)					
A1c (%)					
Peptido C					
Insulina /kg de peso					
Registro 48 horas					
Urea					
Creatinina					
Cuestionario AF					

Nombre: Fecha:

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

I - LACTEOS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO								
	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
1. Leche entera (1 taza, 200 cc)									
2. Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)									
3. Leche descremada (1 taza, 200 cc)									
4. Leche condensada (1 cucharada)									
5. Nata o crema de leche (1/2 taza)									
6. Batidos de leche (1 vaso, 200 cc)									
7. Yogurt entero (1, 125 gr)									
8. Yogurt descremado (1, 125 gr)									
9. Petit suisse (1, 55 g)									
10. Requesón o cuajada (1/2 taza)									
11. Queso en porciones o cremoso (1, porción 25 g)									
12. Otros quesos: curados, semicurados (Manchego, Bola, Emmental...) (50 gr)									
13. Queso blanco o fresco (Burgos, cabra..) (50 gr)									
14. Natillas, flan, puding (1, 130 cc)									
15. Helados (1 cucurucho)									

II- HUEVOS, CARNES, PESCADOS (Un plato o ración de 100-150 gr, excepto cuando se indique otra cosa)	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
16. Huevos de gallina (uno)									
17. Pollo o pavo con piel (1 ración o pieza)									
18. Pollo o pavo sin piel (1 ración o pieza)									
19. Carne de ternera o vaca (1 ración)									
20. Carne de cerdo (1 ración)									
21. Carne de cordero (1 ración)									
22. Conejo o liebre (1 ración)									
23. Hígado (ternera, cerdo, pollo) (1 ración)									
24. Otras vísceras (sesos, riñones, mollejas) (1 ración)									
25. Jamón serrano o paletilla (1 loncha, 30 g)									
26. Jamón York, jamón cocido (1 loncha, 30 g)									
27. Carnes procesadas (salchichón, chorizo, morcilla, mortadela, salchichas, butifarra, sobrasada, 50 g)									
28. Patés, foie-gras (25 g)									
29. Hamburguesa (una, 50 g), albóndigas (3 unidades)									
30. Tocino, bacon, panceta (50 g)									
31. Pescado blanco: mero, lenguado, besugo, merluza, pescadilla,... (1 plato, pieza o ración)									
32. Pescado azul: sardinas, atún, bonito, caballa, salmón, (1 plato, pieza o ración 130 g)									
33. Pescados salados: bacalao, mejillones,... (1 ración, 60g en seco)									
34. Ostras, almejas, mejillones y similares (6 unidades)									

35. Calamares, pulpo, chipirones, jibia (sepia) (1 ración, 200 g)									
36. Crustáceos: gambas, langostinos, cigalas, etc. (4-5 piezas, 200 g)									
37. Pescados y mariscos enlatados al natural (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50g)									
38. Pescados y mariscos en aceite (sardinas, anchoas, bonito, atún) (1 lata pequeña o media lata normal, 50g)									

III - VERDURAS Y HORTALIZAS (Un plato o ración de 200 g ,excepto cuando se indique)	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
39. Acelgas, espinacas									
40. Col, coliflor, brócoles									
41. Lechuga, endivias, escarola (100 g)									
42. Tomate crudo (1, 150 g)									
43. Zanahoria, calabaza (100 g)									
44. Judías verdes									
45. Berenjenas, calabacines, pepinos									
46. Pimientos (150 g)									
47. Espárragos									
48. Gazpacho andaluz (1 vaso, 200 g)									
49. Otras verduras (alcachofa, puerro, cardo, apio)									
50. Cebolla (media unidad, 50 g)									
51. Ajo (1 diente)									
52. Perejil, tomillo, laurel, orégano, etc. (una pizca)									
53. Patatas fritas comerciales (1 bolsa, 50 g)									
54. Patatas fritas caseras (1 ración, 150 g)									
55. Patatas asadas o cocidas									
56. Setas, niscalos, champiñones									

IV – FRUTAS (una pieza o ración)	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
57. Naranja (una), pomelo (uno), mandarinas (dos)									
58. Plátano (uno)									
59. Manzana o pera (una)									
60. Fresas/fresones (6 unidades, 1 plato postre)									
61. Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)									
62. Melocotón, albaricoque, nectarina (una)									
63. Sandía (1 tajada, 200-250 g)									
64. Melón (1 tajada, 200-250 g)									
65. Kiwi (1 unidad, 100 g)									
66. Uvas (un racimo, 1 plato postre)									
67. Aceitunas (10 unidades)									
68. Frutas en almíbar o en su jugo (2 unidades)									
69. Dátiles, higos secos, uvas-pasas, ciruelas-pasas (150 g)									
70. Almendras, cacahuetes, avellanas, pistachos, piñones (30 g)									
71. Nueces (30 g)									
72. ¿Cuántos días a la semana tomas fruta como postre?	1) 2) 3) 4) 5) 6) 7)								

V-LEGUMBRES y CEREALES Un plato o ración (150 g)	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
73. Lentejas (1 plato, 150 g cocidas)									
74. Alubias (pintas, blancas o negras) (1 plato, 150 g cocidas)									
75. Garbanzos (1 plato, 150 g cocidos)									
76. Guisantes, habas (1 plato, 150 g cocidos)									
77. Pan blanco, pan de molde (3 rodajas, 75 g)									
78. Pan negro o integral (3 rodajas, 75 g)									
79. Cereales desayuno (30 g)									
80. Cereales integrales: muesli, copos avena, all-bran (30 g)									
81. Arroz blanco (60 g en crudo)									
82. Pasta: fideos, macarrones, espaguetis, otras (60 g en crudo)									
83. Pizza (1 ración, 200 g)									
VI- ACEITES Y GRASAS Una cucharada sopera o porción individual Para freír, untar, mojar en el pan, para aliñar, o para ensaladas, utilizas <u>en total</u> :	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
84. Aceite de oliva (una cucharada sopera)									
85. Aceite de oliva extra virgen (una cucharada sopera)									
86. Aceite de oliva de orujo (una cucharada sopera)									
87. Aceite de maíz (una cucharada sopera)									
88. Aceite de girasol (una cucharada sopera)									
89. Aceite de soja (una cucharada sopera)									
90. Mezcla de los anteriores (una cucharada sopera)									
91. Margarina (porción individual, 12 g)									
92. Mantequilla (porción individual, 12 g)									
93. Manteca de cerdo (10 g)									

VII - BOLLERIA Y PASTELERIA	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
94. Galletas tipo maría (4-6 unidades, 50 g)									
95. Galletas integrales o de fibra (4-6 unidades, 50 g)									
96. Galletas con chocolate (4 unidades, 50 g)									
97. Repostería y bizcochos hechos en casa (50 g)									
98. Croissant, ensaimada, pastas de té u otra bollería industrial comercial... (uno, 50 g)									
99. Donuts (uno)									
100. Magdalenas (1-2 unidades)									
101. Pasteles (uno, 50 g)									
102. Churros, porras y similares (1 ración, 100 g)									
103. Chocolates y bombones (30 g)									
104. Cacao en polvo- cacaos solubles (1 cucharada de postre)									
105. Turrón (1/8 barra, 40 g)									
106. Mantecados, mazapán (90 g)									

VIII - MISCELÁNEA	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día			
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+
107. Croquetas, buñuelos, empanadillas, precocinados (una)									
108. Sopas y cremas de sobre (1 plato)									
109. Mostaza (una cucharadita de postre)									
110. Mayonesa comercial (1 cucharada sopera = 20 g)									
111. Salsa de tomate frito, ketchup (1 cucharadita)									
112. Picante: tabasco, pimienta, pimentón (una pizca)									

113. Sal (una pizca)													
114. Mermeladas (1 cucharadita)													
115. Azúcar (1 cucharadita)													
116. Miel (1 cucharadita)													
117. Snacks distintos de patatas fritas: gusanitos, palomitas, maíz, etc. (1 bolsa, 50 g)													
118. Otros alimentos de frecuente consumo (especificar):													

IX – BEBIDAS	Nunca o casi nunca	Al mes	A la semana			Al día							
		1 - 3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-6	6+				
119. Bebidas carbonatadas con azúcar: bebidas con cola, limonadas, tónicas, etc. (1 botellín, 200 cc)													
120. Bebidas carbonatadas bajas en calorías, bebidas light (1 botellín, 200 cc)													
121. Zumo de naranja natural (1 vaso, 200 cc)													
122. Zumos naturales de otras frutas (1 vaso, 200 cc)													
123. Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)													
124. Café descafeinado (1 taza, 50 cc)													
125. Café (1 taza, 50 cc)													
126. Té (1 taza, 50 cc)													
127. Mosto (100 cc)													
128. Vaso de vino rosado (100 cc)													
129. Vaso de vino moscatel (50 cc)													
130. Vaso de vino tinto joven, del año (100 cc)													
131. Vaso de vino tinto añejo (100 cc)													
132. Vaso de vino blanco (100 cc)													
133. Vaso de cava (100 cc)													
134. Cerveza (1 jarra, 330 cc)													
135. Licores, anís o anisetes ... (1 copa, 50 cc)													
136. Destilados: whisky, vodka, ginebra, coñac (1 copa, 50 cc)													

Preguntas sobre forma de comer del último año:

¿Qué comida de las siguientes hace usted habitualmente (casi todos los días)?	Desayuno		Media mañana		Comida (Almuerzo)		Merienda		Cena		Comer entre horas sin ser las anteriores		
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No	

	Maíz	Girasol	Soja	Oliva	Oliva virgen	Otro
¿Qué aceite suele usar para aliñar las ensaladas?						
¿Qué aceite suele usar para cocinar o freír?						

Durante los días laborables (de lunes a viernes para la mayoría), ¿Dónde hace cada comida la mayoría de las veces? Elegir una sola opción:

	En casa (la suya o de familia)	En el trabajo (cafeterías, bares)	En el trabajo (se lleva de casa)	Otro sitio
DESAYUNO				
COMIDA (Almuerzo)				
MERIENDA				
CENA				

Martín-Moreno J y cols. *Int J Epidem.* 1993;22;3.

Nombre completo : [REDACTED] Fecha: [REDACTED]
Periodo Evaluación: [REDACTED] Sem de embarazo: [REDACTED] Encuestador : [REDACTED]

RECORDATORIO 24 HORAS

Rellena esta tabla con todos los alimentos, bebidas, vitaminas y medicamentos que consumes durante todo el día.

Álbum fotográfico de porciones de alimentos, 2008.

Hora	DÍA 1 (ayer)
Desayuno	
Media Mañana	
Comida	
Merienda	
Cena	
Antes de dormir	

Nombre: _____ Fecha: _____ Semana embarazo: _____
 Periodo: _____

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA Baecke et al.

El cuestionario de Baecke consiste en 3 secciones: actividad laboral, deportiva y de tiempo libre (no-deportiva). Cada sección tiene varias preguntas con una puntuación de 5 puntos dependiendo si se realiza: siempre, nunca o con mucha frecuencia.

Índice de TRABAJO

Preguntas	Respuestas	Puntuación
Su ocupación laboral presenta...	Baja actividad	1
	Actividad moderada	3
	Actividad alta	5
En el trabajo estoy sentado...	Nunca	1
	Raras veces	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Siempre	5
En el trabajo estoy de pie...	Nunca	1
	Raras veces	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Siempre	5
En el trabajo camino...	Nunca	1
	Raras veces	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Siempre	5
En el trabajo levanto cargas pesadas...	Nunca	1
	Raras veces	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Siempre	5
Después del trabajo me siento cansado...	Muy frecuentemente	5
	Con frecuencia	4
	A veces	3
	Rara vez	2
	Nunca	1
En el trabajo sudo...	Muy frecuentemente	5
	Con frecuencia	4
	A veces	3
	Rara vez	2
	Nunca	1
En comparación con otros de mi edad, mi trabajo es físicamente...	Mucho mas duro	5
	Mas duro	4
	Tan duro como	3
	Ligero	2
	Muy ligero	1

Actividad Laboral de acuerdo con el *Netherlands Nutrition Council*: (1) Trabajos con Actividad laboral baja: administrativo, conductor, dependiente de una tienda, maestros y profesores, ama de casa, médicos y otras ocupaciones con educación universitaria. (2) Actividad laboral media: trabajo en una fábrica, fontanero, carpintero, granjero y otros trabajos agrícolas. (3) Descargador de muelle, construcción, deporte profesional.

$$\text{Índice de Trabajo} = ((6 - (\text{puntos por estar sentado})) + \text{SUMA (puntos de los otros 7 parámetros)}) / 8$$

Índice de DEPORTE

Preguntas	Respuestas	Puntuación
¿Realiza algún deporte?	Si , ahora calcula tu puntuación deportiva	(Ver abajo)
	• Puntuación > 12	5
	• Puntuación entre 8 y < 12	4
	• Puntuación entre 4 y < 8	3
	• Puntuación entre 0.01 y < 4	2
	• Puntuación = 0	1
	No	1
En relación con otros de su edad, creo que mi actividad deportiva durante el tiempo libre es...	Mucho más dura	5
	Más dura	4
	Tan dura como	3
	Mas ligera	2
	Muy ligera	1
Durante el tiempo libre suda...	Muy frecuentemente	5
	Con frecuencia	4
	A veces	3
	Casi nunca	2
	Nunca	1
Durante el tiempo libre practica algún deporte...	Nunca	1
	Casi nunca	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Muy frecuentemente	5

Datos sobre el Deporte practicado de forma habitual	Resultados	Valor
¿Qué deporte practica con mayor frecuencia?	Baja intensidad	0.76
	Intensidad Media	1.26
	Alta intensidad	1.76
¿Cuántas horas juega a la semana?	< 1 hora	0.5
	1 – 2 horas	1.5
	2 – 3 horas	2.5
	3 – 4 horas	3.5
	> 4 horas	4.5
¿Cuántos meses al año juega?	< 1 mes	0.04
	1 – 3 meses	0.17
	4 – 6 meses	0.42
	7 – 9 meses	0.67
	> 9 meses	0.92

DONDE: La intensidad de deporte se divide en 3 niveles:

- (1) **Nivel bajo** (billar, vela, bolos, golf, etc.) con un gasto energético de 0.76 MK/ h;
- (2) **Nivel medio** (badminton, ciclismo, danza, natación, tenis) con un gasto energético medio de 1.26 MJ/ h;
- (3) **Nivel alto** (boxeo, baloncesto, futbol, rugby, remo) con un gasto energético de 1.76 MJ/h

Datos sobre el SEGUNDO deporte practicado más frecuentemente	Resultados	Valor
¿Qué deporte practica con mayor frecuencia?	Baja intensidad	0.76
	Intensidad Media	1.26
	Alta Intensidad	1.76
¿Cuántas horas juega a la semana?	< 1 hora	0.5
	1 – 2 horas	1.5

	2 – 3 horas	2.5
	3 – 4 horas	3.5
	> 4 horas	4.5
¿Cuántos meses al año juega?	< 1 mes	0.04
	1 – 3 meses	0.17
	4 – 6 meses	0.42
	7 – 9 meses	0.67
	> 9 meses	0.92

Puntuación Simple del Deporte = ((Valor de la intensidad del deporte más frecuente) * (valor del tiempo semanal del deporte más frecuente) * (valor de la proporción anual del deporte más frecuente) * ((valor de la intensidad del segundo deporte) * (valor de la proporción semanal del segundo deporte) * (valor de la proporción semanal del segundo deporte))

Índice de DEPORTE = (SUMA (puntos de los 4 parámetros)) / 4

Índice Actividad en TIEMPO LIBRE

Preguntas	Respuestas	Puntuación
Durante el tiempo libre, veo la TV...	Nunca	1
	Rara vez	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Muy frecuentemente	5
Durante el tiempo libre, camino...	Nunca	1
	Rara vez	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Muy frecuentemente	5
Durante el tiempo libre, monto en bicicleta...	Nunca	1
	Rara vez	2
	A veces	3
	Con frecuencia	4
	Muy frecuentemente	5
¿Cuántos minutos camina y/o monta en bicicleta hasta el trabajo, escuela o para hacer la compra?	< 5 minutos	1
	5 – 15 minutos	2
	15 – 30 minutos	3
	30 – 45 minutos	4
	> 45 minutos	5

Índice de TIEMPO LIBRE = ((6 – (puntos para ver la televisión)) + SUMA (puntos para los 3 ítems restantes)) / 4