



**MULTÍMEROS DE LA ADIPONECTINA EN LA DIABETES GESTACIONAL:  
RELACIÓN CON PARÁMETROS MATERNOS Y REPERCUSIÓN EN EL  
CRECIMIENTO FETAL**  
**Mònica Ballesteros Pérez**

Dipòsit Legal: T. 151-2012

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tesisenred.net](http://www.tesisenred.net)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tesisenxarxa.net](http://www.tesisenxarxa.net)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**MULTÍMEROS DE LA ADIPONECTINA EN LA DIABETES GESTACIONAL:  
RELACIÓN CON PARÁMETROS MATERNOS Y REPERCUSIÓN EN EL CRECIMIENTO FETAL**

**TESIS DOCTORAL**

**Mònica Ballesteros Pérez**

**Director: Dr. Ramón M<sup>a</sup> Miralles i Pi**

**Co-directora: Dra. Ana Megia Colet**

**JUNIO 2011**



**UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI**



Ramón M<sup>a</sup> Miralles Pi, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Rovira y Virgili.

Ana Megía 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 y Virgili

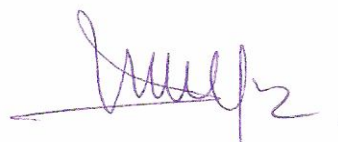
CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral “Multímeros de la adiponectina en la Diabetes Gestacional: Relación con parámetros maternos y repercusión en el crecimiento fetal”, presentada por Mónica Ballesteros Pérez, ha sido realizada bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmamos en Tarragona a veintisiete de abril de dos mil once



Ramón M<sup>a</sup> Miralles Pi



Ana Megía Colet



## *Agradecimientos*

La mayoría de las cosas importantes en esta vida empiezan de forma casual, casi sin saber como. A Tarragona sólo había pasado para ir a Salou por la carretera que cruzaba por la plaza Imperial Tarraco, y en esta ciudad he completado mi formación, he conocido gente magnífica y he formado una familia estupenda. Y todo por una serie de casualidades geniales que me han llevado finalmente a acabar esta tesis.

Entremedio de todo ello, se han cruzado en mi camino un montón de gente importante a los que tengo que agradecer que hayan colaborado en mi formación y que además, me hayan ayudado a crecer como persona.

Hace unos años de casualidad conocí a la Dra. Megía y le comenté mi intención de realizar la tesis, le comenté, sin demasiado convencimiento que había leído sobre la adiponectina y me miró entusiasmada diciéndome que era un campo a explorar y que le parecía muy interesante. Después me incorporé a un proyecto del servicio de endocrino y conseguimos la Beca Dexeus, yo que pensaba que esto sólo le pasaba a los demás. A continuación vinieron los años de arduo trabajo, con la colaboración de Carmen haciéndonos los kits y buscando pacientes, y tantos días de recogidas de datos, historiar, seguir a las pacientes, hundirnos al ver que se perdían muestras y estar felices cuando todo iba perfecto. Hemos pasado miles de horas haciendo ecos, leyendo miles de artículos, midiendo niños, aprendiendo estadística, y riendo....nos hemos reído mucho. Tanto de lo bueno como de lo malo. Y por fin, ya está.

Tengo que agradecerte Ana todo lo que has trabajado y me has enseñado, todos los momentos compartidos de triunfos y pequeñas derrotas que hemos ido superando juntas. Sin ti esta tesis no hubiera sido posible.

A todo el servicio de Gine y a todos aquellos que de una forma u otra habeis participado, por compartir la ilusión de este proyecto y por vuestra colaboración, esta tesis también es vuestra.

Al servicio de recerca sus conocimientos y su trabajo.

A mi hermana por ser siempre la versión positiva de la vida, yo quería una hermana pero tengo la mejor. Al Gerard per tot el que l' estimes.

A mis padres por todo vuestro amor y apoyo en todos los momentos importantes de mi vida, habéis conseguido que la pequeña doctora Moni, sea finalmente doctora y sobretodo que haya sido muy feliz.

Als nostres nens, Lluís i Marc per que sou el més important de la nostra vida.

I a tu, Lluís per creure amb mi més que jo mateixa, i per fer que tot sigui millor quan estem junts.

*“Puedes llegar a cualquier parte,  
siempre que andes lo suficiente”*

*Lewis Carroll*





## **ÍNDICE**

### **A. INTRODUCCIÓN**

#### **1. Diabetes Gestacional.**

1.1. Definición.....	1
1.2. Criterios diagnósticos.....	2
1.3. Cambios Metabólicos	
- En gestación normal.....	4
- En diabetes gestacional.....	6
1.4. Ambiente Metabólico Fetal.....	7

#### **2. Estimación ecográfica del peso fetal**

2.1. Valoración del peso fetal.....	10
2.2. Diagnóstico ecográfico de macrosomia.....	11
2.3. Valoración del estado nutricional fetal.....	11
2.4. Volumetría de extremidades para estimación de peso fetal.....	13

#### **3. Valoración del estado nutricional neonatal.**

#### **4. Repercusión a largo plazo del ambiente intrauterino.**

#### **5. Adiponectina**

5.1. Definición.....	19
5.2. Acciones metabólicas de la adiponectina.....	22
5.3. Adiponectina y gestación normal.....	23
- Relación entre Adiponectina materna y Peso neonatal.....	24
5.4. Adiponectina materna y gestación complicada	
5.4.a. Diabetes Gestacional.....	25
5.4.b. Obesidad.....	25
5.4.c. Preeclampsia.....	26
5.4.d. Parto pretérmino.....	26
5.4.3. Retraso de crecimiento intrauterino.....	27
5.5. Adiponectina en sangre de cordón en gestación normal.....	28
5.6. Adiponectina en sangre de cordón en gestaciones complicadas.....	29

#### **B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....**

#### **C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.....**

## D. RESULTADOS

### 1. Análisis Descriptivo

1.1. Variables Epidemiológicas.....	48
1.2. Parámetros Ecográficos.....	50
1.3. Parámetros Analíticos	
- Maternos.....	52
- Sangre de cordón.....	53
1.4. Parto.....	53
1.5. Evaluación neonatal.....	54
1.6. Antropometría neonatal.....	56
1.7. Determinaciones adiponectina materna.....	58
1.8. Determinaciones adiponectina sangre de cordón.....	59

### 2. Análisis Bivariado.

2.1. Correlaciones adiponectina materna- Parámetros maternos	
2.1.a. Parámetros analíticos maternos	
◇ Perfil lipídico	
- Estudio basal.....	60
- Analítica tercer trimestre.....	61
◇ Perfil glucémico	
- Valores de la TTOG.....	62
- Resistencia a la Insulina en la evaluación basal.....	63
- Resistencia a la Insulina en el tercer trimestre.....	64
- Diferencias entre grupos de diabéticas.....	65
2.1.b. Parámetros antropométricos maternos	
- Obesidad materna pregestacional.....	66
- Índice de masa corporal materno.....	67
2.2. Correlaciones Adiponectina materna- Parámetros antropométricos neonatales.....	68
2.3. Correlaciones adiponectina materna-cordón.....	69

2.4. Correlaciones adiponectina de cordón	
2.4.a. Parámetros analíticos maternos	
◇ Perfil lipídico	
- Estudio basal.....	70
- Analítica tercer trimestre.....	71
◇ Perfil glucémico.....	71
2.4.b. Parámetros antropométricos maternos	
◇ Obesidad materna pregestacional.....	71
◇ IMC materno.....	71
2.4.c. Semanas de gestación al parto.....	72
2.4.d. Dimorfismo sexual.....	72
2.4.e. Parámetros antropométricos neonatales	
◇ Percentiles Crecimiento.....	73
◇ Peso y adiposidad.....	73
◇ Parámetros adiposidad y perímetros neonatales.....	75
2.5. Correlación niveles insulina-péptido C- antropometría neonatal.....	76
2.6. Correlación niveles insulina-peptido C- adiponectina cordón.....	77
3. <u>Cambio del grado de adiposidad fetal durante el periodo intrauterino.</u>	
3.1. Parámetros clínicos y analíticos maternos y neonatales.....	77
3.2. Parámetros antropométricos neonatales.....	80
4. <u>Análisis Multivariante</u>	
4.1. Factores implicados en la relación adiponectina materna y cordón.....	81
4.2. Determinar factores predictivos de peso y adiposidad neonatal.....	82
5. <u>Comparación de fórmulas ecográficas para estimación de peso y adiposidad.</u> .....	85
6. <u>Capacidad diagnóstica de parámetros ecográficos para predicción de PEG y GEG.</u> .....	86
<b>E. DISCUSION</b>	
1. <u>Adiponectina materna.</u>	
1.1. Distribución de formas multiméricas.....	91
1.2. Diferencias entre grupo diabéticas- controles.....	91
1.3. Diferencias entre grupo de diabéticas.....	92
1.4. Relación con obesidad materna.....	93

1.5. Relación con IMC materno.....	94
1.6. Relación perfil lipídico materno.....	95
1.7. Relación valores de glucemia de la TTOG.....	96
1.8. Relación parámetros insulinosensibilidad maternos.....	96
1.9. Relación parámetros antropométricos neonatales.....	97
1.10. Relación con adiponectina de cordón.....	98
<b>2. <u>Adiponectina de sangre de cordón.</u></b>	
2.1. Distribución de formas multiméricas.....	100
2.2. Relación con semanas de gestación.....	101
2.3. Dimorfismo Sexual.....	101
2.4. Diferencias entre grupo diabéticas- controles.....	102
2.5. Relación con parámetros maternos.....	102
2.6. Relación con el IMC materno.....	103
2.7. Correlación entre Insulina-PeptideC- Adiponectina cordón-Antropometria neonatal.....	103
2.8. Correlación con datos antropométricos neonatales.....	104
2.9. Correlación con distribución de la adiposidad neonatal.....	106
<b>3. <u>Cambio del grado de adiposidad fetal durante el periodo intrauterino.</u></b>	107
<b>4. <u>Nuevos parámetros ecográficos para valoración de peso y adiposidad neonatal.</u></b>	108
<b>F. CONCLUSIONES.....</b>	111
<b>G. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	115
<b>H. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	117

## **Abreviaturas**

AEG: Adecuado para edad gestacional

AdipoTcordón: Adiponectina total de cordón

AdipoTmat: Adiponectina total materna

CA: Circunferencia abdominal

Col-Total: Colesterol total

CTS “Central to Total Skinfold Ratio”: Índice de distribución central de la grasa

DEXA “Dual Emission X-Ray Absorptiometry”: Absorciometría radiológica de doble energía

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional

2D: Dos Dimensiones

EEII: Extremidades Inferiores

EESS: Extremidades Superiores

GCP: Gestación de Curso Prolongado

GEG: Grande para Edad Gestacional

HDL” high density lipoproteína”: Lipoproteína de alta densidad

HMWm, HMWc” High Molecular Weight maternal, cord”: Multímero de Adiponectina de Alto Peso  
Molecular materno, cordón

HOMA-IR ” Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance”: Índice Insulinoreistencia

ICAs: Anticuerpos contra islotes  $\beta$  pancreáticos

IMC: Índice de Masa Corporal

IMCPv: Índice de Masa Corporal en la Primera Visita.

InclMCPv: Incremento de IMC hasta la primera visita

IP: Índice Ponderal

LMWm, LMWc “Low Molecular Weight maternal, cord”: Multímero de adiponectina de Bajo Peso  
Molecular materno, cordón

MMWm, MMWc “Medium Molecular Weight maternal, cord”: Multímero de adiponectina de Medio  
Peso Molecular materno, cordón

NDDG: Nacional Diabetes Data Group

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEG: Pequeño para Edad Gestacional

%MG: Porcentaje de Masa Grasa

RCIU: Retraso de Crecimiento Intrauterino

RI: Resistencia a la Insulina

ROC " Receiver Operating Characteristic":

$S_{Am}$ ,  $S_{Ac}$  : Relación HMW/ Adiponectina total materna, cordón

$S_{LMWm}$ ,  $S_{LMWc}$  :Relación LMW/Adiponectina total materna, cordón

$S_{MMWm}$ ,  $S_{MMWc}$  : Relación MMW/adiponectina total materna; cordón

SG: Semanas gestación

$\Sigma$ Pliegues: Suma de los cuatros pliegues subcutáneos

3D: Tres dimensiones

TTOG: Test tolerancia oral a la Glucosa

TG: Triglicéridos

TNG: Tolerancia Normal a la glucosa

TSC/LF: Tejido Celular Subcutáneo/Longitud Fémur

VFB: Volumen Fraccional del Brazo

VFP: Volumen Fraccional de la Pierna

## A. INTRODUCCIÓN

### 1. Diabetes Gestacional

#### 1.1. Definición

La diabetes gestacional (DMG) se define como una intolerancia a los carbohidratos de severidad variable que se inicia o diagnostica por primera vez durante la gestación<sup>1, 2</sup>, que suele normalizarse tras la finalización de esta. Es la enfermedad metabólica más frecuente durante el embarazo y en su aparición se encuentran implicados tanto factores genéticos como ambientales<sup>3</sup>.

Su prevalencia oscila entre el 5 y el 14%<sup>4, 5</sup> en función de la población estudiada, los criterios diagnósticos utilizados y la intensidad del cribado<sup>4</sup>. Independientemente de estos factores, su incidencia se ha doblado en las últimas décadas de forma paralela al incremento de la obesidad<sup>6</sup>. Representa el 90% de todas la diabetes que complican la gestación<sup>7</sup>.

Las gestaciones complicadas con diabetes se asocian a un mayor riesgo de morbi-mortalidad materno-fetal a corto y largo plazo. En las madres, las gestaciones complicadas con DMG se acompañan de un mayor riesgo de preclampsia<sup>8</sup>. Además, la DMG es un marcador de la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico<sup>6</sup>. Estudios de seguimiento a largo plazo, revelan que hasta un 10% de las mujeres presentan una diabetes en la evaluación inmediata postparto, pero esta cifra se incrementa a largo plazo pudiendo llegar a ser de un 62% a los diez años<sup>9</sup>.

Los hijos de madre diabética expuestos a un ambiente metabólico alterado presentan un mayor riesgo de macrosomía y polihidramnios, lo cual está fuertemente asociado con muerte fetal, prematuridad, traumatismos al nacimiento y síndrome de distrés respiratorio<sup>10, 11, 12</sup>; e igualmente importante, esta descendencia tiene mayor riesgo de



desarrollar obesidad, tolerancia a la glucosa alterada y diabetes tipo 2 en la vida adulta  
13-16

## 1.2. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de DMG se realiza por métodos de 1 ó 2 pasos. El método de 1 sólo paso consiste en una tolerancia oral de glucosa (TTOG) de 75 g o 100 g administrada en ayunas sin la realización previa de ninguna prueba de cribaje<sup>1</sup>. La glucosa plasmática se determina en ayunas, a la 1 y a las 2 h tras la administración de 75 g de glucosa; y en ayunas, a la 1, a las 2 y a las 3 h tras la administración de 100 g de glucosa. El método de 2 pasos va precedido de una prueba de cribaje inicial con la administración de 50 g de glucosa oral sin necesidad de ayuno, seguida por una TTOG (75 o 100gr de glucosa), si la prueba de cribaje es anormal. Se considera anormal un valor de glucemia plasmática superior a 130 ó 140 mg/dL de glucosa tras la ingesta de glucosa. Existen varios criterios diagnósticos para el diagnóstico de la diabetes gestacional atendiendo a los resultados de las pruebas de sobrecarga de glucosa, se considera anormal si 2 o más valores de glucosa son iguales o superiores a los puntos de corte establecidos (tabla 1).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la DMG con la TTOG de 100 g y 3 horas, y con la TTOG de 75 gr y 2 horas en gestantes (1) (17)

Determinación Glucemia (mg/dl)	Ayunas	1 hora	2 hora	3 hora
National Diabetes Data Group (NDDG)	105	190	165	145
Carpenter y Coustan (CC)	95	180	155	140
American Diabetes Association	95	180	155	
OMS	126		140	

En nuestro medio, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo<sup>17</sup> recomienda la realización de un método de 2 pasos, con la administración de 50 gr de glucosa entre las 24 y 28 semanas de gestación y considerando anormal un valor de glucosa plasmática a la hora  $\geq 140$  mg/dL, seguido de una TTOG de 100 gr de glucosa utilizando los criterios

de la NDDG<sup>18</sup>. En este caso la prueba debe realizarse tras 12 horas en ayuno, haber mantenido una dieta con un aporte mínimo de al menos 150g/día de hidratos de carbono durante los 3 días previos y sin restricción en la práctica de ejercicio. Las pacientes deberán permanecer en reposo, en ambiente tranquilo y abstenerse de fumar durante la realización de la prueba. Si un solo punto de la TTOG está alterado, se recomienda repetir la prueba en 3-4 semanas hasta alcanzar un diagnóstico.

La elección de los criterios de la NDDG se realizó tras desestimar en nuestra población la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Coustan propuestos por el 4<sup>th</sup> *Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus* y la ADA (American Diabetes Association) en base a los resultados del trabajo de Ricart et al. En nuestra población la utilización de los criterios de Carpenter y Coustan supone un incremento del diagnóstico de la DMG de un 8,8% a un 11,6%, que no va acompañado de una mejoría sustancial de los resultados perinatales<sup>19</sup>.

El mejor momento para el cribaje de la DMG es entre las 24 y 28 semanas de gestación, momento en que aumenta la resistencia a la insulina propia de la gestación. Un resultado normal antes de las 24 semanas de gestación no excluye el diagnóstico en momentos posteriores del embarazo; sólo en el caso de la existencia de factores de riesgo (obesidad importante (IMC >30), glucosuria, antecedentes personales de diabetes gestacional o patología obstétrica, antecedentes familiares de diabetes en primer grado) se realizará en la primera mitad de la gestación. Si obtenemos un resultado normal y coexisten los factores de riesgo se realizará nuevamente sobre la semana 33 de gestación.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio internacional HAPO<sup>8</sup> que tenía como objetivo establecer unos criterios universales para el diagnóstico de la DMG

en base a los resultados perinatales. Estos criterios diagnósticos han sido recomendados por la International Association of Diabetes and Pregnancy Association<sup>20</sup>. Sin embargo, todavía no han sido asumidas por todas las sociedades científicas de los distintos países. El Grupo de Diabetes y Embarazo español, en base a los resultados de Ricart et al<sup>21</sup> en que objetivaban una morbilidad perinatal inferior en nuestra población se están planteando la realización de un estudio de comprobación del estudio HAPO en nuestro medio para verificar si serían aplicables los mismos puntos de corte.

### 1.3. Cambios Metabólicos

- En la gestación normal

La gestación humana se caracteriza por una serie de cambios metabólicos que tienen como objetivo proveer al feto de los nutrientes necesarios para su crecimiento y desarrollo. Durante la primera mitad de la gestación se produce una etapa claramente anabólica con aumento de las reservas maternas de glucógeno y lípidos<sup>6</sup>, que serán utilizadas en la segunda mitad de la gestación, cuando se entra en una etapa predominantemente catabólica para responder al aumento de demanda originada por el rápido crecimiento fetal<sup>4</sup>.

Todas las mujeres aumentan sus reservas de grasa en el inicio de la gestación independientemente de la adiposidad previa. Las mujeres con normopeso ganan aproximadamente 3,8 kg de grasa durante la gestación<sup>22</sup>, aunque este dato es variable. La cantidad de grasa total almacenada parece llegar a un máximo al final del segundo trimestre, y a continuación empieza a disminuir debido a que se entra en un momento de mayor actividad lipolítica<sup>23, 24</sup>. En las mujeres con normopeso, la mayoría de la grasa se acumula centralmente, en el tejido subcutáneo del tronco y de las caderas<sup>25</sup>, pero en las fases más tardías de la gestación, se produce un aumento del grosor de la grasa preperitoneal (visceral)<sup>26</sup>. Estos cambios se relacionarían con el aumento de la

resistencia a la insulina (RI) y de los niveles lipídicos que ocurren con la progresión del embarazo <sup>27</sup>. En las mujeres con obesidad previa a la gestación, el acumulo de grasa es de predominio central situación que favorece una RI más precoz <sup>25</sup>. Además, el grado de adiposidad central al inicio de la gestación parece ser un mejor predictor de una evolución adversa del embarazo que el índice de masa corporal (IMC)<sup>28</sup>.

En la primera mitad del embarazo, el hiperestrogenismo materno<sup>29</sup> estimula la producción pancreática de insulina, que junto a la disminución de la producción hepática de glucosa y al aumento de la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo, contribuye a la disminución de los niveles de glucosa y al depósito de grasa. Durante este periodo, también se produce un incremento de la actividad lipoproteín-lipasa y una disminución paralela de la lipólisis que es responsable de la creación de una reserva grasa en la cintura pelviana.

En la segunda mitad de la gestación disminuye la sensibilidad a la insulina sistémica que induce una serie de cambios en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado que tiene como objetivo incrementar la cantidad de energía disponible para el feto <sup>6</sup>. En el tejido adiposo se produce una lipólisis facilitada que se acompaña de un incremento de los ácidos grasos libres postpandriales con una disminución del depósito graso materno <sup>30,31,32</sup>. La utilización de glucosa disminuye un 40-60% y junto a un incremento de la producción de glucosa hepática <sup>33, 34</sup> contribuye a aumentar los niveles postpandriales de glucosa. El músculo esquelético, órgano principal de utilización de glucosa junto con el tejido adiposo, también se ve afectado por la disminución en la sensibilidad a la insulina al final de la gestación.

Durante la gestación normal la sensibilidad a la insulina disminuye de forma homogénea e independiente del grado de sensibilidad a la insulina previa, aproximadamente un 50%, con un incremento compensador de la secreción de insulina de un 200-250% para intentar mantener los niveles de glucosa normales<sup>30, 35</sup>.

El hecho de que la RI disminuye rápidamente tras el parto sugiere que las hormonas producidas por la unidad feto-placentaria<sup>36</sup> son uno de los factores mayores en la reprogramación de la fisiología materna para alcanzar el estado de insulinoresistencia. Hace unos años, el lactogéno placentario, la hormona de crecimiento placentaria y la progesterona, junto al cortisol y la prolactina habían sido considerados los principales implicados. De hecho todos aumentan al final de la gestación, producen RI y disminuyen tras el parto.

La relación entre obesidad y resistencia a la insulina es bien conocida y recientemente, por ello en los últimos años, ha ganado importancia la teoría que sugiere que factores producidos por el tejido adiposo implicados en procesos inflamatorios, en el balance energético, en el control del apetito y que se han relacionado con la patogénesis de la RI y de la DM2, pueden tener un papel importante en la aparición de la DMG<sup>37</sup>.

- En la Diabetes Gestacional.

La gestación humana es por lo tanto una situación diabetogénica, ya que el aumento progresivo de los requerimientos de insulina que se produce en la segunda mitad de la gestación suponen una prueba para la capacidad de secreción de las células beta-pancreáticas<sup>36</sup>, y cuando se rompe el equilibrio entre la demanda de insulina y la capacidad de secreción pancreática aparece la diabetes gestacional<sup>4</sup>. La gran plasticidad de la función de las células  $\beta$  pancreática ante la progresiva insulinoresistencia es el marcador que condicionará la regulación normal de la glucosa

durante la gestación<sup>36</sup>. La DMG es una entidad heterogénea que engloba tanto a mujeres con un alto grado de resistencia a la insulina que ya precede a la gestación y se agrava durante esta<sup>6</sup>, así como aquellas en las que predomina el déficit de secreción de insulina. Este último grupo se caracteriza por la presencia de fenómenos autoinmunes, como lo demuestra la detección de ICAs (anticuerpos contra las células B pancreáticas) marcadores sugestivos de la diabetes mellitus tipo 1<sup>38</sup> en algunas pacientes<sup>4</sup>. Solamente el 1.6% de estas gestantes con diabetes gestacional tienen anticuerpos contra los islotes de Langherans, sugiriendo que la insulinoresistencia es la forma dominante de la alteración metabólica que precede a la diabetes gestacional<sup>39</sup>.

Ya hemos comentado que la RI aumenta durante la gestación de forma homogénea aproximadamente un 50-60% en todas las mujeres. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina en la población general puede ser muy variable debido a múltiples factores entre los que se encuentra la obesidad, la edad, el sedentarismo y factores genéticos entre otros. Ello hace que el grado de resistencia a la insulina en la gestación pueda ser muy variable y que las mujeres con una menor sensibilidad a la insulina previa a la gestación presenten un mayor riesgo de presentar una DMG. La obesidad es uno de los factores de riesgo relacionados con DMG que ha presentado un aumento más importante en los últimos años, asociado a la disminución de actividad física y una dieta inadecuada. Estudios de población muestran que las mujeres obesas tienen un riesgo 4 veces superior de aparición de DMG y las obesas mórbidas de 9 veces superior<sup>40</sup>.

#### 1.4. Ambiente Metabólico Fetal

Los cambios en la sensibilidad a la insulina materna desde el momento de la concepción hasta las 12-14 semanas de gestación se encuentran inversamente relacionados con el metabolismo basal materno así como las alteraciones en el depósito de grasa. Además la sensibilidad a la insulina se correlaciona de forma inversa con el crecimiento fetal. Por

---

ello, se ha propuesto que los cambios en la sensibilidad a la insulina materna son los reguladores principales del soporte nutricional del feto.

Los factores que determinan el crecimiento fetal son el potencial genético y el gradiente útero-placentario. Esto último se ve condicionado por el metabolismo y estado nutricional materno, el gradiente transplacentario de nutrientes, el flujo útero-placentario y su capacidad de transferencia <sup>41</sup>.

Se ha observado que los hijos de madre diabética presentan un aumento de la masa de células beta que puede detectarse ya durante el segundo trimestre de gestación. De acuerdo con la teoría de Freinkel, el exceso de crecimiento en las gestaciones complicadas por diabetes sería debido a un aumento de los sustratos junto a un ambiente endocrino permisivo que conduce a un aumento de la adiposidad fetal. En este contexto, niveles altos de glucosa, aminoácidos y lípidos son transferidos a través de la placenta produciendo un hiperinsulinismo fetal que conduce a un crecimiento excesivo de estos niños <sup>42</sup>.

El depósito de grasa fetal ocurre principalmente en el tercer trimestre de la gestación, cerca del término, y el 75% de la grasa se localiza en el tejido adiposo subcutáneo <sup>43</sup>. Se ha visto que este depósito se incrementa de un 4% del peso corporal a las 28 semanas de gestación, hasta un 14% a las 40 semanas <sup>44</sup>. Además se ha estimado que hasta un 46% de las diferencias en el peso neonatal son debidas a variaciones en la cantidad de masa grasa <sup>45</sup>, aunque ésta sea únicamente responsable de un 12-14% del peso al nacer.

El grupo de Sparks usando datos de autopsias y análisis bioquímicos de 169 fetos, describen un porcentaje relativamente comparable de acumulo de masa corporal magra en fetos pequeños para edad gestacional (PEG), adecuados (AEG) y grandes para edad

gestacional (GEG), mientras que existen variaciones considerables en la acumulación de grasa fetal <sup>46</sup>.

Las alteraciones en la tolerancia a la glucosa materna alteran de forma significativa la composición del organismo fetal y los patrones de depósito de grasa, con un aumento de la cantidad de grasa. Se ha observado que la macrosomía puede complicar hasta un 50% de embarazos con DMG y estudios clínicos y experimentales han mostrado que el hiperinsulinismo fetal va más allá del momento del parto <sup>47</sup>, ya que se podría asociar a una reducción de la secreción de insulina durante la vida adulta <sup>48</sup>, y predisponer a la obesidad y la intolerancia a la glucosa <sup>14, 15, 49, 50</sup>.

Sin embargo, a pesar de normalizar los niveles de glucosa en algunos trabajos persiste una mayor prevalencia de macrosomía en esta población <sup>51</sup>, o un mayor porcentaje de masa grasa al nacer a pesar de tener un peso normal cuando se consigue normalizar el peso al nacimiento <sup>2</sup>. Para justificar estas diferencias se ha postulado que otros factores podrían también hallarse implicados como una alteración en la transferencia de nutrientes placentarios, o un fracaso en las medidas actuales de control glucémico que no son capaces de identificar periodos de moderada hiperglucemia que son suficientes para incrementar la disponibilidad de glucosa fetal <sup>52</sup>. Además se cree que el mayor grado de adiposidad neonatal, podría ser el factor que condicionaría la aparición de complicaciones metabólicas durante la infancia y adolescencia. Por este motivo surge la necesidad de intentar identificar aquellos embarazos con riesgo de complicarse con macrosomía, para intentar disminuir las complicaciones a corto y largo plazo.



## 2. Estimación ecográfica del peso fetal

### 2.1. Valoración peso fetal

La práctica rutinaria de estimación del peso fetal esta apoyada por una necesidad clínica de detectar y monitorizar el crecimiento anormal fetal <sup>53</sup>. En 1967, Battaglia y Lubchenco desarrollaron una clasificación para la valoración del crecimiento neonatal<sup>54</sup>, que ha constituido la referencia cuya aproximación estadística se ha aplicado así mismo para la valoración del peso fetal.

El peso fetal es estimado por ecografía usando medidas antropométricas y gráficas de crecimiento basadas en la población general. Los ecógrafos automáticamente calculan el peso estimado fetal en base a las mediciones en dos dimensiones del diámetro biparietal, circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud femoral fetal <sup>55</sup>, a partir de ellos se han creado diferentes fórmulas para la estimación del peso fetal, la capacidad de estas fórmulas para predecir el peso fetal ha sido asociado con un error de al menos el 8-10%, lo cual tiene un impacto significativo en la práctica clínica <sup>56</sup>. De las fórmulas destacamos las de Shepard <sup>57</sup> o las de Hadlock y col.<sup>58</sup>, entre las más utilizadas.

El peso fetal estimado por ecografía nos permite clasificar a los fetos en función de su tamaño, siendo pequeños para edad gestacional (PEG) aquellos con un percentil inferior al 10%, adecuados para edad gestacional (AEG), aquellos cuyo peso estimado se encuentra entre el percentil 10 y el 90, y grandes para edad gestacional (GEG), aquellos cuyo peso estimado es superior al percentil 90. Hemos de tener en cuenta que en general las fórmulas de cálculo de peso fetal estimado sobreestiman pesos por debajo de < 2500gr e infraestiman pesos de > 4000 gr<sup>59</sup>, y que esta aproximación no permite diferenciar si las desviaciones de la normalidad del peso estimado corresponden a diferencias en el potencial de crecimiento genéticamente determinado o a una situación patológica <sup>60</sup>.

## 2.2. Diagnóstico ecográfico de macrosomía

Se define macrosomía como aquellos recién nacidos (RN) con un peso superior a 4000 g<sup>61</sup>. Sin embargo, éste término tiene un uso limitado y se prefiere hablar de GEG<sup>62</sup>.

La ecografía es un método útil para la detección de macrosomía fetal con una sensibilidad relativamente baja pero una alta especificidad. Las fórmulas de Hadlock<sup>63</sup> y Shepard<sup>57</sup> presentan una sensibilidad del 62% y del 21%, y una especificidad del 99 % y del 93% respectivamente para la detección de macrosomía.

En general, el parámetro individual más utilizado para identificar a los niños con mayor riesgo de macrosomía ha sido la circunferencia abdominal<sup>64</sup>.

Un dato que deberíamos tener en cuenta en la valoración ecográfica del hijo de madre con DMG es que el crecimiento fetal es asimétrico con un aumento de los tejidos sensibles a la insulina y un patrón normal de crecimiento en tejidos no insulinosensibles<sup>65, 66</sup>. Sin embargo, la repercusión de la diabetes sobre el recién nacido (RN) se evalúa generalmente por medidas generales de estimación del peso fetal, y el peso al nacer, más que por una valoración de las características antropométricas de una desproporción de crecimiento<sup>67</sup>. Los cuales podrían ser utilizados para determinar el manejo clínico de la diabetes en la gestación<sup>52</sup>.

## 2.3. Valoración del estado nutricional fetal

El método más utilizado para la valoración del estado nutricional neonatal es el peso al nacimiento, sin embargo Beattie y Johnson<sup>68</sup> propusieron la utilización de otros estudios complementarios, como el índice ponderal, el grosor de pliegues y la medición de circunferencia del brazo que permitieran establecerlo de forma más precisa.

En la misma línea, se han intentado desarrollar estrategias para evaluar de forma más precisa el estado nutricional prenatal que nos aporte más información que el peso estimado únicamente. Así podría realizarse una estimación longitudinal de la

composición corporal fetal, y evaluar la influencia del ambiente metabólico materno sobre el crecimiento fetal <sup>67</sup>.

La ecografía ha sido utilizada para la valoración de la composición corporal fetal, ya que permite diferenciar entre masa grasa y masa magra, permitiéndonos realizar una valoración del estado nutricional intrauterino. La medición ecográfica del grosor del tejido subcutáneo en el feto ha sido considerada una herramienta potencialmente efectiva en el cribaje de la macrosomía fetal <sup>69</sup>. Esta medida sería equiparable a la medición de pliegues subcutáneos en niños y adultos, donde es considerado un método útil para la estimación del depósito graso subcutáneo y la valoración de la obesidad <sup>70</sup>.

Uno de los primeros métodos utilizados para cuantificar la grasa subcutánea fue la medición lineal del grosor de una extremidad. El grupo de Bernstein y Catalano examinaron la utilidad de esta técnica y concluyeron que era poco reproducible, probablemente debido a la compresión externa de la extremidad <sup>71</sup>. Sin embargo en un estudio longitudinal posterior a lo largo de la gestación, en el que se realizaron medidas ecográficas del tejido subcutáneo y del tejido magro fetal en el muslo y en el brazo describieron las diferencias entre el incremento de estos dos compartimentos durante el desarrollo fetal, destacando que la medición de la grasa fetal proporciona mayor sensibilidad y es un marcador específico de crecimiento anormal que se relaciona con los índices de masa magra corporal <sup>72</sup>. Además, demostraron que el incremento neonatal de grasa, independientemente del peso al nacimiento, estaba asociado con un incremento del riesgo de parto por cesárea en hijos de madres con diabetes gestacional <sup>73</sup>.

Los tejidos blandos fetales, se han valorado utilizando otras múltiples técnicas como: la medición de la circunferencia del muslo <sup>74</sup>, el diámetro mejilla-mejilla <sup>55</sup>, medición del tejido subcutáneo de las nalgas <sup>75</sup>, del brazo <sup>76</sup>, de la región subescapular <sup>77</sup> y del abdomen <sup>78</sup>. Sin embargo, la reproducibilidad de estas mediciones no ha sido bien establecida a lo largo de la gestación. Además, la mayor parte de estos se basan en

imágenes ecográficas bidimensionales, con la medición de un distancia o una área, sin que exista una buena correlación con el volumen del tejido blando.

Una técnica simple que mostró una buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de macrosomía fue el cociente del tejido subcutáneo del fémur (TCS) y la longitud del fémur. El grupo de Santolaya-Forgas <sup>79</sup> estudiaron su utilidad para el cribado de macrosomía en un grupo de pacientes con diabetes y concluyeron que no estaba interferida la medición por el encajamiento cefálico dentro de la pelvis ni el oligoamnios secundario a una posible rotura de membranas, en las determinaciones anteparto. Presentaba una sensibilidad del 82% y una especificidad del 96%, sin embargo no tuvieron en cuenta como factor de confusión la presencia de diabetes. Posteriormente Rotmensch <sup>69</sup> en un estudio con gestantes no diabéticas no pudo corroborar los datos, y la utilización de la relación del grosor TSC/LF no mejoraba las predicciones obtenidas por los parámetros convencionales de estimación ecográfica.

Por otra parte, Petrikowsky y col. proponen que la utilidad de la medición del grosor de tejido subcutáneo abdominal es útil para la exclusión de macrosomía (> 4000gr), ya que presenta un elevado valor predictivo negativo (VPN) y un bajo valor predictivo positivo (VPP). Al analizar los resultados se tiene que tener en cuenta que el VPP y el VPN dependen del rango de prevalencia de la macrosomía en la población estudiada<sup>78</sup>.

#### 2.4. Volumetría de extremidades para estimación del peso fetal

La valoración del volumen a través de la ecografía, ha permitido el desarrollo de nuevos modelos de estudio de la composición corporal fetal <sup>80</sup>. Ya en 1985, Jeanty y col., propusieron que la valoración del volumen de la extremidad podía ser un buen índice para la estimación nutricional y del crecimiento fetal <sup>81</sup>.

Los primeros en proponer el uso de la ecografía tridimensional (3D) en el seguimiento obstétrico fue el grupo de Chang en 1991<sup>82</sup>. Posteriormente tras un estudio realizado por el grupo de Riccabona<sup>83</sup> se concluyó que la ecografía tridimensional proporciona medidas de volumen precisas tanto en objetos regulares como irregulares, por lo tanto puede ofrecer una mejora a los métodos de precisión bidimensionales. Desde entonces, la precisión de la ecografía tridimensional en volumetría ha sido extensivamente validada en muchos órganos, tanto en vivo como in vitro<sup>84-87</sup>.

Los grupos de Chang<sup>87</sup> y Liang<sup>88</sup> describieron el uso de los volúmenes de brazo y muslo para la estimación del peso durante el tercer trimestre. El tiempo consumido para completar las mediciones de cada extremidad era aproximadamente de 10-15 minutos. A continuación Schild<sup>89</sup> describió la combinación de parámetros ecográficos en dos y en tres dimensiones, para el cálculo del peso estimado, utilizando la técnica de Chang y Liang. Desarrolló una fórmula que incluía los volúmenes de la pierna, el brazo, el abdomen y el diámetro biparietal. Sin embargo, los inconvenientes de esta técnica son el elevado consumo de tiempo por cada feto<sup>53</sup> y las sombras acústicas en los extremos que dificultan un trazado más fiable de la extremidad.

Con el fin de mejorar las limitaciones técnicas del marcado manual de los bordes de la extremidad entera Lee introdujo el concepto del volumen fraccional de la extremidad<sup>53</sup>, lo cual permite mediciones más reproducibles y una valoración más rápida ya que únicamente analiza 5 cortes transversales a nivel de la parte media de la extremidad. Además esta técnica permite visualizar con mayor facilidad los márgenes de los tejidos blandos, realizando un trazado más preciso alrededor de cada volumen central, el cual no está tan sometido a compresiones como los extremos cuyos márgenes quedan más distorsionados y difícilmente visibles<sup>80</sup>.

Lee describió que los volúmenes fraccionales de la pierna (VFP) en tercer trimestre tenían mejor correlación con el porcentaje de grasa corporal de neonatos medido por pletismografía con respecto a la ecografía en 2D. De forma similar al peso al nacimiento, el VFP predice el 46,1% de la variabilidad en el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal el 24,8% y el peso estimado el 30,4%<sup>53</sup>. Resultados similares obtuvieron Khoury y col., ellos correlacionaron parámetros ecográficos en dos dimensiones, los volúmenes fraccionales del muslo y el peso al nacimiento con las mediciones de los pliegues en neonatos y concluyeron que el volumen fraccional del muslo refleja mejor la masa corporal grasa neonatal y está mejor correlacionado con el peso al nacimiento que las mediciones convencional en 2D<sup>90</sup>.

Otro estudio utilizando la pletismografía con desplazamiento de aire demostró que las mediciones por ecografía en dos dimensiones no proporcionan una valoración fiable del porcentaje de grasa corporal en neonatos<sup>91</sup>.

Esta aproximación, mediante la utilización del volumen fraccional de las extremidades combinado con mediciones en 2D proporciona una novedosa estimación del peso mediante la valoración del desarrollo de los tejidos blandos fetales.

### 3. Valoración del estado nutricional neonatal

La valoración del estado nutricional 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 encuentra el peso, la longitud, el perímetro cefálico, los pliegues subcutáneos 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. En particular, el peso es usado para clasificar a los neonatos

en función de si presentan un peso adecuado o no adecuado para su edad gestacional<sup>92</sup> y es uno de los marcadores más importantes en la valoración del resultado gestacional evaluado de rutina en neonatos<sup>80</sup>. 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<sup>93</sup>, sin embargo el peso por si solo no es un parámetro suficientemente sensible para determinar de forma apropiada los depósitos de grasa.

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 masa grasa en niños<sup>94</sup>. También ha sido utilizado y validado en neonatos<sup>95</sup>. Además las mediciones de los pliegues se han relacionado con la aparición de alteraciones metabólicas tempranas y la evolución neonatal mejor que el peso<sup>96,97</sup>. La medida de los pliegues nos permite no sólo la valoración de la cantidad de grasa subcutánea sino también evaluar la distribución del tejido adiposo subcutáneo<sup>98,99</sup>. El uso de la medición del grosor de los pliegues para predecir la grasa corporal ha sido recientemente validado por DEXA<sup>95</sup>. Un índice del grado de distribución de la grasa subcutánea y que se ha correlacionado con la cantidad de grasa subcutánea torácica y abdominal es la relación entre la suma del pliegue suprailíaco y subescapular con la suma de pliegues y multiplicado por 100 (CTS)<sup>99</sup>, esta relación se ha visto que es muy estable y que no presenta variaciones significativas entre las 32 y 41 semanas de gestación.

Una de las fórmulas que han utilizado las medidas antropométricas para establecer el contenido de masa grasa es la de Dauncey<sup>43</sup>. Este autor propone una fórmula en la que utiliza la medición de los pliegues en dos localizaciones (subescapular y tricípital), sumado a nueve dimensiones corporales, y establece el contenido corporal total de grasa, así como la distribución de esta en diferentes localizaciones.

El grupo de Catalano<sup>100</sup> también desarrolló una fórmula que incluía el peso corporal, la talla fetal y la medición del pliegue suprailíaco para la estimación del porcentaje de masa grasa. Esta fórmula fue validada mediante conductibilidad eléctrica corporal total. La inclusión del pliegue suprailíaco en su fórmula corroboró los datos de Mc Gowan y col<sup>101</sup> que encontraron que el pliegue suprailíaco era el más reproducible en el tiempo y con menor variabilidad interobservador comparado con el bicipital, tricípital, subescapular y cuádriceps.

Además del estudio antropométrico, existen también varias técnicas diagnósticas más sofisticadas, y que utilizando diferentes tipos de tecnología son utilizadas en pediatría para el estudio de la composición corporal. La mayor parte de ellas se basan en considerar que en el peso corporal se divide en dos compartimentos; masa libre de grasa y masa grasa. De entre estas técnicas destacamos la absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) que 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. Es un método muy fiable con coeficientes de variación pequeños para la grasa corporal total. La radiación recibida es muy baja por lo tanto se puede emplear incluso en niños, pero los equipos son caros; en segundo lugar, la pletismografía, es una técnica que 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. Su limitación más importante es el precio. En tercer lugar, la conductividad eléctrica corporal total, se basa en el campo electromagnético que induce en el sujeto una corriente cuya magnitud depende de la conductividad. La conductividad, a su vez, depende de su volumen, su masa grasa y su masa libre de grasa. La técnica está basada en la premisa que la masa libre de grasa contiene electrolitos disueltos en agua y constituyen la parte conductiva del organismo, en contraste con la masa grasa que no contiene prácticamente contenido acuoso<sup>102</sup>.El



método es muy preciso pero también muy caro. No tiene riesgos de irradiación y se lleva a cabo en tiempos del orden de 10 minutos.

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<sup>103</sup>. También se ha conocido que la especie humana es la única entre los mamíferos cuyos fetos tienen cantidades significantes de depósitos grasos, con el mayor porcentaje de grasa corporal al nacimiento<sup>104</sup>.

Existen múltiples factores que determinan el estado nutricional entre los que encontramos, factores genéticos, ambientales y la edad gestacional<sup>105-107</sup>. También se han observado diferencias en función del sexo, y las niñas tienen proporcionalmente mayor cantidad de masa grasa que los niños y menos de masa magra tanto en la infancia y la adolescencia<sup>108, 109</sup> como en los primeros meses de vida<sup>93, 106, 110 - 114</sup>.

Además, el sexo condiciona también la distribución de la grasa. En general, el sexo masculino presenta una distribución más centralizada de la grasa subcutánea en diferentes etapas (prepuber, pubertad y pospubertad)<sup>115 - 116</sup>, sin embargo esto no se ha observado en neonatos prematuros y a término, donde es sorprendentemente mayor en niñas que en niños<sup>113</sup>.

#### 4. Repercusión a largo plazo del ambiente intrauterino

En los últimos años, se han publicado múltiples trabajos que apoyan el papel del ambiente intrauterino en la aparición de complicaciones en la edad adulta. La obesidad, el síndrome metabólico y la DM2 se han relacionado tanto con retrasos en el crecimiento intrauterino como con una excesiva adiposidad fetal.

La prevalencia de la obesidad se ha visto incrementada dramáticamente en los últimos años<sup>117</sup>. En niños de 2 a 5 años, se ha incrementado del 5 al 10,4% en los últimos 15-20

años <sup>118</sup>, e incluso hay autores que apuntan a un incremento en la prevalencia de la obesidad, lo mismo está ocurriendo en el momento del nacimiento <sup>119</sup>.

La obesidad es un factor de riesgo de aparición de DM2, enfermedad coronaria e hipertensión y la coexistencia de estas enfermedades se ha relacionado con el síndrome metabólico <sup>120-121</sup>. La RI es una característica dominante en estas enfermedades <sup>122</sup> y se ha observado que la distribución del tejido adiposo, más que la cantidad acumulada, juega un papel importante en la aparición de RI. Las reservas viscerales contribuyen en mayor medida a esta situación <sup>123</sup>, siendo por lo tanto la presencia de una marcada adiposidad central una de las principales características del síndrome de RI y/o síndrome metabólico.

La obesidad materna es un determinante primario del incremento de peso al nacimiento <sup>124, 125</sup>. Los mecanismos bioquímicos precisos que unen la adiposidad materna y el peso del neonato no están claros, aunque la insulinoresistencia mediada por la obesidad ha sido implicada como factor que contribuye al excesivo crecimiento fetal <sup>32,102</sup>. Recientemente, hormonas derivadas del tejido adiposo o adipoquinas, han sido propuestas como potenciales mediadores de la asociación entre obesidad materna, insulinoresistencia y peso al nacimiento <sup>126</sup>.

## 5. Adiponectina

### 5.1. Definición

La adiponectina es una adipocitoquina producida en el tejido adiposo blanco, presente en altas concentraciones en la circulación (500-30000 µg/l) <sup>127, 128</sup> y constituye el 0,01% del total de las proteínas plasmáticas <sup>127, 129, 130</sup>. También puede ser producida por la placenta y varios tejidos fetales (esqueleto, músculo, piel, intestino delgado, membranas

amnióticas y placenta), por lo que se ha postulado que juega un importante papel en el crecimiento y el desarrollo fetal <sup>131</sup>.

La adiponectina fue originalmente identificada hace aproximadamente quince años por cuatro grupos independientes de investigadores con abordajes diferentes y que fue bautizada con distintos nombres, por lo que también es conocida como AcrP30<sup>129</sup>, AdipoQ <sup>132</sup>, apM1 <sup>133</sup> y GBP28 <sup>134</sup>). El gen de la adiponectina se haya localizado en el cromosoma 3q27, coincidiendo con el locus de susceptibilidad para la DM2 y el síndrome metabólico <sup>135</sup>.

Scherer y col., fueron los primeros en describir la adiponectina en ratones en 1995 <sup>129</sup>, y la denominó proteína del adipocito relacionada con el complemento de 30kDa (Acpr30). A través de un acercamiento similar, utilizando un modelo murino, Hu y col.<sup>132</sup>, demostraron que el mRNA para la adiponectina se inducía un centenar de veces durante la diferenciación de los adipocitos y la denominaron AdipoQ. La adiponectina humana tiene una homología del 83% con la murina. El primero en clonar la adiponectina humana en tejido adiposo fue Maeda que la llamó. gen transcriptor 1 más abundante del tejido adiposo (Apm1)<sup>133</sup>. Finalmente, con un acercamiento muy diferente Nakano y col.<sup>134</sup> purifico ACPR30 directamente del plasma humano, mientras intentaba aislar una proteína sérica con afinidad para las resinas gelatina-celulosas similares a proteínas de unión a colágeno.

La adiponectina consta de 247 aminoácidos y está formada por cuatro dominios: una secuencia con señal aminoterminal, una región variable, un dominio de colágeno y un dominio globular carboxi-terminal <sup>129</sup>. Este último dominio puede escindirse de la adiponectina por un proceso proteolítico generando una proteína 16.5-kDa, gAcrp30, que posee unas propiedades farmacológicas únicas distintas de la adiponectina total<sup>136</sup>.

El sexo y la raza influyen en los niveles de adiponectina, siendo más bajos en indio-asiáticos<sup>137</sup> y en los hombres<sup>130, 138- 139</sup>.

La adiponectina plasmática consta de diferentes formas multiméricas de distinto peso molecular: trímeros o adiponectina de bajo peso molecular (LMW), hexámeros o peso molecular medio (MMW) y multímeros de alto peso molecular (HMW) formado por 12-18 subunidades<sup>140</sup>.

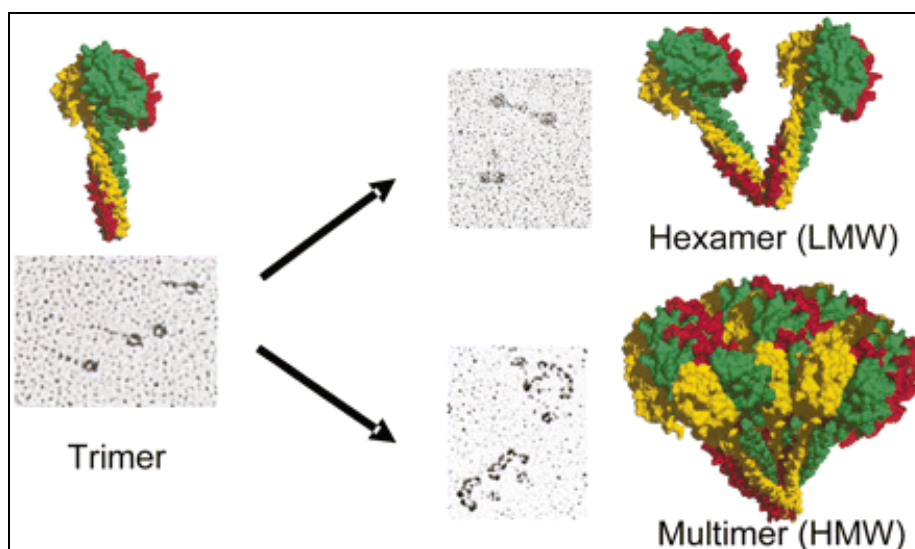


Figura1. Multímeros de la adiponectina, con micrografías electrónicas de complejos purificados<sup>141</sup>. Representación esquemática con cada subunidad de adiponectina en el bloque de construcción básico trímero representado por cada color. Diabetes© 2006.American Diabetes Association, Inc.

El monómero de adiponectina (30-kDa) no se ha observado en la circulación y parece estar confinado al adipocito<sup>128</sup>. Una vez en la circulación, los multímeros de la adiponectina son extremadamente estables y no se producen cambios de una forma a otra<sup>142</sup>. Los niveles circulantes de HMW tienen una vida media más larga que los de bajo peso molecular. Además, la actividad fisiológica de la adiponectina parece estar determinada por la distribución relativa de estos multímeros y por sus niveles circulantes, ya que cada una de ellos ejerce un efecto biológico diferente<sup>140, 142, 143</sup>. El complejo HMW parece mediar los efectos insulinosensibilizadores y antiaterogénicos<sup>142,144,145</sup> y la

relación HMW/adiponectina total conocida como  $S_A$  parece ser que es la que tiene una mejor correlación con los índices de insulinoresistencia<sup>146, 147</sup>. Las formas de menor tamaño molecular parecen tener una acción más central, y la LMW ejercería su acción fundamentalmente en tejido muscular esquelético<sup>148</sup>.

Estudios recientes han observado diferencias raciales en la distribución de dichos multímeros<sup>149</sup>, entre afroamericanos con niveles más bajos de adiponectina total a expensas de la disminución de los niveles de LMW y MMW comparado con los americanos europeos. Además, su acción metabólica también difiere, ya que en los afroamericanos, son la LMW y MMW las que ejercen mayoritariamente sus acciones metabólicas, a diferencia del grupo americano-europeo en el que la HMW ejerce ese papel. También se ha observado unos niveles de  $S_A$  disminuidos en un grupo de gestantes indoásiticas (India, Pakistan, Bangladesh y Sri Lanka) comparadas con caucásicas<sup>150</sup>.

## 5.2. Acciones metabólicas de la Adiponectina

La adiponectina es una hormona sensibilizadora de la insulina, acción que parece ejercer a través de varios mecanismos: 1/. Disminuye la producción hepática de glucosa (gluconeogénesis)<sup>151-153</sup> 2/. Incrementa la oxidación de los ácidos grasos tanto a nivel hepático como del músculo<sup>151</sup> 3/. Favorece el paso de glucosa a los adipocitos y al músculo 4/. Mejora directa de la señal insulínica a nivel del receptor y postreceptor 5/. Inhibe la señal del TNF- $\alpha$  en el tejido adiposo<sup>152</sup>. También posee un acción antiinflamatoria y antiaterogénica capaz de impedir la migración de los monocitos/macrófagos y evitar su transformación en células espumosas en la pared vascular<sup>154</sup>, e inhibir la producción de TNF- $\alpha$  por los macrófagos<sup>155 156</sup>.

Aunque la adiponectina se secreta únicamente en el tejido graso sus niveles son más bajos en obesos que en personas delgadas<sup>130</sup>, disminuyen al ganar peso<sup>157</sup> y se incrementan con la pérdida de éste<sup>157, 158</sup>, a diferencia de lo que ocurre con otras adipocitoquinas<sup>128</sup>. Para justificar esta situación, se ha postulado que la expresión de la adiponectina durante la adipogénesis podría ejercer un feedback inhibitorio sobre su producción en la obesidad, de forma similar a lo que ocurre ante la exposición al TNF- $\alpha$ <sup>159</sup>. Otra posible explicación sería los cambios en el tamaño del adipocito, el cual podría ser responsable del grado de secreción de adiponectina, siendo los adipocitos de gran tamaño los que secretarían menos adiponectina.

### 5.3. Adiponectina y gestación normal

Hay discrepancias en cuanto a la evolución de los niveles de adiponectina a lo largo de la gestación, mientras que grupos como los de Naruse<sup>160</sup> y Suwaki<sup>161</sup> no encontraron diferencias entre las concentraciones de adiponectina y el avance de la gestación, en la mayoría de estudios parece existir un descenso progresivo de los niveles de adiponectina .

Así se ha observado un descenso progresivo en los niveles de adiponectina total en varios estudios<sup>162,163, 164</sup>, otros como Fuglsang refieren un pequeño ascenso de la adiponectina total a las 17 semanas a partir de la cual se produce un descenso hasta el tercer trimestre. Mientras que Catalano reporta descensos de la adiponectina total en un grupo de 10 gestantes delgadas, debido sobretodo al descenso de la forma HMW<sup>165</sup>.

Mazaki-Tovi<sup>166</sup>, sólo ha encontrado descenso en la forma HMW. Y también afirma que la media de la adiponectina total y de las formas MMW y LMW no difieren en edades gestacionales diferentes. Del mismo modo que las medias de las relaciones HMW, MMW y LMW con la adiponectina total no cambian de forma significativa con la edad gestacional. Finalmente muestra que las concentraciones medias de HMW eran

significativamente mayores que la concentración de MMW y LMW a cualquier edad gestacional.

Las diferencias entre los resultados pueden ser debidas a los diseños de estudio y al tamaño de las muestras.

La disminución de los niveles de adiponectina se han relacionado con la disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>136, 164, 165, 167-172</sup>, por ello se ha sugerido que la adiponectina podría tener un papel clave en la regulación de la insulinoresistencia durante la gestación y en la patofisiología de la diabetes gestacional<sup>162</sup>. Sin embargo, este hallazgo no ha sido constante<sup>160, 161, 171</sup> y algunos autores han propuesto que las diferencias en los niveles de adiponectina estarían relacionadas con los cambios cuantitativos y cualitativos en el tejido adiposo durante la gestación<sup>23, 25, 26</sup>. En el embarazo aumentan los depósitos de grasa visceral<sup>25, 26</sup> que podrían regular de forma negativa<sup>130</sup> los niveles plasmáticos de adiponectina<sup>157, 158</sup>.

#### - Relación entre Adiponectina materna y peso neonatal

La repercusión que los cambios en los niveles de adiponectina materna pueda ejercer en el recién nacido (RN) no están bien establecidos.

Dada su acción insulinosensibilizadora cabría esperar una relación inversa entre adiponectina materna y peso al nacimiento, sin embargo relaciones negativas<sup>126,173</sup>, positivas<sup>164</sup>, y ausencia de relación han sido descritas<sup>174-176</sup>. Esta gran variedad diversidad de resultados podría ser debida a diferencias en la población, el tamaño de la muestra, o el diseño de los estudios, así como no haber considerado el potencial efecto de los multímeros. En población normal, Ong<sup>145</sup> encontró que el mejor marcador del peso neonatal era el cociente HMW/ adiponectina total ( $S_A$ ) que se relacionaba negativamente con el peso neonatal, sugiriendo que los multímeros de la adiponectina

podrían ser mejores marcadores del peso neonatal que la adiponectina total y modularían la función placentaria modificando ambiente intrauterino del feto.

#### 5.4. Adiponectina materna en la gestación complicada

##### 5.4. a. Diabetes Gestacional

Las gestantes con DMG no solo tienen niveles de adiponectina total y sus multímeros más bajos que las gestantes normales<sup>5, 164, 172, 177-184</sup> sino también presentan valores del cociente  $S_A$  más bajo y un aumento de los valores de la relación MMW/ adiponectina total ( $S_{MMW}$ ) y LMW/ adiponectina total ( $S_{LMW}$ )<sup>184</sup>. Esta hipoadiponectinemia parece preceder a la gestación, ya que se ha observado que los niveles de adiponectina en el postparto inmediato son más bajos en las pacientes con DMG<sup>185</sup> y además las mujeres que desarrollan DMG presentan también niveles más bajos en primer trimestre<sup>178</sup>.

##### 5.4. b. Obesidad

La hipoadiponectinemia en la diabetes gestacional es similar a la observada en las mujeres con obesidad y sobrepeso con tolerancia normal a la glucosa, y el diagnóstico de DMG no parece contribuir en este grupo de pacientes a reducir más la sensibilidad a la insulina<sup>177</sup>. Además, se ha observado que la relación negativa que existe entre adiponectina materna y semanas de gestación en las pacientes con normopeso no existe en las gestantes obesas<sup>162</sup>, sugiriendo que el acúmulo de tejido adiposo previo a la gestación ya ejerce una retroalimentación negativa máxima sobre los niveles de adiponectina y el incremento durante la gestación no ejerce ningún efecto adicional. En relación a la cantidad y la distribución de las formas multiméricas, la obesidad durante la gestación no parece condicionar cambios con respecto a aquellas que presentan un peso normal<sup>184</sup>.



#### 5.4. c. Preeclampsia

Los niveles de adiponectina en la preeclampsia no están bien establecidos. La preeclampsia se caracteriza por la presencia de un estado antiangiogénico, una situación de resistencia a la insulina y una respuesta inflamatoria sistémica exagerada en la madre. A pesar de que cabría esperar unos niveles disminuidos de adiponectina en la preeclampsia por la coexistencia de resistencia a la insulina, hay cierta inconsistencia en la literatura, ya que aunque hay estudios donde se encuentran concentraciones disminuidas con respecto a controles normales<sup>182,186</sup> en un número importante de estudios se observan concentraciones más elevadas que en la gestación normal<sup>160,187-190</sup>. Además, este aumento parece ser a expensas de la adiponectina de HMW y es independiente del estado de insulinosensibilidad, sugiriendo una regulación atípica de la adiponectina en la preeclampsia. La elevación de adiponectina actuaría como mecanismo compensador protegiendo del daño vascular que se produce en la preeclampsia<sup>191</sup>.

#### 5.4. d. Parto Pretérmino

En las gestaciones pretérmino los niveles de adiponectina se han encontrado más bajos que en las gestaciones normales, debido fundamentalmente a una disminución de los multímeros HMW y MMW (de hecho, la relación  $S_{LMW}$  es más alta). Se ha postulado que el insulto que provoca el parto pretérmino provoca una disfunción del tejido adiposo que inducirían estos cambios, y también se han observado en pacientes con amenaza de parto pretérmino que se frena, tanto con inflamación intraamniótica como sin ella. Por tanto, se ha propuesto que la adiponectina podría jugar un papel en la regulación de las demandas metabólicas generadas por el proceso del parto pretérmino independientemente de la naturaleza del insulto (inflamación intraamniótica o no)<sup>192</sup>.

#### 5.4. e. Retraso de crecimiento intrauterino

Existen múltiples mecanismos implicados en la fisiopatología de los retrasos de crecimiento intrauterino (RCIU) entre los que se incluyen: disfunción de células endoteliales<sup>193</sup>, un estado anti-angiogénico<sup>194-196</sup>, fracaso en la transformación fisiológica de las arterias espirales<sup>197</sup> y un incremento de la respuesta proinflamatoria materna<sup>198, 199</sup>.

Los niveles de adiponectina en el suero materno de embarazadas con RCIU se han encontrado disminuidos<sup>147,200</sup>. Dado que las gestaciones complicadas con RCIU están asociadas con un estado anti-angiogénico y una respuesta proinflamatoria intravascular, las bajas concentraciones de adiponectina podría favorecer esta situación.

El descenso de los niveles de adiponectina en las pacientes con RCIU es debido a la disminución de las concentraciones de HMW y se acompaña de una disminución de la relación  $S_A$  y un aumento de las relaciones  $S_{MMW}$  y  $S_{LMW}$ . Sin embargo, no todos los autores han observado resultados similares. Los estudios de Verhaeghe<sup>126</sup>, Fasshauer<sup>201</sup> y Savvidou<sup>196</sup> reportan concentraciones similares de adiponectina total en gestantes con RCIU con respecto a gestaciones normales. Estas diferencias pueden ser debidas al diseño del estudio, los criterios utilizados para definir RCIU y a las características clínicas diferentes en la población estudiada.

#### 5.5. Adiponectina en sangre de cordón en gestación normal

La adiponectina es expresada y secretada durante la vida intrauterina. Empieza a detectarse en sangre de cordón a las 24 semanas de gestación y sus niveles se incrementan progresivamente conforme la gestación progresa a razón de 6,4% por semana<sup>131,202</sup>, llegando a ser hasta 20 veces superiores al final de la gestación<sup>202, 203</sup>. Por este motivo, se ha sugerido que la adiponectina podría estar implicada en el desarrollo

fetal<sup>202, 204, 205</sup> tanto en la diferenciación tisular como en el crecimiento fetal<sup>182</sup>, aunque los mecanismos precisos de regulación no son bien conocidos<sup>203</sup>.

La adiponectina es una hormona con acción sensibilizadora a la insulina con capacidad reguladora de la homeostasis de la glucosa<sup>167</sup>. Durante el crecimiento fetal, la glucosa suministrada desde la circulación materna es la principal fuente de energía del feto<sup>206</sup> y la insulina es el mediador de su utilización estimulando el crecimiento y el depósito de grasa en el feto. Los elevados niveles de adiponectina observados en sangre de cordón que son de 3 a 5 veces superiores a los observados en en la edad adulta y en la adolescencia, sugieren una mayor sensibilidad a la insulina en la vida intrauterina, que favorecería el crecimiento y el depósito de grasa en el feto. No está bien establecido cuál es el mecanismo responsable de los altos niveles de adiponectina, pero se ha observado que a diferencia de lo que ocurre en el adulto, en el feto la adiponectina no sólo es secretada por el tejido adiposo, sino que también es producida por otros tejidos<sup>129</sup>, entre otros el músculo-esquelético<sup>207</sup>, los vasos sanguíneos, el tubo digestivo y la piel<sup>131</sup>. Esta gran variedad de tejidos con capacidad de síntesis de adiponectina podría ser la causa de que los elevados niveles observados en sangre de cordón<sup>208 182, 205, 209, 210</sup>, ya que debido al alto peso molecular no se produce un paso transplacentario<sup>204</sup>. Otro aspecto diferencial con respecto a la edad adulta es la ausencia de dimorfismo sexual en relación a los niveles de adiponectina<sup>205</sup>, aunque no todos los autores han podido confirmarlo<sup>182</sup>.

Poca información existe sobre la distribución de los multímeros de adiponectina en la vida intrauterina, pero la forma HMW de adiponectina parece ser la dominante en el RN, igual que ocurre en el adulto, y constituye entre el 60%<sup>211</sup> y el 81%<sup>203</sup> de la adiponectina total.

La relación entre los niveles de adiponectina en sangre de cordón y el peso neonatal es controvertida, ya que a pesar de que en algunos trabajos se ha documentado una relación positiva<sup>176, 204, 205, 210</sup>, otros no han podido demostrarlo<sup>131, 182, 202, 212, 213</sup>. Estas discrepancias se han atribuido a diferencias en las poblaciones estudiadas y la baja potencia estadística de algunos estudios podría ser la principal causa de estas diferencias. Menos conocida es la relación entre la adiponectina y la adiposidad fetal así como la influencia de esta o de sus multímeros en la modulación del acumulo adiposo durante la vida intrauterina y su posible papel en la programación de la adiposidad en la vida adulta.

#### 5.6. Adiponectina en sangre de cordón en gestaciones complicadas

Los niveles de adiponectina en sangre de cordón han sido también estudiados en diferentes situaciones patológicas entre las que destacan la diabetes, la preeclampsia y el retraso crecimiento intrauterino.

No está bien establecida la influencia de la diabetes en los niveles de adiponectina fetal. Los niveles de adiponectina en sangre de cordón han sido encontrados disminuidos en de hijos de madres con DMG<sup>182</sup> y en hijos de madres con DM1<sup>212</sup> con respecto a controles, pero otros no han observado diferencias<sup>202</sup> Estas diferencias se han atribuido a que en los dos primeros estudios, las mujeres con diabetes finalizaron la gestación antes que las controles.

En la preeclampsia no se han observado diferencias en los niveles de adiponectina con el grupo control. Si bien Kajantie<sup>202</sup> y Odden<sup>203</sup> encontraron niveles más bajos de adiponectina en hijos de mujeres con preeclampsia con respecto al grupo control, estas diferencias se perdían tras corregir para el peso al nacimiento y para semanas de gestación al parto, respectivamente. Por ello, no se considera un buen marcador de riesgo en los hijos en este grupo de pacientes<sup>203</sup>

En RN pequeños para edad gestacional no se observaron diferencias en los niveles de adiponectina con respecto a RN con peso adecuado para edad gestacional en el único estudio publicado hasta ahora <sup>214</sup>. Sin embargo, si que se ha observado que los niveles en la infancia de adiponectina o de sus multímeros en niños con PEG podrían ser un marcador de adiposidad <sup>215, 216,217</sup>.

La prematuridad se ha asociado a niveles más bajos de adiponectina y de sus multímeros con respecto a neonatos a término. Yoshida<sup>218</sup> determina las tres formas de adiponectina en 46 prematuros y 28 niños a término, siendo los niveles de adiponectina total y de cada uno de sus multímeros inferiores en los pretérmino.

Siahaniadou estudió neonatos pretérmino y RN a término al mes de vida y observó también niveles de adiponectina mayores en los RN a término que atribuyó a diferencias de adiposidad. En su trabajo, no observa diferencias en el multímero HMW que era el dominante en los dos grupos de pacientes y que correspondía al 60 % de la adiponectina total en ambos grupos, pero sí observó diferencias en las otras dos formas multiméricas. Los niveles de LMWc y la relación  $S_{LMWc}$ , eran significativamente más bajos en los niños pretérmino y los niveles de MMW y  $S_{MMWc}$  eran más altos <sup>211</sup>. Aunque dicho trabajo fue realizado en neonatos al mes de vida por lo que la distribución de los multímeros podría diferir del momento del nacimiento.

Explicar estas variaciones en las distribuciones de multímeros no es sencillo, se ha visto que la distribución en los multímeros de adiponectina está influenciada por factores ambientales, como son condiciones acidóticas y concentraciones de calcio glucosa y testosterona <sup>219-221</sup>, como por factores genéticos, como las mutaciones de adiponectina asociadas con una defectuosa multimerización <sup>140</sup>. La composición de los multímeros de adiponectina está afectada por alteraciones en modificaciones postranslacionales en

respuesta a factores ambientales durante su producción y/o su secreción por el tejido adiposo <sup>222, 223</sup>. Sin embargo, una vez sintetizado y secretado, los multímeros de adiponectina circulan como entidades estables y distintas con pocas evidencias de intercambio entre las distintas formas<sup>220</sup>. Sería interesante estudiar si los patrones diferentes de los distintos multímeros entre prematuros y término, son un reflejo de la diferente distribución de multímeros durante la vida fetal y/o están relacionadas a diferencias en el tejido adiposo entre los fetos prematuros y a término <sup>211</sup>.



## B. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Dado que:

- La adiponectina es una hormona con acción sensibilizadora de la insulina que juega un papel en la modulación del metabolismo lipídico e hidrocarbonado y que ateniéndonos a los cambios que se producen en el feto y en la madre, parece tener un papel en la regulación del metabolismo energético durante la gestación.

- La adiponectina circula formando multímeros y la cantidad y distribución de estos multímeros parece ser el factor mediador de su actividad biológica, cuya cantidad y distribución no están establecidos en hijos de madres con DMG.

- La segunda mitad de la gestación es una situación de resistencia a la insulina que favorece la llegada de nutrientes al feto y su crecimiento, y que la diabetes gestacional, es una de las complicaciones más frecuentes de la gestación, asociándose a un ambiente metabólico alterado que favorece el paso de nutrientes a través de la barrera placentaria provocando un aumento en la adiposidad neonatal y la aparición de macrosomía.

- La antropometría fetal con la medición de pliegues subcutáneos nos ofrece una herramienta reproducible y validada para la estimación de la adiposidad neonatal.

- La ecografía obstétrica durante la gestación es una buena herramienta en la estimación y el seguimiento del crecimiento fetal, y la ecografía en tres dimensiones nos aporta la posibilidad de medir el volumen de tejido subcutáneo

Pensamos que:

Los niveles de adiponectina materna, sus multímeros y la distribución de estos al inicio del tercer trimestre podrían estar implicados 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 y modificar el perfil de secreción de adiponectina en el feto.



La adiponectina fetal y en especial la cantidad y distribución de sus multímeros puede ser uno de los factores implicados en la regulación del crecimiento fetal y la adiposidad neonatal, y que los niveles de sus multímeros podrían ser un factor diferencial en los hijos de madre con diabetes gestacional.

La ecografía en tres dimensiones nos puede ser útil para determinar la adiposidad fetal e identificar y seguir aquellos fetos que presentan mayor riesgo de alteraciones del crecimiento.

En este estudio nos propusimos los siguientes objetivos:

Principales:

1. Analizar los niveles de adiponectina total y sus multímeros en una cohorte de gestantes con tolerancia normal a la glucosa y con DMG, así como en la sangre de cordón obtenida en el momento del parto.
2. Determinar la influencia de la diabetes gestacional en los niveles de adiponectina y sus multímeros, en sangre materna y de cordón.
3. Estudiar la relación entre adiponectina materna y de cordón, y de sus multímeros con el peso y el grado de adiposidad neonatal.
4. Evaluar la relación entre los niveles de adiponectina materna y en sangre de cordón.

Objetivos secundarios:

5. Estudiar la influencia de la obesidad materna en los niveles de adiponectina materna y de cordón

6. Establecer si la adiponectina materna o en sangre de cord3n son marcadores de la ganancia o p3rdida del dep3sito graso en el tercer trimestre de gestaci3n evaluado por ecograf3a en tres dimensiones (3D).
7. Comparaci3n de nuevos m3todos de estimaci3n de peso ecogr3fico en 3D con los cl3sicos en dos dimensiones para la predicci3n del peso y el grado de adiposidad neonatal.



## C. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo observacional Caso-Control realizado en el Hospital Universitario Joan XXIII entre Julio de 2006 y Diciembre de 2010 el que se evalúa la importancia de la adiponectina en la modulación de la adiposidad neonatal en los hijos de madre con DMG. Para ello se ha realizado una determinación de adiponectina materna al inicio del tercer trimestre y en sangre de cordón en el momento del nacimiento en gestantes con Diabetes Gestacional y con TNG (tolerancia normal a la glucosa) que son seguidas clínica y ecográficamente durante el tercer trimestre de gestación, y tras el parto se realiza una evaluación antropométrica neonatal para determinar el grado de adiposidad

### 1. Pacientes

Trescientas setenta y siete pacientes fueron reclutadas el día de la realización del test de sobrecarga a la glucosa 100 g (TTOG 100 g) entre las 27 y 30 semanas de gestación en el laboratorio del Hospital Joan XXIII. La TTOG 100 g se interpretó siguiendo los criterios de la NDDG<sup>224</sup>.y se estratificó a las pacientes en 3 grupos: 1) Pacientes con tolerancia normal a la glucosa que eran aquellas con todos los valores por debajo de los criterios diagnósticos marcados, 2) Pacientes con DMG que son aquellas que presentan 2 valores o más por encima de los criterios diagnósticos marcados y 3) Pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono que son aquellas con 1 sólo punto alterado en la TTOG 100 g. En este estudio se incluyeron 212 pacientes, 132 con Tolerancia normal a la glucosa y 80 con diabetes gestacional, que cumplían los siguientes 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 en el crecimiento fetal, 5) ausencia de anomalía fetal grave en el momento del nacimiento, 6) datación adecuada de la gestación basada en el primer día del último periodo menstrual y confirmada

ecográficamente en el primer trimestre de gestación, 7) sangre de cordón recogida el día del parto y 7) diagnóstico en TTOG 100 g de glucosa de DMG o TNG.

Los criterios de exclusión para el estudio fueron: 1) Negativa de la paciente para participar en el estudio. 2) Presencia de enfermedad grave crónica o aguda, o complicaciones obstétricas independientes sobreañadidas. 3). Tratamientos farmacológicos concomitantes que pudieran alterar la sensibilidad a la insulina ó influir en la capacidad de secreción de la célula beta pancreática. 4) No gestación única 5). Anomalías cromosómicas o estructurales fetales graves. 6). Origen no caucásico 7). Pacientes con un solo punto alterado en la TTOG fueron excluidas del estudio. Todas las pacientes que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité bioético de nuestro centro.

## 2. Protocolo de estudio

### 2.1. Evaluación Basal.

A las pacientes que aceptaron participar, el día de la realización de la TTOG 100 g, antes de la administración de glucosa se les extrajo 20 ml de sangre que fue remitido a la unidad de investigación de nuestro centro para que fuera procesada y se guardaron alícuotas de suero, plasma y ADN a  $-80^{\circ}$  C. La TTOG 100 g se realizó por la mañana tras un ayuno de 12 horas y habiendo seguido los 3 días previos una dieta rica en hidratos de carbono. Se obtuvieron de la vena antecubital, muestras de sangre en el momento basal, a los 60', 120' y 180' después de la ingestión de una solución oral de 100gr de glucosa. Ese mismo día, mediante un cuestionario prediseñado se recogieron los datos demográficos, clínicos, antropométricos y obstétricos relacionados con la gestación actual y se programó a la paciente para la realización de una ecografía obstétrica a realizar en un máximo de 5 días tras la inclusión, que fue considerada la ecografía basal.

## 2.2. Seguimiento

Las pacientes con DMG fueron seguidas en la unidad de Alto Riesgo Obstétrico de nuestro centro en la consulta monográfica de Diabetes y Gestación donde realizan las visitas conjuntamente el obstetra y el endocrinólogo. El control metabólico de las DM se ha ajustado al protocolo de seguimiento del centro, de acuerdo con la “Guía asistencial española para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitas y gestación”<sup>225</sup>. Además de seguir los criterios de NDDG para el diagnóstico de DMG y las recomendaciones del Fourth International Work-shop-conference on Gestational Diabetes Mellitus<sup>18</sup>. Las gestantes DMG han seguido una dieta individualizada con un 40% de carbohidratos y fueron instruidas para autocontrol de niveles de glucosa 6 veces al día (en ayunas y 1 hora postprandial) diariamente. La insulinización fue recomendada con valores de glucosa en ayunas eran repetidamente  $\geq 95\text{mg/dl}$  ( $\text{mmol/L}$ ) y/o valores de glucosa postprandiales  $\geq 140\text{mg/dl}$  ( $\text{mmol/L}$ ). De acuerdo a estos criterios, fueron tratadas solamente con dieta un 68% y un 32% precisaron el tratamiento adicional con insulina.

Las pacientes con TNG fueron seguidas en sus centros habituales. Ambos grupos de pacientes se les programó la realización de una ecografía para evaluar el crecimiento fetal entre las 34 y 36 semanas de gestación y coincidiendo con la analítica de tercer trimestre se reevaluó la situación metabólica de la paciente mediante la determinación de glucosa, insulina, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos.

El día del parto se obtuvo sangre de cordón de la vena umbilical que fue remitido a la unidad de investigación del centro para su procesamiento y separación de suero, plasma y ADN y fue almacenado a  $-80^{\circ}\text{C}$ .

En las 48 horas siguientes al parto se realizó una medición antropométrica neonatal completa y se registraron los datos relativos a la finalización de la gestación y las posibles complicaciones asociadas.

### 3. Material y Métodos

#### 3.1. Datos Clínicos y Demográficos

Se realizó mediante la utilización de un cuestionario prediseñado que incluía antecedentes familiares de Diabetes mellitus en familiares de primer grado, de HTA, obesidad o enfermedad cardiovascular, antecedentes personales y patológicos e historia obstétrica, referente a gestaciones previas y a la gestación actual, con especial atención a los factores de riesgo de diabetes gestacional como son antecedentes personales de DMG o macrosomía en una gestación previa.

Las pacientes fueron pesadas y talladas descalzas y con ropa ligera con una báscula de 0,1 kg de precisión (SECA ALPHA modelo 770) y un tallímetro de precisión 0,1 cm (ANA SAYOL) el día de la inclusión en el estudio y en las visitas realizadas hasta el final de la gestación.

Los datos referentes a la ganancia de peso, edad gestacional al parto y valores de la antropometría neonatal fueron recogidos tras el parto.

El índice de masa corporal (IMC) fue calculado por la fórmula  $IMC = \text{Peso (en Kg)} / \text{Talla (en metros)}^2$ . El incremento de IMC fue calculado por la fórmula  $\text{Ganancia de peso} = IMC \text{ final} - IMC \text{ pregestacional}$ . Se definió el peso normal a aquellas gestantes con IMC antes de la gestación de 18,5-25kg/m<sup>2</sup> de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>226</sup>.

### 3.2. Metodología estudio ecográfico

Se ha realizado un seguimiento ecográfico de los fetos mediante dos estudios biométricos seriados, con una primera ecografía entre las 27-30 semanas y una segunda entre las 34-36 semanas. Las mediciones se han realizado 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 realizaba 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<sup>227</sup>.

Además se obtuvieron volúmenes de la pierna, brazo y abdomen con el objetivo de ser analizadas a posteriori mediante el software 4D View 5.0. (General Electrics©).

Para la captación de las imágenes volumétricas de pierna y brazo y obtener los volúmenes fraccionales de la pierna (VFP) y del brazo (VFB) seguimos la metodología de Lee<sup>228</sup>. Este método procura que las imágenes estén ajustadas en profundidad y magnificación para que el volumen de interés ocupe las dos terceras partes de la pantalla. El sistema de ganancia está ajustado para optimizar la relación entre la señal y los artefactos. Las imágenes en tres dimensiones (3D) son captadas en el modo multiplanar, en el cual obtenemos de una inicial imagen de la extremidad sus planos ortogonales. Así al obtener el plano estándar de medición del fémur de forma automática obtenemos el corte axial y el coronal de la extremidad. Los márgenes del tejido blando eran mejorados utilizando un filtro de color sopia con ajustes adicionales en las gamas de brillo y contraste. Seguidamente se procede al marcaje de los dos extremos de la diáfisis ósea y de forma automática el ordenador selecciona la parte media de la diáfisis y la subdivide en 5 porciones equidistantes, que obtenemos como 5 áreas a reseguir en el



plano axial. Se resiguen de forma manual y al final del proceso el software calcula automáticamente el volumen fraccional de la extremidad (figura 2 y 3).

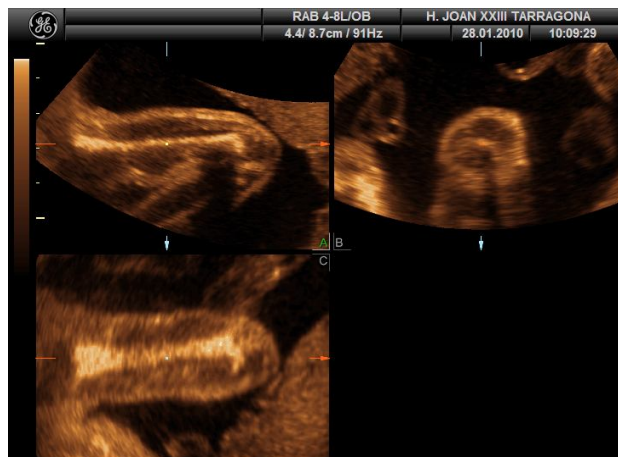


Figura 2. Las imágenes en 3D son captadas en el modo multiplanar, en el cual obtenemos de una inicial imagen de la extremidad sus planos ortogonales. La imagen debe ser magnífica ocupando al menos 2/3 de pantalla. La visualización de los márgenes se mejora al usar el filtro de color (sipia) con adicionales ajustes en la gama de contraste y brillo.

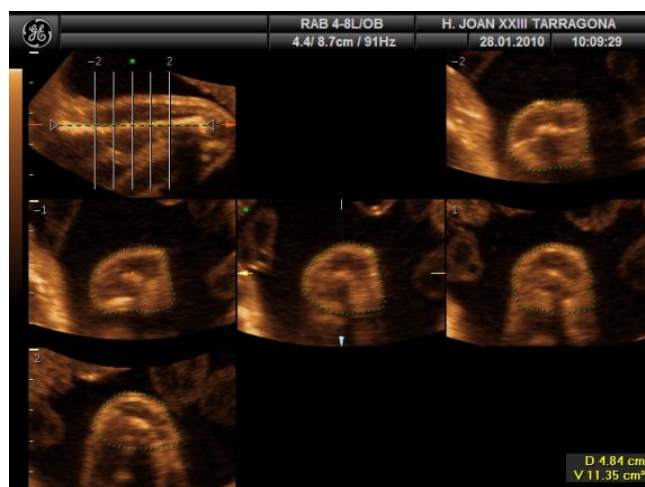


Figura 3. Disposición de dos cursores electrónicos en los extremos de la diáfisis ósea, el software define volúmenes parciales del 50% de la longitud de la diáfisis ósea. Cada uno de los 5 cortes equidistantes se traduce en una imagen en corte axial del hueso que serán trazadas manualmente y el volumen fraccional se calcula automáticamente por el programa.

También se realizaron mediciones del tejido celular subcutáneo de la extremidad superior e inferior, con las mismas imágenes volumétricas, realizando una medición lineal

en la parte media de la diáfisis femoral y humeral, con una imagen magnificada, según técnica de Santolaya-Forgas <sup>79</sup>.

Y se midió el grosor de la parte anterior del abdomen a nivel de la circunferencia abdominal, también adquirida como un volumen, entre las dos líneas medias axilares, según la técnica descrita por Petrikovsky <sup>67</sup>.

### 3.3. Antropometría Neonatal

La evaluación de la antropometría neonatal para estimar la composición corporal neonatal se realizó en 171 neonatos (100 hijos de madre con TNG y 71 del grupo DMG). Esta evaluación se realizó en las 48 h siguientes al nacimiento. Se recogió la longitud cráneo-rabadilla y la longitud total mediante un estadiómetro de precisión 0,1 cm (SECA 232) y 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 (50cm largo, precisión de 1mm, por encargo a Chasmors Ltd ©. London) (Figura 4). El perímetro cefálico, torácico, abdominal, de la pierna (Figura 5), de la pantorrilla y del brazo se midieron con una cinta métrica inextensible reutilizable con una precisión de 0,1cm (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 olécranon. 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° <sup>229</sup>.



Figura 4. La longitud talón rodilla se midió mediante un estadiómetro de Holtain modificado



Figura 5. La circunferencia del muslo se realizó en el punto medio, entre el trocánter mayor y el borde patelar con la pierna flexionada



Figura 6. El pliegue tricípital se midió sobre en tríceps, a nivel medio posterior del brazo entre el acromion y el olécranon

Los pliegues subcutáneos se midieron mediante un plicómetro de Holtain (Holtain LTD, Crymych, UK). El pliegue tricípital (Figura 6) se midió sobre el tríceps, a nivel medio posterior del brazo entre el acromion y el olécranon. El pliegue bicipital en la línea media anterior del brazo sobre el músculo bicipital. El subescapular fue medido a nivel del ángulo inferior de la escápula, con un ángulo de 45° a la vertical y el ilíaco a nivel de la

línea axilar media justo por encima de la cresta ilíaca. 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. Todas las mediciones se realizaron por triplicado, obteniendo el resultado final de la media de los valores <sup>113</sup>.

El porcentaje de masa grasa fue calculado mediante la fórmula validada por Catalano<sup>100</sup> en la que masa grasa neonatal =  $0,39055 \times (\text{peso al nacimiento}) + 0,0453 \times (\text{pliegue suprailiaco}) - 0,03237 \times (\text{longitud}) + 0,54657$ .

La cantidad de masa grasa y la masa libre de grasa fue calculada mediante la fórmula propuesta por Dauncey<sup>43</sup>. 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. De forma breve, este modelo asume que el tronco y las extremidades superiores e inferiores son cilindros cubiertos por una capa de grasa. El volumen de la capa subcutánea de grasa que recubre cada cilindro es estimado por la multiplicación de la longitud x circunferencia x la capa de grasa estimada por la medida de los pliegues (subescapular y tricípital). La grasa corporal total es estimada por sumar los volúmenes de grasa que recubren cada uno de los cilindros y multiplicarlos por 0,9 (densidad de la masa grasa en humanos). La masa libre de grasa se obtiene de sustraer la masa grasa del peso neonatal.

La suma de pliegues se obtiene de la suma de los 4 pliegues (subescapular, bicipital, tricípital y suprailiaco), y es un índice de adiposidad <sup>230</sup>.

El índice ponderal se calcula mediante el cociente entre peso (en kg)/Talla (en m)<sup>3</sup> x100 y también se considera un indicador de adiposidad fetal mejor que el peso.

La relación CTS (“*Central to Total Skinfold ratio*”) es un índice de distribución central de la grasa<sup>113</sup> que se obtiene mediante la fórmula: (Pliegue suprailíaco + Pliegue subescapular/suma de los 4 pliegues) x 100 .

### 3.4. Determinaciones de Laboratorio

Los niveles de glucosa, colesterol total, hdl-colesterol y triglicéridos eran determinados por un autoanalizador ADVIA 2400 (Siemens AG, Munich, Alemania), usando los métodos enzimáticos estándar. La 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). El índice HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) fue determinado siguiendo la siguiente fórmula= glucosa plasmática en ayunas (mmol/L) x insulina plasmática en ayunas ( $\mu\text{U/ml}$ )/22,5<sup>231</sup> .

Las determinaciones en suero materno y en sangre de cordón de adiponectina y los multímeros de adiponectina de alto peso molecular (HMW), de peso molecular medio (MMW) y de bajo peso molecular (LMW) fueron realizadas por el kit ELISA human (Multimeric Adiponectin ELISA Kit; Bühlmann, Schönenbuch, Switwerland). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo eran menores del 15% y la sensibilidad era de 0,08ng/ml. Calculamos las relaciones de los multímeros de la adiponectina con los niveles totales de adiponectina, tanto materna como fetal, obteniendo las siguientes variables;  $S_A = \text{HMW/adiponectina total}$ ;  $S_{MMW} = \text{MMW/adiponectina total}$  y  $S_{LMW} = \text{LMW/adiponectina total}$ ).

### 3.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL) para Windows. Realizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra para verificar la distribución de las variables cuantitativas. Las variables que presentaban una distribución normal son expresadas como media  $\pm$  desviación estándar (DE), sino son expresadas como medianas y rango intercuartil 25-75. Las variables categóricas son expresadas por valor numérico y porcentajes. Los análisis con test t de Student fueron utilizados para comparar el valor medio de variables continuas distribuidas normalmente entre grupos independientes, si se comparaban más de dos grupos se ha utilizado el test de ANOVA de un factor. Para variables no normales, se han utilizado los test de U-Mann Whitney para dos variables, y si son más de dos variables se ha utilizado el Kruskal-Wallis. Las diferencias entre variables nominales se han obtenido mediante el test de  $\chi^2$  test. El coeficiente de correlación de Spearman se ha usado para analizar correlaciones bivariadas entre niveles de adiponectina y parámetros clínicos y metabólicos. Para evaluar el efecto de estas variables en las relaciones observadas con la adiponectina materna y de cordón, se han realizado correlaciones parciales. El análisis de regresión múltiple se ha realizado para determinar que parámetros contribuían a fórmulas de diagnóstico de peso y porcentaje de grasa fetal. Finalmente, hemos utilizado curvas ROC para determinar el valor de predicción de estimación de peso de varias fórmulas y parámetros ecográficos.

El valor Z-score, representa el número de desviaciones estándar que un determinado valor de una variable está de la media, indica como de diferente es un valor específico de la media. Hemos realizado cambios tanto de los valores absolutos del peso al nacimiento en valores Z-score, utilizando los valores de referencia para nuestra población para semanas al parto y sexo <sup>232</sup>, y utilizando una desviación de -1,28 para determinar el percentil 10 y 1,28 para el percentil 90 <sup>233</sup>. Como también cambios de los valores de VFP,

VFB y circunferencia abdominal en valores Z-scores, utilizando sus valores de referencia medios por semanas de gestación y su desviación estándar <sup>228</sup>

Analizamos el cambio en los valores de la desviación estándar (SD) tanto del percentil de la circunferencia abdominal como del volumen fraccional de la pierna y del brazo. Definiendo ganancia como el incremento del valor de la desviación estándar de más de 0,67 entre dos ecografías, la disminución como la pérdida de más de 0,67 y la no modificación, como la ganancia o pérdida de menos de 0,67. Se realiza de dicha manera porque un cambio del valor de la desviación estándar de 0,67 representa la misma amplitud que tiene cada banda de las tablas de crecimiento entre el 2<sup>o</sup>-9<sup>o</sup> percentil, del 25 al 50 percentil y así en adelante <sup>234</sup>.

Un valor p de menos de 0,05 fue considerado significativo.

## D. RESULTADOS

### 1. Análisis Descriptivo

#### 1.1. Variables epidemiológicas

Nuestro grupo de estudio consta de 212 pacientes, 132 del grupo control y 80 del grupo DMG. La semana de gestación en el momento de inclusión fue  $27,47 \pm 1,42$  semanas(s), no observándose diferencias entre ambos grupos ( $27,47 \pm 1,40$  s en el grupo control y  $27,48 \pm 1,46$  s en el DMG). Tampoco se observaron diferencias entre el grupo control y el grupo DMG en la paridad, el IMC previo a la gestación, en el IMC en el momento de la inclusión, ni el IMC al final de la gestación, sin embargo el incremento de IMC durante la gestación fue superior en el grupo control (tabla 2)

Las pacientes con DMG presentaban con mayor frecuencia antecedentes de DMG en una gestación previa (17,3% vs. 3%;  $p < 0,001$ ), pero no se observan diferencias en los antecedentes de gestaciones previas finalizadas por cesárea, macrosomía previa ni en historia familiar de DMG. La frecuencia de colestasis durante la gestación fue mayor en el grupo con DMG, aunque la prevalencia fue muy baja (3,8%). No se observaron diferencias en relación a patología materna previa (tabla 2).

Tabla 2. Datos epidemiológicos, clínicos y antropométricos de la población estudiada.

	Controles (n=132)	Diabetes gestacional (n=80)	P
Primíparas n (%)	64 (48,5)	33 (40,7)	NS
Edad	$31,30 \pm 4,86$	$31,90 \pm 5,15$	NS
Edad $\geq 35^a$ n (%)	35 (26,5)	21 (25,9)	NS
Hª familiar DMG n (%)	61 (46,2)	43 (53,1)	NS
Antecedentes personales de DMG (%)	4 (3%)	14 (17,3%)	<0,001
HOMA-IR	$1,49 (1,12 - 2,74)$	$2,07 (1,42 - 3,47)$	0,01
Peso pregestacional (kg)	$65,92 \pm 14,96$	$66,51 \pm 12,69$	NS
IMC pregestacional ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24,83 \pm 5,12$	$25,49 \pm 4,94$	NS
IMC $\geq 25$ $\text{kg}/\text{m}^2$ (%)	51 (38,6)	37 (45,7)	NS
IMC Reclutamiento ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$27,67 \pm 4,78$	$28,37 \pm 4,76$	NS
IMC final	$29,61 \pm 4,83$	$29,20 \pm 4,61$	NS
InclIMC Total ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$4,77 \pm 2,05$	$3,71 \pm 2,06$	<0,001
Consumo Tabaco n (%)	21 (15,9)	15 (18,5)	NS

Datos expresados en medias  $\pm$  SD ;  $p < 0,05$  significativo.



Hemos analizado las diferentes variables epidemiológicas entre las pacientes con DMG que requirieron tratamiento suplementario con insulina respecto a las que no lo precisaron. No observándose diferencias en edad, grupo de mayores de 35 años, primiparidad, semanas gestación al parto, IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ni antecedentes personales de DMG previa. Pero si que se observaron un mayor porcentaje de historia familiar de DMG en el grupo con tratamiento insulínico. Así como también mayor HOMA-IR, mayor peso e IMC pregestacional, en el momento de inicio del estudio y al final de la gestación, en el grupo que requirió tratamiento insulínico respecto al que no lo precisó. No presentando diferencias en los incrementos de IMC (tabla 3).

Tabla 3. Datos epidemiológicos, clínicos y antropométricos de la población diabética según necesidades de tratamiento insulínico.

	No Insulina (n=66)	Tratamiento Insulínico (n=31)	P
Semanas gestación al parto	39,19 $\pm$ 1,42	39,03 $\pm$ 1,30	NS
Primíparas n (%)	32 (48,5)	13 (41,9)	NS
Edad	31,53 $\pm$ 4,71	32,22 $\pm$ 4,86	NS
Edad $\geq 35^a$ n (%)	16 (66,7)	8 (33,3)	NS
H <sup>a</sup> familiar DMG n (%)	32 (59,3)	22(40,7)	0,038
Antecedentes personales de DMG (%)	7 (50)	7 (50)	NS
IMC $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (%)	28 (63,6)	16 (36,4)	NS
HOMA-IR	1,69 (1,09 - 2,81)	2,89 (1,77 - 4,00)	0,001
Peso pregestacional (kg)	71,72 $\pm$ 10,08	79,35 $\pm$ 13,91	0,003
Incremento peso (kg)	11,11 $\pm$ 6,68	9,92 $\pm$ 4,68	NS
IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	24,63 $\pm$ 4,01	27,13 $\pm$ 5,64	0,014
IMC primera visita (kg/m <sup>2</sup> )	27,27 $\pm$ 3,97	30,23 $\pm$ 5,26	0,003
IMC final (kg/m <sup>2</sup> )	28,67 $\pm$ 4,08	31,00 $\pm$ 4,81	0,015
InclIMC PV (kg/m <sup>2</sup> )	2,63 $\pm$ 1,93	3,09 $\pm$ 1,59	NS
InclIMC Total (kg/m <sup>2</sup> )	4,03 $\pm$ 2,44	3,86 $\pm$ 1,96	NS

Datos expresados en medias  $\pm$  SD. n (%) , valor (porcentaje). IMC, índice de masa corporal; InclIMCPV, incremento de índice de masa corporal hasta primera visita; InclIMCTotal, incremento de índice de masa corporal total

## 1.2. Parámetros ecográficos

Los resultados de los estudios ecográficos vienen resumidos en las tablas 3 y 4. No se han observado diferencias entre el grupo control y el grupo DMG en ninguna de las variables ecográficas analizadas en ninguna de las dos ecografías.

Tabla 4. Percentiles de Parámetros ecográficos en el momento de la inclusión.

	Controles (132)	Diabetes gestacional (80)	Valor P
Pc Crecimiento	45,20 (29 - 64,90)	53,25 (28,42 - 66,67)	NS
Pc DBP	64 (40,70 - 87,60)	75,05 (47,57 - 88,05)	NS
Pc CC	22,80 (10 - 48,10)	34,95 (11,90 - 61,47)	NS
Pc CA	43,20 (26,90 - 62,90)	46,90 (25,32 - 73,77)	NS
Pc Long femoral	35,40 (18,10 - 52,70)	36,30 (20,72 - 54,82)	NS
ILA	14,95 (12,59 - 16,88)	15,60 (12,55 - 17,39)	NS

Datos expresados en medianas (intercuartiles) Pc Crecimiento: Percentil de crecimiento estimado. Pc DBP: percentil de Diámetro Biparietal, Pc CC: Percentil de Circunferencia Craneal. Pc CA: percentil de circunferencia abdominal. Pc Long Femoral: Percentil de longitud del fémur, ILA: Liquido amniótico.

Tabla 5. Percentiles de parámetros ecográficos a las 34-36 semanas.

	Controles (128)	Diabetes gestacional (80)	Valor P
Pc Crecimiento	46,95 (27,27 - 66,27)	46 (28,47 - 66,65)	NS
Pc DBP	65,50 (39,47 - 86,20)	66,90 (45,27 - 87,07)	NS
Pc CC	23,60 (5,82 - 47,30)	18,50 (7,10 - 43,57)	NS
Pc CA	50,25 (26,45 - 80,65)	52,45 (25,40 - 74,42)	NS
Pc Long femoral	32,05 (14,57 - 50,77)	31,45 (15,67 - 55,17)	NS
ILA	14,11 (11,98 - 16,86)	13,39 (11,61 - 16,38)	NS

Datos expresados medianas (intercuartiles) Pc Crecimiento: Percentil de crecimiento estimado. Pc DBP: percentil de Diámetro Biparietal, Pc CC: Percentil de Circunferencia Craneal. Pc CA: percentil de circunferencia abdominal. Pc Long Femoral: Percentil de longitud del fémur, ILA: Liquido amniótico.

A un subgrupo de pacientes de 175 pacientes, 104 controles y 71 con DMG se les realizaron también una valoración ecográfica en 3D para valoración de la adiposidad fetal en extremidades y en abdomen. Tampoco se observaron diferencias significativas ni en la ecografía inicial ni en la de seguimiento. Los resultados vienen resumidos en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Valores de parámetros ecográficos de adiposidad en el momento de la inclusión.

	Controles (104)	Diabetes gestacional (71)	Valor P
Vol Fraccional Pierna (mL)	24,02 ± 4,64	24,62 ± 5,68	NS
TSC/Long femoral (mm)	0,06 ± 0,02	0,06 ± 0,01	NS
TCS fémur (mm)	0,34 ± 0,08	0,35 ± 0,07	NS
Vol Fraccional Brazo (mL)	11,42 ± 2,47	11,38 ± 2,66	NS
TSC/Long humeral (mm)	0,07 ± 0,02	0,07 ± 0,02	NS
TCS humero (mm)	0,36 ± 0,09	0,37 ± 0,08	NS
TSC abdomen (mm)	0,44 ± 0,06	0,42 ± 0,07	NS

Datos se expresan como medias ± SD. Vol Fraccional Pierna: Volumen fraccional de la pierna. TSC/Long femoral: Tejido Celular subcutáneo en fémur/Longitud femoral, TSC fémur: Tejido Celular subcutáneo de fémur, Vol Fraccional Brazo: Volumen Fraccional Brazo; TSC/Long humeral: Tejido celular subcutáneo en húmero/Longitud humeral. TSC húmero: Tejido celular subcutáneo húmero; TSC abdomen: Tejido celular subcutáneo abdomen.

Tabla 7. Valores de parámetros ecográficos de adiposidad a las 34-36 s

	Controles (104)	Diabetes gestacional (71)	Valor P
Vol Fraccional Pierna (mL)	51,01 ± 8,60	50,04 ± 9,45	NS
TSC/Long femoral (mm)	0,07 ± 0,20	0,08 ± 0,020	NS
TCS fémur (mm)	0,47 ± 0,11	0,52 ± 0,14	NS
Vol Fraccional Brazo (mL)	23,25 ± 3,91	21,80 ± 6,01	NS
TSC/Long humeral (mm)	0,08 ± 0,02	0,08 ± 0,02	NS
TCS humero (mm)	0,49 ± 0,12	0,49 ± 0,12	NS
TSC abdomen (mm)	0,56 ± 0,08	0,55 ± 0,09	NS

Datos se expresan como medias ± SD. Vol Fraccional Pierna: Volumen fraccional de la pierna. TSC/Long femoral: Tejido Celular subcutáneo en fémur/Longitud femoral, TSC fémur: Tejido Celular subcutáneo de fémur, Vol Fraccional Brazo: Volumen Fraccional Brazo; TSC/Long humeral: Tejido celular subcutáneo en húmero/Longitud humeral. TSC húmero: Tejido celular subcutáneo húmero; TSC abdomen: Tejido celular subcutáneo abdomen.

### 1.3. Parámetros analíticos

#### - Maternos

Los niveles de glucosa en todos los puntos de la TTOG, los niveles de triglicéridos, insulina, péptido C y el valor del HOMA-IR en el momento de inclusión en el estudio fueron superiores en el grupo DMG que en el grupo control. No se hallaron diferencias en los niveles de colesterol total y colesterol HDL entre los dos grupos (tabla 8).

Tabla 8. Parámetros analíticos maternos en el momento de la inclusión.

	Controles (132)	Diabetes gestacional (80)	Valor P
Glucosa basal (mg/dl)	80,59 ± 7,18	86,03 ± 11,82	<0,001
Glucosa 60' (mg/dl)	154,24 ± 23,49	210,99 ± 31,33	<0,001
Glucosa 120' (mg/dl)	120,20 ± 21,57	180,77 ± 26,10	<0,001
Glucosa 180' (mg/dl)	95,38 ± 26,71	132,31 ± 32,96	<0,001
Insulina (mUI/L)	7,75 (5,83 - 13,29)	9,94 (7 - 14,98)	0,029
Péptido C (ng/mL)	1,28 (0,97 - 1,86)	1,56 (1,11 - 2,20)	0,011
HOMA-IR	1,50 (1,12 - 2,79)	2,08 (1,42 - 3,47)	0,010
Colesterol Total (mg/dl)	258,03 ± 42,90	253,46 ± 42,23	NS
Colesterol HD L(mg/dl)	73,85 ± 12,53	71,21 ± 13,23	NS
Triglicéridos (mg/dl)	175,93 ± 55,31	193,39 ± 64,06	0,038

Datos se expresan como medias ± SD y medianas (cuartiles).

En la evaluación metabólica realizada coincidiendo con la analítica del tercer trimestre únicamente se observaron diferencias en la glucosa basal que fue significativamente superior en el grupo DMG, mientras que en el resto de valores insulina, HOMA-IR, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos fueron similares en ambos grupos. Hay que

señalar que en el grupo con DMG no se incluyeron los resultados del valor de insulina de aquellas pacientes que ya habían iniciado tratamiento insulínico (tabla 9).

Tabla 9. Parámetros analíticos maternos en tercer trimestre.

	Controles	Diabetes gestacional	Valor P
Glucosa basal (mg/dl)	77,45 ± 8,60	81,73 ± 9,96	0,008
Insulina (mUI/L)	11,52 ± 5,69	13,10 ± 7,58	NS
HOMA-IR	1,81 (1,51 - 2,47)	2,37 (1,46 - 3,24)	NS
Colesterol Total (mg/dl)	268,82 ± 45,19	256,90 ± 49,23	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	71,87 ± 11,58	69,37 ± 12,80	NS
Triglicéridos (mg/dl)	219,69 ± 70,63	213,51 ± 76,34	NS

Datos se expresan como medias ± SD y medianas (cuartiles).

#### - Sangre de cordón

Los niveles de insulina en sangre del cordón fueron mayores en el grupo DMG que en el control [5,23 (3,20-11,08) mUI/L vs. 4,35 (2,48-7,10) mUI/L] (p=0,027). Mientras que no se observaron diferencias en los niveles de péptido C siendo de 0,71 (0,53-0,94) mUI/L en el grupo control, y de 0,69 (0,48-0,99) mUI/L en el grupo DMG.

#### 1.4. Parto

La semana de finalización de la gestación en todo el grupo fue de 39,22 ± 1,54 s, sin que se objetivaran diferencias en los dos grupos. De los partos, el 62,1 % se iniciaron de forma espontánea, el 30,1% mediante una inducción y en el 7,8% se realizó una cesárea anteparto. El porcentaje de cesáreas anteparto fue superior en el grupo de pacientes con DMG (14,7%) frente al grupo control (3,8%) (p=0,005). No se observan diferencias entre los motivos de indicación de las cesáreas anteparto. Un 64,3 % fueron debidas a presentación anómala fetal y a placenta previa (tabla 10).

Tabla 10. Descripción de inicios de parto y vías finalización

	Controles (132)	Diabetes Gestacional (80)	Valor P
Semana Finalización (s)	39,36 ± 1,57	38,97 ± 1,43	NS
Espontáneo n (%)	86 (65,6)	42 (52,5)	NS
Inducido n (%)	40 (30,5)	22 (27,5)	NS
Cesárea anteparto n (%)	5 (3,8)	11 (13,7)	0,005
Finalización cesárea n (%)	33 (25,2)	26 (32,5)	NS
Cesárea previa n(%)	9 (6,9)	9 (11)	NS

Datos se expresan como medias ± SD.

La tasa de cesáreas fue mayor en los partos inducidos que en los de inicio espontáneo (30,2% vs 16,5%;  $p=0,030$ ) y la finalización por cesárea fue superior en el grupo de primíparas que en el de multíparas (34,4% vs 21,2%;  $p=0,034$ ).

### 1.5. Evaluación neonatal

El peso al nacimiento de los neonatos fue de  $3271,48 \pm 484,10$  gr, sin que se observaran diferencias entre los hijos de madre controles que DMG, tampoco se observaron diferencias en la talla, IP neonatal ni en el peso de la placenta. La distribución por sexos entre ambos grupos fue similar (tabla 11).

Tabla 11. Datos epidemiológicos, clínicos y antropométricos neonatales

	Controles (132)	Diabetes Gestacional (80)	Valor P
Peso (gr)	$3281,73 \pm 488,25$	$3251,42 \pm 477,58$	NS
Talla (cm)	$49,44 \pm 2,00$	$49,33 \pm 1,88$	NS
IP neonatal ( $\text{kg}/\text{m}^3$ )	$2,70 \pm 0,23$	$2,69 \pm 0,24$	NS
Peso placenta (gr)	$613,31 \pm 141,65$	$624,22 \pm 140,43$	NS
Prematuridad n (%)	7 (5,3)	3 (3,7)	NS
GCP n (%)	13 (9,8)	2 (2,5)	0,038
Niños n (%)	63 (47,73)	43 (51,25)	NS
Niñas n (%)	69 (52,27)	39 (48,75)	NS

Datos se expresan como medias  $\pm$  SD.

El 88,3% de las gestaciones se finalizaron a término, con un 4,7 % de pretérminos leves (entre 34-36 semanas de gestación) y un 7 % de gestaciones de curso prolongado (GCP). No se observan diferencias entre grupos en cuanto a las gestaciones a término y pretérmino, pero en el grupo control hubo un mayor porcentaje de GCP con respecto al DMG (9,8% vs. 2,5%;  $p=0,038$ ). No se observaron diferencias entre sexos en cuanto a la prematuridad y GCP.

El Apgar al nacimiento fue similar en los dos grupos siendo el Apgar al minuto de mediana 9 (rango 7-10) y a los 10 minutos de 10 (9-10). El ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivo neonatales sólo se produjo en un caso del grupo control por distrés respiratorio. Y en la zona de intermedios ingresaron 4 neonatos del grupo control (2 por distrés respiratorio, uno por sospecha de sufrimiento fetal y otro por corioamnionitis),

mientras que fueron 5 del grupo DMG (2 por prematuridad, dos por bajo peso y otro por hipoglucemias).

Nuestra población de neonatos se ha clasificado 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) (tabla 12).

Tabla 12. Clasificación neonatal según percentil de nacimiento.

	PEG	AEG	GEG	Total
Controles n (%)	15 (11,4)	99 (75)	18 (13,6)	132
Diabéticas n (%)	9 (11,1)	60 (75,3)	11 (13,6)	80
	24 (11,3%)	159 (75,1%)	29 (13,6%)	212

PEG, pequeño para edad gestacional; AEG; adecuado para edad gestacional; GEG, grande para edad gestacional

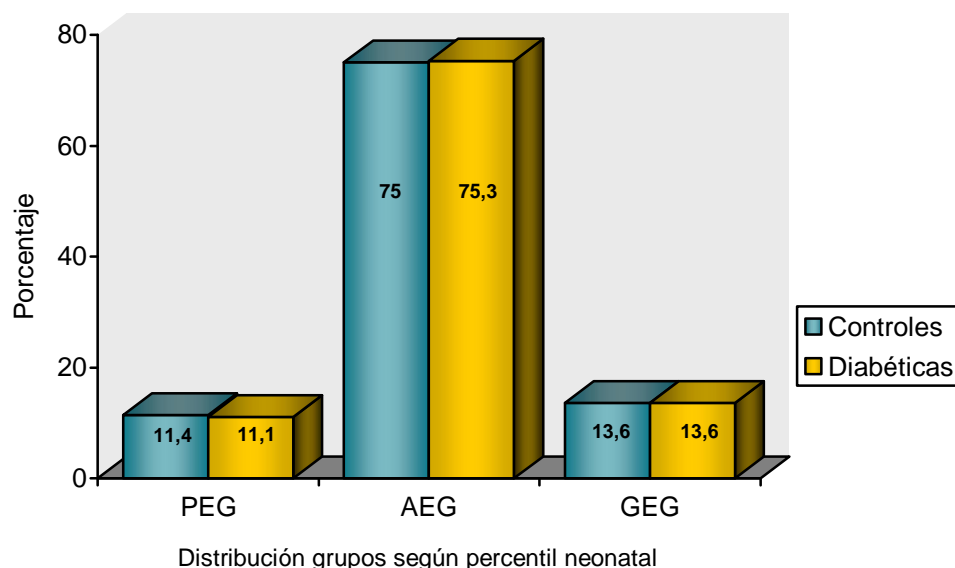


Gráfico 1. Clasificación por grupos según percentil de crecimiento

## 1.6. Antropometría neonatal

Se realizaron medidas antropométricas fetales en un subgrupo de 100 controles y 71 diabéticas, no obteniéndose diferencias entre grupos en cuanto a índice ponderal (IP) con un valor medio de  $2,69 \pm 0,23 \text{ Kg/m}^3$ , y de talla fetal de  $49,39 \pm 1,95 \text{ cm}$ .

Los suma de pliegues subcutáneos y el pliegue bicipital fueron superiores en el grupo control que en el grupo DMG ( $15,67 \pm 2,76$  vs  $14,78 \pm 2,60 \text{ mm}$ ;  $p= 0,037$  y  $3,65 \pm 0,72$  vs  $3,32 \pm 0,55 \text{ mm}$ ;  $p= 0,002$ , respectivamente). No se observaron diferencias en el resto de los pliegues (tabla 13).

Tabla 13. Valores medios de los pliegues subcutáneos en el neonato distribuidos por grupos

	Controles (100)	Diabetes Gestacional (71)	Valor P
Pliegue Subescapular	$4,25 \pm 0,90$	$4,07 \pm 0,95$	NS
Pliegue Tricipital	$4,21 \pm 0,82$	$4,03 \pm 0,72$	NS
Pliegue Bicipital	$3,65 \pm 0,72$	$3,32 \pm 0,55$	0,002
Pliegue Suprailiaco	$3,55 \pm 0,69$	$3,35 \pm 0,71$	NS
Suma de Pliegues	$15,67 \pm 2,76$	$14,78 \pm 2,60$	0,037

Datos expresados como medias  $\pm$  SD.

No observamos diferencias en el porcentaje de grasa corporal ni en la cantidad de grasa total entre los hijos de madre con DMG y los de madre controles. Tampoco se observaron diferencias en la relación  $\text{CTS}^{113}$ , un indicador de distribución central de la grasa (tabla14).

Tabla14. Distribución de grasa por localizaciones según grupos

	Controles (100)	Diabetes Gestacional (71)	Valor P
Grasa Tronco	$170,42 \pm 77,04$	$155,64 \pm 80,23$	NS
Grasa EEES	$44,92 \pm 20,74$	$40 \pm 17,95$	NS
Grasa EEII	$48,77 \pm 21,90$	$43,21 \pm 18,42$	NS
Grasa Total	$322,18 \pm 137,16$	$289,86 \pm 130,54$	NS
Masa libre de grasa	$2798,37 \pm 379,30$	$2769,07 \pm 356,71$	NS
%MG	$9,95 \pm 3,90$	$9,42 \pm 3,52$	NS
CTS (%)	$30,60 \pm 2,48$	$30,75 \pm 2,53$	NS

Datos expresados como medias  $\pm$  SD . %MG, porcentaje de masa. CTS, distribución centralizada adiposidad.

Dado que no existían diferencias en el grado de adiposidad en función de la diabetes, analizamos en todo el grupo si la distribución de la grasa era distinta en función de si los

neonatos tenían o no un peso adecuado para la edad gestacional. Observamos que el CTS se incrementaba de forma progresiva con el percentil de crecimiento, siendo mayor en los GEG, seguidos de los AEG y por último de los PEG (  $32 \pm 3,09\%$  vs  $30,70 \pm 2,33\%$  vs  $29,20 \pm 2,08 \%$ ); ( $p < 0,001$ ) ( respectivamente) . Siendo significativas las diferencias tanto entre los PEG y los AEG ( $p = 0,034$ ), como entre los PEG y los GEG( $p = 0,001$ ).

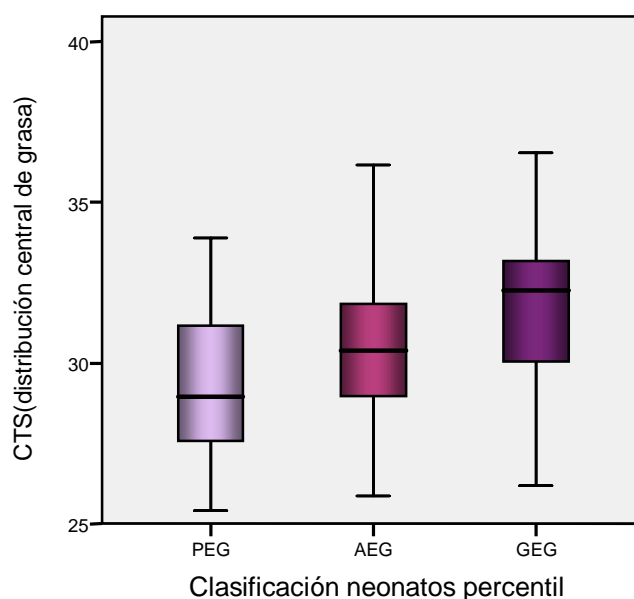


Gráfico 2. Distribución centralizada de la grasa por percentiles neonatales

Se estudió también si existían diferencias en el índice CTS por sexos, y se observó que tanto en el grupo DMG como en el grupo control, las niñas presentaban un índice CTS superior a los niños, siendo en el grupo control ( $29,79 \pm 2,19$  en niños vs  $31,30 \pm 2,52$  en niñas) ( $p = 0,002$ ) y en el grupo DMG ( $30,02 \pm 2,43$  en niños vs  $31,55 \pm 2,43$  en niñas) ( $p = 0,010$ ) respectivamente.

Del resto de mediciones fetales tampoco se han observado diferencias entre los grupos.



Tabla15. Valoraciones antropométricas neonatales.

	Controles (100)	Diabetes Gestacional (71)	Valor P
Perímetro Craneal (mm)	34,44 ± 1,38	34,44 ± 1,33	NS
Perímetro Toracico (mm)	33,16 ± 1,90	32,93 ± 1,87	NS
Perímetro Cintura (mm)	32,11 ± 2,14	31,83 ± 2,11	NS
Perímetro brazo (mm)	10,80 ± 1.10	10,68 ± 0,94	NS
Perímetro pierna (mm)	15,45 ± 1,56	15,03 ± 1,64	NS
Perímetro pantorrilla (mm)	11,33 ± 1,02	11,26 ± 1,19	NS
Longitud brazo (mm)	10,22 ± 0,94	10,05 ± 0,97	NS
Longitud antebrazo (mm)	7,98 ± 0,67	7,93 ± 1,30	NS
Longitud talón-rodilla (mm)	12,47 ± 0,82	12,55 ± 0,52	NS
Longitud tronco (mm)	33,45 ± 2,31	33,27 ± 1,37	NS

Datos expresados como medias ± SD.

### 1.7. Determinaciones Adiponectina materna

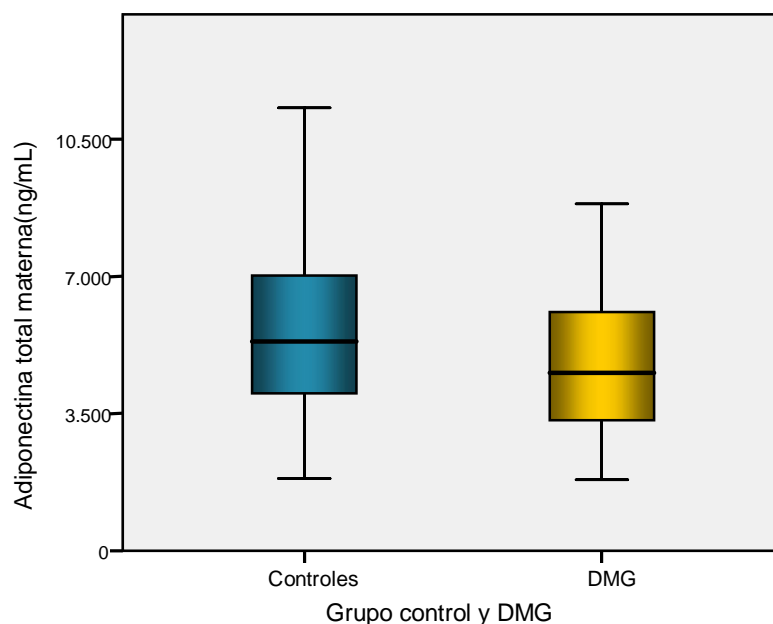
Los niveles de adiponectina total materna (AdipoTmat) y adiponectina HMWm fueron significativamente superiores en el grupo control que en las pacientes con DMG ( $p < 0.01$ , para ambas). No se observaron diferencias en los niveles de las otras dos formas multiméricas. Tampoco se observaron diferencias en los valores de los cocientes  $S_{Am}$ ,  $S_{MMWm}$  y  $S_{LMWm}$  (Tabla 16).

En nuestra población estudiada la forma multimérica dominante ha sido la HMWm con un porcentaje del 55%, seguida de la forma LMW con un 23% y de la forma MMWm con un 22%.

Tabla 16 Valores de las concentraciones de adiponectina total, de los multímeros de adiponectina y de los cocientes entre los distintos multímeros y la adiponectina total en sangre materna en pacientes con DMG y controles.

	Controles (132)	Diabetes Gestacional (80)	Valor P
AdipoTmat(ng/ml)	5784,20 ± 2373,52	4874,15 ± 2107,70	0,005
HMWm (ng/ml)	3264,84 ± 1716,17	2660,30 ± 1419,99	0,008
MMWm (ng/ml)	1238,45 ± 558,53	1112,30 ± 529,68	NS
LMWm (ng/ml)	1298,05 ± 820,08	1155,36 ± 740,17	NS
$S_{Am}$	0,54 ± 0,11	0,53 ± 0,10	NS
$S_{MMWm}$	0,23 ± 0,90	0,24 ± 0,10	NS
$S_{LMWm}$	0,22 ± 0,10	0,23 ± 0,11	NS

Datos se expresan como medias ± SD. NS  $p > 0,05$ . AdipoTmat; adiponectina total materna; HMWm: adiponectina de alto peso molecular materna; MMWm: adiponectina de peso molecular medio materna; LMWm, adiponectina de bajo peso molecular materna;  $S_{Am}$ : cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna;  $S_{MMWm}$ : cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna;  $S_{LMWm}$ : cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina total materna.



Grafica3.Diferencias concentraciones adiponectina entre grupo control y DMG

### 1.8. Determinaciones Adiponectina de sangre de cordón.

En sangre de cordón la forma mayoritaria de adiponectina es la molécula de alto peso molecular (HMWc) (70%), seguida por la de medio peso molecular (MMWc) (17%) y la de bajo peso molecular (LMWc) (13%). En relación a los niveles de adiponectina de cordón entre hijos de madre con DMG e hijos de madre control no se observaron diferencias ni en las concentraciones de adiponectina total ni en los niveles de sus formas multiméricas. Tampoco fueron diferentes los cocientes de estas formas multiméricas con respecto a la adiponectina total. (Tabla 17)

Tabla 17. Valores de la concentraciones de adiponectina total, de los multímeros de adiponectina y de los cocientes entre los distintos multímeros y la adiponectina total en sangre de cordón de hijos de madre con DMG y control.

	Controles (132)	Diabetes Gestacional (80)	Valor P
AdipoTcordón(ng/ml)	17607,56 ± 6322,96	16908,20 ± 6634,39	NS
HMWc (ng/ml)	12522,06 ± 5049,26	12001,50 ± 5286,05	NS
MMWc (ng/ml)	3278,98 ± 1753,61	3049,84 ± 1754,87	NS
LMWc (ng/ml)	2403,99 ± 1706,66	2384,52 ± 1938,19	NS
S <sub>Ac</sub>	0,70 ± 0,11	0,70 ± 0,10	NS
S <sub>MMWc</sub>	0,19 ± 0,10	0,19 ± 0,09	NS
S <sub>LMWc</sub>	0,13 ± 0,07	0,13 ± 0,08	NS

Datos expresados como medias ± SD. NS p≥0,05. AdipoTcordón, adiponectina total cordón HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular medio en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón. S<sub>Ac</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>MMWc</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>LMWc</sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

## 2. Análisis Bivariado

### 2.1. Correlaciones adiponectina materna- Parámetros maternos

#### 2.1.a. Parámetros analíticos maternos

##### ◇ Perfil lipídico

##### - Estudio Basal ó inicial.

Las concentraciones de adiponectina total, la LMWm y la S<sub>Am</sub> se correlacionaron positivamente con el colesterol HDL (r: 0,36, p<0,001; r: 0,17, p= 0,014; r: 0,20, p= 0,005, respectivamente) y de forma negativa con los niveles de triglicéridos (TG) (r: -0,44, p<0,001; r:-0,35, p<0,001 y r: -0,18, p= 0,006; respectivamente).

La forma HMWm se correlacionó positivamente con el colesterol total y con el colesterol HDL (r: 0,14; p=0,032 y r: 0,35, p< 0,001; respectivamente) y de forma negativa también con los niveles de TG (r:-0,40, p< 0,001), mientras que la forma multimérica MMWm únicamente se correlacionó con los niveles de colesterol HDL (r: 0,18, p= 0,012).

La relación S<sub>MMWm</sub> se correlacionó negativamente con los niveles de HDL colesterol (r: -0,17 p= 0,021) y positivamente con los niveles de TG (r: 0,29, p< 0,001), mientras que la S<sub>LMWm</sub>, no presentó ninguna correlación.

Para determinar si estas relaciones se veían condicionadas por el diagnóstico de DMG, el peso o el momento de extracción de la analítica, se realizaron las mismas correlaciones ajustando para grupo DMG, semana de gestación en el momento de la inclusión y al IMC pregestacional. Observamos que las relaciones entre adiponectina HMWm con colesterol total se perdían, pero persistían el resto de las asociaciones con colesterol HDL y Triglicéridos.(tabla18)

Tabla18. Correlaciones entre adiponectina materna, sus formas multiméricas y los cocientes de estas con respecto a adiponectina total con el perfil lipídico en el momento inclusión al estudio, ajustadas para grupo DMG, semanas en el momento de la extracción analítica y al IMC pregestacional.

	AdipoTmat	HMWm	MMWm	LMWm	S <sub>Am</sub>	S <sub>MMWm</sub>	S <sub>LMWm</sub>
Col Total (b)	-	-	-	-	-	-	-
Col-HDL (b)	0,31†	0,29†	0,16*	0,18*	0,21**	-	-
TG (b)	-0,42†	-0,39†	-	-0,32†	-0,22**	0,31†	-

\* p < 0,05 \*\* p <0,01 † p<0,001. Col Total (b), colesterol total basal; Col-HDL (b) , High density lipoproteína; TG(b), triglicéridos basales. AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna; MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; LMW:adiponectina de bajo peso molecular materna; S<sub>Am</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna; S<sub>MMWm</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna; S<sub>LMWm</sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina total materna

- Analítica tercer trimestre

Los niveles de adiponectina total y la HMWm se correlacionaron positivamente con el colesterol total (r: 0,27; p <0,001; r: 0,32; p<0,001; respectivamente), el colesterol HDL (r: 0,40; p<0,001 y r: 0,39; p<0,001; respectivamente) y de forma negativa con TG (r:-0,43; p<0,001;r:-0,38; p<0,001; respectivamente). La forma MMWm también se correlacionó positivamente con Col-HDL (r: 0,22; p=0,006) y la forma LMWm negativamente con los niveles de TG (r: -0,27; p=0,001).

La relación S<sub>Am</sub> se relacionó de forma directa con los niveles de colesterol total (r: 0,24; p=0,002) y Col-HDL (r: 0,21; p=0,010), mientras que S<sub>MMWm</sub> lo hizo con los niveles de TG(r: 0,21; p=0,010), y el cociente S<sub>LMWm</sub> se relacionó de forma inversa con el colesterol total (r: -0,17; p=0,039).

Al ajustar para grupo DMG, semana de extracción de la analítica e IMC pregestacional la relación negativa entre  $S_{LMWm}$  y colesterol total se perdió, y aparece una nueva correlación positiva entre HDL colesterol y LMWm, mientras que el resto de asociaciones permanecieron (tabla19).

Tabla19. Correlaciones entre adiponectina materna, sus formas multiméricas y los cocientes de estas con respecto a adiponectina total con el perfil lipídico en la analítica de tercer trimestre, ajustada para grupo DMG, semanas en el momento de la extracción analítica y al IMC pregestacional.

	AdipoTmat	HMWm	MMWm	LMWm	$S_{Am}$	$S_{MMWm}$	$S_{LMWm}$
Col Total (3T)	0,18*	0,20*	-	-	0,20*	-	-
Col-HDL (3T)	0,37†	0,35†	0,20*	0,20*	0,21*	-	-
TG (3T)	-0,39†	-0,37†	-	-0,26†	-	0,16*	-

\*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ . Col Total (3T), colesterol total tercer trimestre; Col-HDL (3T), colesterol high density lipoproteína tercer trimestre; TG (3T), triglicéridos en tercer trimestre. AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna; MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; LMW:adiponectina de bajo peso molecular materna;  $S_{Am}$ : cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna;  $S_{MMWm}$ : cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna;  $S_{LMWm}$ : cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina total materna

#### ◇ Perfil glucémico

##### - Correlaciones con Valores TTOG.

La concentración de adiponectina total en el momento de inclusión en el estudio, se correlacionaron con los niveles de glucosa en la TTOG a los 60' ( $r: -0,19$ ,  $p= 0,004$ ), a los 120' ( $r:-0,19$   $p= 0,006$ ) y a los 180' ( $r:-0,21$ ,  $p= 0,003$ ). Estas correlaciones se mantuvieron al ajustar para IMC materno pregestacional y semanas de gestación en el momento de la inclusión, pero se perdieron al ajustar para diagnóstico de DMG.

La forma multimérica de la adiponectina HMWm presentó una correlación negativa con los niveles de glucosa basal ( $r:-0,16$ ,  $p=0,022$ ), y a los 60' ( $r:-0,16$ ;  $p=0,018$ ), 120' ( $r:-0,18$ ;  $p=0,009$ ) y 180' ( $r:-0,16$ ;  $p=0,022$ ) tras la TTOG 100 g.. En este caso, la correlación de glucemia basal con HMWm se perdió al ajustar para IMC materno pregestacional y semanas de gestación y grupo DMG, pero el resto de asociaciones se mantuvieron. La forma LMWm de la adiponectina sólo se correlacionó con los niveles de glucosa a los 60'

( $r:-0,14$   $p=0,040$ ) y esta asociación se perdió al ajustar para IMC pregestacional y semana de extracción de la muestra. La forma MMWm no se relacionó con los niveles de glucosa en el estudio bivariado.

También analizamos si los niveles de glucosa se correlacionaban con alguno de los cocientes de los multímeros de adiponectina en relación a la adiponectina total. La relación  $S_A$  presentó una correlación negativa con los niveles de glucosa basal ( $r: -0,18$ ,  $p= 0,009$ ), pero esta asociación se perdió al ajustar para IMC y semana de gestación.

#### - Parámetros de Resistencia a la Insulina en la evaluación basal

Analizamos la relación bivariada entre adiponectina total, cada uno de los multímeros de adiponectina y sus respectivos cocientes con las concentraciones de insulina, péptido C y los valores de HOMA-IR. Para establecer la independencia de esta relación con el grado de obesidad y el momento de la gestación, realizamos correlaciones parciales ajustadas para IMC pregestacional y semana de gestación en el momento de la toma de la muestra.

Observamos una relación inversa entre los niveles de adiponectina total y la forma HMWm con las concentraciones de insulina ( $r: -0,34$ ,  $p< 0,001$  y  $r: -0,38$ ,  $p< 0,001$ , respectivamente), de péptido C ( $r: -0,32$ ,  $p< 0,001$  y  $r= -0,36$ ,  $p< 0,001$ , respectivamente) y con el valor del HOMA-IR ( $r= -0,33$ ,  $p< 0,001$  y  $r= -0,37$ ,  $p< 0,001$ , respectivamente). La forma MMWm no presentó ninguna relación con estos marcadores y la LMWm se correlacionó negativamente con la insulina ( $r: -0,14$ ;  $p=0,042$ ), y el péptido C ( $r:-0,14$ ;  $p=0,050$ ).

Cuando analizamos las relaciones observadas con los cocientes de los multímeros de adiponectina observamos que la relación  $S_{Am}$  se correlacionó negativamente con la insulina ( $r:-0,29$ ;  $p<0,001$ ), el péptido C ( $r:-0,27$ ;  $p<0,001$ ) y el HOMA ( $r:-0,29$ ;  $p<0,001$ ) y

la  $S_{MMWm}$  se correlacionó con los niveles de insulina ( $r: 0,26$  ;  $p<0,001$ ) , de péptido C ( $r:0,23$  ; $p=0,001$ ) y el valor de HOMA-IR. ( $r:0,25$  ;  $p<0,001$ ).

La mayor parte de estas asociaciones se perdieron al realizar las correlaciones parciales y sólo persistieron la asociación entre adiponectina total, la forma HMWm y  $S_{Am}$  con péptido C, la relación entre HOMA-IR y la HMWm y todas las asociaciones del cociente  $S_{MMWm}$ . (tabla20 )

Tabla20. Coeficientes de Correlación parcial entre adiponectina materna, sus multímeros y cada uno de los cocientes con los parámetros de Resistencia a la insulina evaluados en el momento de la inclusión y ajustados para semanas de extracción de la analítica y IMC pregestacional.

	AdipoTmat	HMWm	MMWm	LMWm	$S_{Am}$	$S_{MMWm}$	$S_{LMWm}$
Insulina	-	-	-	-	-	0,15*	-
Péptido C	-0,28†	-0,30†	-	-	-0,27†	0,17*	-
HOMA-IR	-	-0,14*	-	-	-	0,14*	-

\*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ . AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna:, MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; LMW:adiponectina de bajo peso molecular materna;  $S_{Am}$ : cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna;  $S_{MMWm}$ : cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna;  $S_{LMWm}$ : cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina total materna

#### - Parámetros de Resistencia a la Insulina en el tercer trimestre.

Los niveles de adiponectina total materna y de la forma HMWm se correlacionaron negativamente con los valores de glucosa ( $r:-0,27$ ;  $p=0,001$  y  $r:-0,26$ ;  $p=0,003$ ; respectivamente), con la insulina ( $r:-0,24$ ;  $p=0,007$  y  $r:-0,30$ ;  $p<0,001$ , respectivamente) y el HOMA-IR ( $r:-0,24$ ;  $p=0,005$  y  $r:-0,30$ ;  $p=0,001$ , respectivamente) en el tercer trimestre de gestación, pero las formas MMWm y LMWm no presentaron ninguna correlación. Excepto en el caso de la glucosa, las relaciones observadas fueron independientes del IMC pregestacional o del momento de obtención de la muestra, ya que persistieron tras ajustar para estas variables.

Los cocientes  $S_{Am}$  y  $S_{MMWm}$  se relacionaron con los niveles de insulina ( $r:-0,27$ ;  $p=0,002$  y  $r:0,24$ ;  $p=0,006$ , respectivamente) y el HOMA-IR ( $r:-0,24$ ;  $p=0,008$  y  $r:0,21$ ;  $p=0,019$ , respectivamente). Ambas correlaciones se mantienen tras ajustar para los parámetros

mencionados. Aunque en el estudio bivariado no se observó ninguna relación entre  $S_{LMWm}$  y los parámetros estudiados, tras ajustar para semana de extracción e IMC pregestacional aparece una correlación entre la  $S_{LMWm}$  y las concentraciones de insulina ( $r: 0,23; p=0,011$ ) y con el HOMA-IR ( $r:0,24; p=0,007$ ).

- Diferencias entre grupos de diabéticas.

Dentro del grupo de pacientes con DMG, 66 siguieron tratamiento dietético mientras 61 seguían tratamiento con insulina. Para determinar si el tratamiento con insulina era un elemento diferencial dentro del grupo con DMG analizamos las diferencias clínicas y analíticas entre los dos grupos.

En cuanto a los niveles de adiponectina los niveles de adiponectina total,  $HMWm$  y  $S_{Am}$  fueron más elevados en el grupo que siguió tratamiento dietético comparado con las que requirieron tratamiento insulínico. En cambio, la relación  $S_{MMWm}$  fue más elevada en aquellas que requirieron tratamiento insulínico (tabla21).

Estos grupos presentaban diferencias con valores más elevados en cuanto a HOMA-IR , IMC pregestacional, en el momento de la inclusión al estudio y IMC final, en el grupo que requirió tratamiento insulínico.

Tabla21 Niveles de adiponectina materna según necesidades insulina

	Tratamiento dietético (66)	Necesidad Insulina (31)	Valor P
AdipoTmat (ng/ml)	4981,45 (3724,98 - 6614,72)	3657,54 (2972,01 - 5244,74)	0,017
HMWm (ng/ml)	2830,63 (2109,15 - 3795,88)	1752,22 (1229,04 - 2676,39)	0,002
MMWm (ng/ml)	1238,57 (762,27 - 1628,17)	1106,21 (778,18 - 1258,89)	NS
LMWm (ng/ml)	1110,40 (707,84 - 1572,95)	878,13 (607,98 - 1356,88)	NS
$S_A$	0,56 (0,50 - 0,63)	0,46 (0,40 - 0,55)	0,002
$S_{MMWm}$	0,23 (0,17 - 0,29)	0,28 (0,21 - 0,32)	0,040
$S_{LMWm}$	0,23 (0,14 - 0,30)	0,26 (0,20 - 0,34)	NS

Datos son medianas (intercuartiles). AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna;, MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; LMW:adiponectiona de bajo peso molecular materna;  $S_{Am}$ : cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna;  $S_{MMWm}$ : cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna;  $S_{LMWm}$ : cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina total materna



### 2.1.b. Parámetros antropométricos maternos

#### - Obesidad materna pregestacional

Para analizar la influencia de la adiposidad materna con los distintos parámetros metabólicos y los niveles de adiponectina, se dividieron a las pacientes en 4 grupos en función de si eran DMG o controles y del IMC pregestacional previo ( $< a 25$  o  $\geq a 25$  kg/m<sup>2</sup>). Las concentraciones de adiponectina total y sus formas multiméricas se muestran en la tabla 22. En los diferentes cocientes no se han observado diferencias.

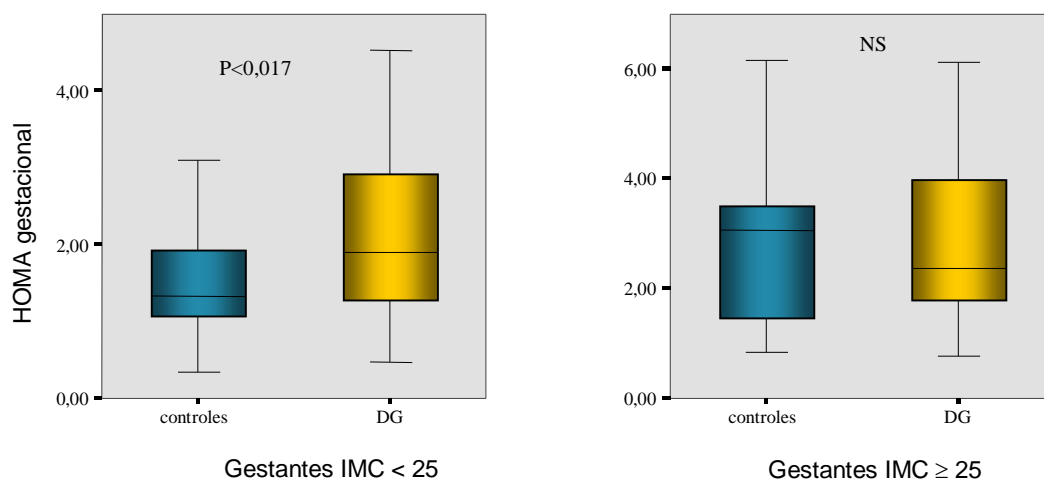
En el grupo de pacientes con un IMC  $\geq 25$  no se observaron diferencias entre los dos grupos, pero si las hubo entre las pacientes con peso normal. Las gestantes del grupo control tenían concentraciones de AdipoTmaterna, HMWm y MMWm significativamente superiores que las del grupo DMG.

Tabla22. Concentraciones plasmáticas de adiponectina materna en relación al IMC materno

	IMC<25			IMC≥ 25		
	Controles (80)	DMG (44)	p	Controles (51)	DMG (37)	p
AdipoTmat (ng/ml)	6069,57 ± 2409,80	4903,30 ± 2301,32	0,010	5330,96 ± 2264,36	4839,50 ± 1882,51	NS
HMWm (ng/ml)	3500,58 ± 1766,74	2652,72 ± 1494,97	0,008	2895,07 ± 1580,36	2669,33 ± 1345,79	NS
MMWm (ng/ml)	1265,17 ± 630,12	1052,42 ± 432,12	0,048	1196,54 ± 425,22	1183,52 ± 625,19	NS
LMWm (ng/ml)	1335,95 ± 854,22	1242,17 ± 825,06	NS	1239,35 ± 768,80	1048,73 ± 615,31	NS

Datos son medianas (intercuartiles). AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna, MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; LMW:adiponectiona de bajo peso molecular materna

El grado de resistencia a la insulina evaluado por el HOMA-IR también fue menor en las gestantes controles que en las DMG en el grupo de pacientes con normopeso [1,31 (1,05-1,93) vs 1,88 (1,26-2,91);  $p=0,007$ ], pero no se observaron diferencias entre los dos grupos en las gestantes con obesidad o sobrepeso pregestacional [3,04 (1,45-3,49) vs 2,34 (1,74-3,99);  $p= 0,901$ ] (Gráficos 4 y 5).



Gráficos 4 y 5 .Niveles de HOMA-IR en gestantes con DMG y controles en función de la presencia o no de sobrepeso y obesidad.

#### - Índice de masa corporal materno

Se han observado correlaciones negativas de la AdipoTmaterna, la forma HMWm y la  $S_{Am}$  con el IMC pregestacional, en la primera visita y al final de la gestación. Por otro parte, hemos encontrado correlaciones positivas entre los IMC maternos y la relación  $S_{MMWm}$ . No se observaron correlaciones con  $S_{LMWm}$ . El incremento de peso hasta la primera visita se relacionó de forma inversa con el  $S_{Am}$  ( $r: - 0,19$  ;  $p= 0,005$ ), y la MMWm se correlacionó de forma directa con el incremento de IMC total ( $r: 0,17$  ;  $p =0,010$ ).

Dichas correlaciones se mantuvieron cuando ajustamos para grupo DMG y semanas de extracción, apareciendo nuevas correlaciones que previamente estaban al límite. Los datos de estas correlaciones vienen reflejados en la tabla 23.

Tabla23. Correlaciones ajustadas para grupo dmg, semanas extracción analítica.

	AdipoTmat	HMWm	MMWm	S <sub>Am</sub>	S <sub>MMWm</sub>
IMCpregestacional	-0,19**	-0,20**	-	- 0,18*	0,15*
IMCPV	-0,21**	-0,25†	-	- 0,25†	0,21**
IMCfinal	-0,17*	-0,20**	-	- 0,21**	0,20**
InclMCPv	-	-	-	- 0,17*	-
InclIMCtotal	-	-	0,14*	-	-

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001. AdipoTmat: Adiponectina total materna, HMWm: Adiponectina alto peso molecular materna; MMWm: Adiponectina de peso molecular medio materna; S<sub>Am</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna; S<sub>MMWm</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna

## 2.2. Correlaciones Adiponectina materna- Parámetros antropométricos neonatales

Se analizaron las correlaciones bivariadas entre AdipoTmaterna, las formas multiméricas de adiponectina y sus relaciones con el peso , la talla, el IP neonatal, el peso de la placenta, el porcentaje de masa grasa y la suma de pliegues. Así como los pliegues y perímetros neonatales y la distribución de la adiposidad por zonas Los coeficientes de correlación significativos en el estudio bivariado y tras ajustar para grupo DMG, semanas de extracción de la analítica y semanas de gestación al parto se muestran en las tablas 24 y 25, respectivamente.

Tabla24. Coeficientes de correlación bivariadas de Spearman entre las concentraciones de adiponectina total , sus multímeros y sus respectivas relaciones con parámetros antropométricos neonatales.

	AdipoTmat	HMWm	MMWm	S <sub>Am</sub>	S <sub>MMWm</sub>
Peso	-	-	-	-0,17**	-
Peso placenta	-	-0,17*	-	-0,21**	0,15*
IP neonatal	-	-	0,21**	-0,18**	0,21**
Suma de pliegues	-	-	-	-	0,17*
% MG	-	-	-	-0,20**	0,15*
Grasa Tronco	-	-	-	-	-
Grasa EESS	-	-	0,23**	-	0,20*
Grasa EEII	-	-	0,17*	-	0,17*
Grasa Total	-	-	-	-	0,16*
Masa libre grasa	-	-	-	-	-
Perímetro Torácico	-	-	-	-	-
Perímetro Cintura	-	-	-	-	-
Perímetro Brazo	-	-	0,19**	-0,17*	-
Perímetro Pierna	-	-	-	-	-
Perímetro Pantorrilla	-	-	-	-0,16*	-
CTS	-	-	-0,21**	-	-

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001. AdipoTmat: adiponectina total materna, HMWm: adiponectina alto peso molecular materna, MMWm: adiponectina de peso molecular medio materna; S<sub>Am</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna; S<sub>MMWm</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna. IP, índice ponderal; %MG, porcentaje de masa grasa; CTS, índice distribución central adiposidad.

Tabla25. Coeficientes de correlación parcial entre las concentraciones de adiponectina total ,sus multímeros y sus respectivas relaciones con parámetros antropométricos neonatales, ajustadas para grupo dmg, semanas de extracción analítica y semanas al parto

	<b>AdipoTmat</b>	<b>HMWm</b>	<b>MMWm</b>	<b>S<sub>Am</sub></b>	<b>S<sub>MMWm</sub></b>
Peso	-	-	-	-0,20*	0,17*
Peso placenta	-	-	0,18*	-0,19*	0,21**
IP neonatal	-	-	0,24**	-0,23**	0,22**
Suma de pliegues	-	-	-	-	-
% MG	-	-	0,18*	-0,22**	0,20**

\*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ . AdipoTmat: adiponectina total materna, HMWm: adiponectina alto peso molecular materna:, MMWm: adiponectina de peso molecular medio materna; S<sub>Am</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total materna; S<sub>MMWm</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total materna. IP, índice ponderal; %MG, porcentaje de masa grasa; CTS, índice distribución central adiposidad.

### 2.3. Correlación adiponectina materna- cordón

Los niveles de adiponectina materna y sus isoformas se relacionaron con los niveles de adiponectina fetal. Cada una de las formas maternas se correlacionó con su correspondiente umbilical. En la tabla 26 vienen reflejados los coeficientes de correlación de Spearman.

Para eliminar la influencia que podría ejercer en estas relaciones el diagnóstico de DMG, las semanas gestacionales en la obtención de cada una de las muestras, así como el grado de adiposidad materna y fetal, se desarrollaron correlaciones parciales ajustadas para DMG, semanas a la extracción de la analítica, semanas al parto, IP fetal e IMC materno pregestacional. Los coeficientes de correlación parcial se reflejan en la tabla27

Tabla26. Correlaciones bivariadas Spearman entre niveles de adiponectina materna y cordón

	<b>AdipoTcordón</b>	<b>HMWc</b>	<b>MMWc</b>	<b>LMWc</b>	<b>S<sub>Ac</sub></b>	<b>S<sub>MMWc</sub></b>	<b>S<sub>LMWc</sub></b>
AdipoTmat	0,27†	0,23†	-	0,27†	-	-0,23†	0,17*
HMWm	0,22†	0,23†	-	0,15*	-	-0,24†	-
MMWm	0,30†	0,28†	0,25†	-	-	-	-
LMWm	0,16*	-	-	0,46†	-0,25†	-0,20**	0,43†
S <sub>Am</sub>	-	-	-	-0,19**	0,35†	-	-0,22**
S <sub>MMWm</sub>	-	-	0,29†	-0,16*	-	0,24†	-0,23†
S <sub>LMWm</sub>	-	-	-0,15*	0,33†	-0,33†	-	0,41†

\*  $p < 0,05$  \* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ . AdipoTcordón, adiponectina total cordón HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular medio en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón. S<sub>Ac</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>MMWc</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>LMWc</sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

Tabla27. Correlaciones parciales controlando para grupo dmg, semanas extracción analítica, semanas al parto, IP neonatal e IMC materno

	<b>AdipoTcord</b>	<b>HMWc</b>	<b>MMWc</b>	<b>LMWc</b>	<b>S<sub>Ac</sub></b>	<b>S<sub>MMWc</sub></b>	<b>S<sub>LMWc</sub></b>
AdipoTmat	0,25†	0,24**	-	0,30†	-	-0,25†	0,20**
HMWm	0,19*	0,21**	-	0,16*	-	-0,24†	-
MMWm	0,28†	0,26†	0,20**	-	-	-	-
LMWm	0,16*	-	-	0,49†	-0,24†	-0,22**	0,47†
S <sub>A</sub>	-	-	-	-0,16*	0,31†	-0,17*	-0,19*
S <sub>MMWm</sub>	-	-	0,25†	-0,16*	-	0,19*	-0,24†
S <sub>LMWm</sub>	-	-0,20**	-	0,30†	-0,39†	-	0,41†

\*  $p < 0,05$  \* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$  AdipoTcordón, adiponectina total cordón HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular medio en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón. S<sub>Ac</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>MMWc</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>LMWc</sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

## 2.4. Correlaciones Adiponectina de cordón

### 2.4.a. Parámetros analíticos maternos

#### ◇ Perfil lipídico

#### - Estudio basal

Las concentraciones de la AdipoTcordón se correlacionaron con el HDL-colesterol ( $r:0,18$ ;  $p=0,011$ ) y , el multímero HMWc con el colesterol total ( $r:0,14$ ;  $p=0,041$ ) y la forma HDL-colesterol( $r:0,19$ ;  $p=0,009$ ). Además la S<sub>MMWc</sub> con el colesterol total.

Exceptuando esta última relación, las otras fueron independientes de IMC pregestacional, grupo dmG, semanas al parto y IP fetal.

- Analítica tercer trimestre

En la analítica del tercer trimestre materna, se correlacionan la adiponectina total de cordón y el HMWc con el colesterol total ( $r: 0,17; p=0,028$  y  $r:0,18; p=0,022$ , respectivamente) que tras ajustar los resultados a grupo dmG, IMC pregestacional, semanas al parto e IP fetal las correlaciones se pierden

◇ Perfil glucémico

- Valores glucémicos de la TTOG

A excepción de la relación de la glucosa basal con las concentraciones de LMWc ( $r:0,18$  ;  $p=0,012$ ) y con la  $S_{AC}$  ( $r: 0,17$  ;  $p=0,024$ ), no se observaron otras correlaciones con los niveles de glucosa durante la TTOG, los valores de insulina, péptido C o el índice HOMA-IR.

- Analítica tercer trimestre

En la analítica del tercer trimestre materna, no se correlacionan la adiponectina ni ninguno de sus multímeros con parámetros de insulinosensibilidad materna.

## 2.4.b. Parámetros antropométricos maternos

◇ Obesidad materna pregestacional

Al analizar los niveles de adiponectina de cordón en hijos de madres obesas o delgadas, no se observaron diferencias significativas en la adiponectina total siendo ( $17215,15 \pm 6952,82$  ng/mL) en delgadas y ( $17516,75 \pm 5665,35$  ng/mL) en obesas, ni en sus multímeros ni en sus relaciones.

Si que se observan diferencias entre los niveles de insulina de cordón, siendo mayor en el grupo de las obesas [5,9 (2,76-10,54)] comparado con las madres delgadas [3,86 (2,52-6,57)] ( $p=0,032$ ), y asimismo los niveles de péptido C también serán mayores en las obesas [0,79 (0,54-1,07)] que en las delgadas [0,66(0,49-0,89)] ( $p=0,021$ )

#### ◇ Índice de masa corporal materno

No se han observado correlaciones entre los valores de la adiponectina total de cordón ni de sus multímeros con el IMC pregestacional, ni el IMC primera visita ni al final de la gestación. La única correlación observada entre adiponectina total y el incremento de IMC total ( $r: 0,15$   $p=0,029$ ), se perdió tras ajustar para IP.

Los niveles de insulina en sangre de cordón no se relacionaron con el IMC, pero si el péptido C con el IMC pregestacional ( $r: 0,17$ ;  $p=0,014$ ), con el IMC en la primera visita ( $r:0,19$  ;  $p=0,006$ ) y con el IMC al final de la gestación ( $r: 0,20$  ; $p=0,004$ )., que salvo en el caso del IMC pregestacional, las correlaciones prevalecen tras ajustar para IP neonatal, semanas de gestación y grupo DMG..

#### 2.4.c. Semanas de gestación al parto

Los niveles de adiponectina de cordón no presentan correlación con las semanas de gestación ni con la forma total ni con los multímeros, únicamente con la relación  $S_{Ac}$  ( $r: 0,14$   $p=0,042$ ) y la  $S_{MMWc}$  ( $r: -0,16$   $p= 0,018$ ). Dichas correlaciones se mantienen tras controlar para grupo dmg e IP neonatal.

#### 2.4.d. Dimorfismo sexual.

Tampoco se observan diferencias significativas entre sexos, a diferencia de los adultos, con una media de adiponectina total en niños de  $17007,90 \pm 6817,26$  ng/ml y en niñas de

17666,59 ± 6055,31ng/ml. Aunque estas diferencias no fueron significativas, si que se observaron niveles mayores de adiponectina de cordón total y sus multímeros en las niñas que en niños, menos en la forma MMW<sub>c</sub> que presentaba mayores niveles en niños. Si que llegaron a ser significativos el dimorfismo sexual en la relación S<sub>MMW<sub>c</sub></sub>, ( 0,21 ± 0,10 en niños y 0,17 ± 0,09 en niñas ; p= 0,015) . No se encuentran diferencias en los niveles de adiponectina de cordón en las niñas ni en los niños dependiendo de si sus madres eran del grupo dmg o del control (tabla28)

Tabla28. Concentraciones medias de adiponectina total de cordón, sus multímeros y sus relaciones en función del sexo neonatal.

	Masculino (105)	Femenino (107)	Valor P
AdipoTcordón (ng/mL)	17007,90 ± 6817,26	17666,59 ± 6055,31	NS
HMWc (ng/mL)	12020,08 ± 5407,60	12620,59 ± 4859,35	NS
MMWc (ng/mL)	3343,34 ± 1754,11	3040,66 ± 1748,04	NS
LMWc (ng/mL)	2321,11 ± 1727,35	2464,96 ± 1859,07	NS
S <sub>Ac</sub>	0,69 ± 0,11	0,71 ± 0,11	NS
S <sub>MMW<sub>c</sub></sub>	0,21 ± 0,10	0,17 ± 0,09	0,015
S <sub>LMW<sub>c</sub></sub>	0,13 ± 0,08	0,13 ± 0,08	NS

Datos son expresados en medias ± SD. AdipoTcordón, adiponectina total cordón HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular medio en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón. S<sub>Ac</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>MMW<sub>c</sub></sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>LMW<sub>c</sub></sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

#### 2.4.e. Parámetros antropométricos neonatales

##### ◇ Percentiles crecimiento

No se observan diferencias en los valores de adiponectina de cordón (ni en los multímeros ni tampoco en sus relaciones) entre los diferentes grupos de neonatos desglosados por percentiles (PEG, AEG y GEG).

##### ◇ Peso y adiposidad

Se observa correlación entre adiponectina total cordón y la forma HMWc con el peso al nacimiento, que se pierde tras corregir por semanas de gestación al parto. No



encontrándose correlaciones entre los niveles de adiponectina total de cordón ni con el peso de la placenta ni con la talla neonatal.

Analizando parámetros de adiposidad se han detectado correlaciones entre adiponectina total de cordón, la forma HMWc, la MMWc y la LMWc con el IP neonatal, la suma de pliegues y el porcentaje de masa grasa. Tras ajustar para semanas de gestación y grupo dmg, únicamente se pierden las correlaciones entre las formas de medio y bajo peso molecular con la suma de pliegues (tabla29)

Tabla29. Correlaciones corregidas entre adiponectina de cordón y parámetros antropométricos neonatales ajustados para grupo dmg y semanas gestacionales al parto

	AdipoTcordón	HMWc	MMWc	LMWf	S <sub>Ac</sub>	S <sub>MMWc</sub>	S <sub>LMWc</sub>
Peso	-	-	0,18*	-	-	-	-
Peso placenta	-	-	-	-	-	-	-
Talla	-	-	-	-	-	-	-
IP neonatal	0,31†	0,23**	0,31†	0,20*	-	-	-
Suma de pliegues	0,21*	0,17*	-	-	-	-	-
% MG	0,26**	0,19*	0,20*	0,21*	-	-	-

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001. AdipoTcordón, adiponectina total cordón; HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón. S<sub>Ac</sub>: cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>MMWc</sub>: cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón; S<sub>LMWc</sub>: cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

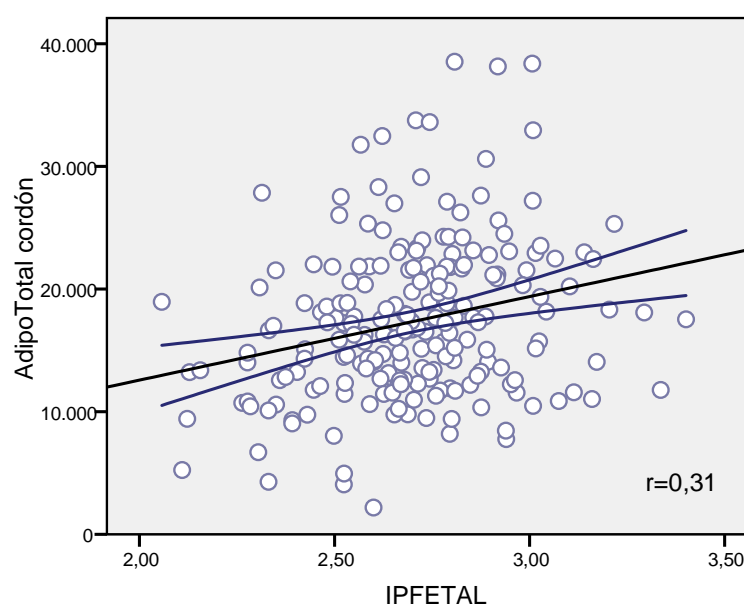


Gráfico 6. Correlación entre adiponectina total cordón e IP neonatal

◇ Parámetros adiposidad y perímetros neonatales.

Se analizaron las correlaciones bivariadas entre AdipoTcordón y sus formas multiméricas con los pliegues, perímetros neonatal y distribución de la grasa en el neonato. Los coeficientes de correlación significativos en el estudio bivariado y tras ajustar para grupo DMG, semanas de extracción de la analítica y semanas de gestación al parto se muestran en las tablas 30 y 31, respectivamente.

Tabla30. Coeficientes de correlación parciales entre las concentraciones de adiponectina total de cordón , sus multímeros con parámetros antropométricos neonatales.

	<b>AdipoTcordón</b>	<b>HMWc</b>	<b>MMWc</b>	<b>LMWc</b>
Pliegue Subescapular	0,24**	0,19*	-	0,21*
Pliegue Tricipital	0,23**	0,20*	-	0,19*
Pliegue Bicipital	0,21**	-	0,18*	0,17*
Pliegue Suprailiaco	0,20*	0,17*	-	0,18*
Grasa Tronco	-	-	-	-
Grasa EESS	0,22**	0,17*	-	-
Grasa EEII	0,20*	0,16*	-	-
Grasa Total	0,18*	-	-	-
Masa libre grasa	-	-	-	-
Perímetro Torácico	-	-	-	-
Perímetro Cintura	0,15*	-	-	-
Perímetro Brazo	0,24**	0,19*	0,18*	-
Perímetro Pierna	0,17*	0,16*	-	-
Perímetro Pantorilla	0,21**	0,16*	-	0,21**
CTS				

\*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ . AdipoTcordón, adiponectina total cordón HMWc: adiponectina de alto peso molecular en sangre de cordón. MMWc: adiponectina de peso molecular medio en sangre de cordón, LMWc: adiponectina de bajo peso molecular en sangre de cordón.  $S_{AC}$ : cociente adiponectina alto peso molecular con respecto a adiponectina total en sangre de cordón;  $S_{MMWC}$ : cociente adiponectina peso molecular medio con respecto a adiponectina total en sangre de cordón;  $S_{LMWC}$ : cociente adiponectina bajo peso molecular con respecto a adiponectina en sangre de cordón.

Tabla31. Coeficientes de correlación ajustadas entre las concentraciones de adiponectina total de cordón , sus multímeros con parámetros antropométricos neonatales.

	<b>AdipoTcordón</b>	<b>HMWc</b>	<b>MMWc</b>	<b>LMWc</b>
Pliegue Subescapular	-	-	-	-
Pliegue Tricipital	0,25**	0,21*	-	-
Pliegue Bicipital	0,23**	0,18*	0,18*	-
Pliegue Suprailiaco	-	-	-	0,17*
Grasa Tronco	-	-	-	-
Grasa EESS	0,24**	0,19*	-	0,18*
Grasa EEII	0,21*	0,18*	-	0,17*
Grasa Total	0,18*	-	-	-
Masa libre grasa	-	-	-	-
Perímetro Torácico	-	-	-	-
Perímetro Cintura	-	-	-	-
Perímetro Brazo	0,20*	-	0,24**	-
Perímetro Pierna	-	-	-	-
Perímetro Pantorilla	0,19*	-	0,20*	0,17*
CTS	-	-	-	-

\*  $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$  †  $p \leq 0,001$ .

## 2.5. Correlación niveles Insulina-Péptido C- Antropometría neonatal

Se han observado correlaciones entre el peso, el peso de la placenta, la talla, el IP neonatal, la suma de pliegues y el porcentaje de masa grasa con las concentraciones de insulina y péptido C cordón (tabla32).

Tabla32. Correlaciones entre parámetros neonatales e Insulina-Péptido C de cordón ajustadas para grupo dmg y semanas al parto

	<b>Peso</b>	<b>Peso placenta</b>	<b>Talla</b>	<b>IP neonatal</b>	<b>Suma pliegues</b>	<b>%MG</b>
Insulina	0,23**	0,20**	0,15*	0,16*	0,23**	0,21**
Péptido C	0,22**	0,23**	-	0,18*	0,29†	0,26†

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001.

De la misma manera, al desglosar la adiposidad entre central y periférica se han visto correlaciones mejores entre niveles de insulina y péptido C de cordón con adiposidad central que periférica. Las correlaciones se mantienen tras ajustar a semanas de gestación al parto y al grupo dmg (tabla 33).

Tabla33. Correlaciones entre distribución de grasa e Insulina-Péptido C cordón, ajustadas para grupo dmg y semanas parto.

	<b>Grasa tronco</b>	<b>Grasa EESS</b>	<b>Grasa EEII</b>	<b>Grasa Total</b>	<b>Masa libre grasa</b>	<b>CTS</b>
Insulina	0,27†	0,19**	0,19**	0,25†	0,18**	0,23*
Péptido C	0,37†	0,20**	0,19**	0,30†	0,17*	0,28†

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001.

Los perímetros torácicos, de cintura, del brazo, de la pierna y de la pantorrilla presentan correlaciones con insulina y péptido C que se pierden tras ajustar a grupo DMG y semanas al parto. Sólo se mantiene la correlación entre insulina de cordón y el perímetro de la cintura (r:0,14;p=0,045).

Los pliegues también presentan correlaciones con insulina y péptido C de cordón, pero tras ajustar a las variables citadas únicamente se mantiene la correlación entre el pliegue subescapular con la insulina (r:0,21; p=0,004) y con el péptido C (r:0,31;p<0,001).

## 2.6. Correlación entre niveles Insulina-Péptido C- Adiponectina de cordón

No se han observado correlaciones entre la adiponectina de cordón ni ninguno de sus multímeros con los valores de insulina y péptido C del cordón.

## 3. Cambio del grado de adiposidad fetal durante el periodo intrauterino.

La circunferencia abdominal (CA), el volumen fraccional de la pierna (VFP) y del brazo (VFB) fueron los parámetros utilizados para determinar el grado de adiposidad fetal. Las pacientes se dividieron en tres grupos en función de si modificaban o no su percentil de la primera a la segunda ecografía: pacientes que aumentaban de percentil, pacientes en los que no se modificaba y pacientes que disminuían de percentil.

### 3.1 Parámetros clínicos y analíticos maternos y neonatales.

Los cambios de percentil en CA y en VFB no condicionaron cambios significativos en los parámetros clínicos y analíticos maternos, ni en los analíticos fetales.

Las tablas 34 y 35 muestran los parámetros clínicos y analíticos cuando distribuimos a las pacientes según los cambios en VFP. Las diferencias observadas se mantuvieron tras ajustar para DMG, semana de gestación al parto e intervalo entre ecografías.

Tabla34 . Parámetros epidemiológicos y analíticos maternos y fetales según cambios percentil de VFP

	Disminución VFP (94)	No Modifica VFP (17)	Incremento VFP (60)	P
Edad	31,64 ± 5,23	33,47 ± 4,91	30,60 ± 5,13	NS
SG inclusión	27 (26 - 28)	27 (26 - 29,5)	28 (27 - 29)	NS
SG parto	39 (38 - 40)	39 (39 - 41)	39 (38,25 - 40)	NS
IMC pregestacional	25,04 ± 5,32	26,45 ± 7,05	25,01 ± 4,75	NS
Inc IMCtotal	4,21 ± 2,26	3,75 ± 2,33	4,82 ± 1,97	NS
Glucosa (mg/dl)	82,13 ± 10,12	84,88 ± 7,46	84,88 ± 10,44	NS
Colesterol total(mg/dl)	256,72 ± 38,89	251,37 ± 58,44	264,47 ± 44,29	NS
HDL- colesterol(mg/dl)	73,29 ± 12,60	71,81 ± 11,35	72,22 ± 14,08	NS
Triglicéridos(mg/dl)	182,24 ± 63,83	175,00 ± 52,82	179,81 ± 59,10	NS
Insulina	9,24 (6,2 - 14,56)	9,32 (6,94 - 13,49)	8,72 (6,83 - 14,86)	NS
Péptido C	1,39 (0,99 - 2,05)	0,53 (0,43 - 0,87)	1,48 (1,02 - 1,98)	NS
HOMA-IR	1,77 (1,22 - 2,99)	2,07 (1,43 - 3,13)	1,91 (1,32 - 3,02)	NS
Insulina cordón	4,33 (2,78 - 6,56)	2,71 (1,31 - 7,46)	6,08 (3,04-11,04) <sup>A</sup>	0,023
Péptido C cordón	0,69 (0,51 - 0,85)	0,53 (0,43 - 0,87) <sup>C</sup>	0,80 (0,53 - 1,06)	NS

a p<0,05 entre ganancia y pérdida; b: p<0,05 entre no modificación y ganancia.

A p<0,05 entre pérdida y ganancia ajustado para semanas de diferencia entre ecos, grupo DG, semana parto

C p<0,05 entre pérdida y no modificación

Tabla 35. Valores de adiponectina materna y cordón según cambios de percentil de VFP

	Disminución VFP (94)	No Modifica VFP (17)	Incremento VFP (60)	P
AdipoT materna	5370,02 ± 2197,90	4872,53 ± 1265,11 <sup>C</sup>	5976,93 ± 2515,89 <sup>A</sup>	NS
HMWm	3116,13 ± 1583,06	2559,08 ± 1007,61	3231,38 ± 1711,53	NS
MMWm	1213,15 ± 549,78	1055,33 ± 372,15	1174,38 ± 523,94	NS
LMWm	1079,10 ± 753,60 <sup>a</sup>	1258,11 ± 528,52	1571,16 ± 992,32 <sup>A</sup>	0,002
AdipoTcordón	17475,00 ± 6482,53	17321,22 ± 6602,98	18665,32 ± 6187,91	NS
HMWc	12581,72 ± 5195,02	11922,34 ± 5282,37	12922,77 ± 4972,08	NS
MMWc	3260,34 ± 1422,90	2926,42 ± 2290,13	3357,84 ± 1780,95	NS
LMWc	2201,53 ± 1844,53	3297,74 ± 2284,81 <sup>b</sup>	2861,19 ± 1751,71 <sup>A</sup>	0,039

a p<0,05 entre ganancia y pérdida; b: p<0,05 entre no modificación y ganancia.

A p<0,05 entre pérdida y ganancia ajustado para semanas de diferencia entre ecos, grupo DG, semana parto

C p<0,05 entre pérdida y no modificación

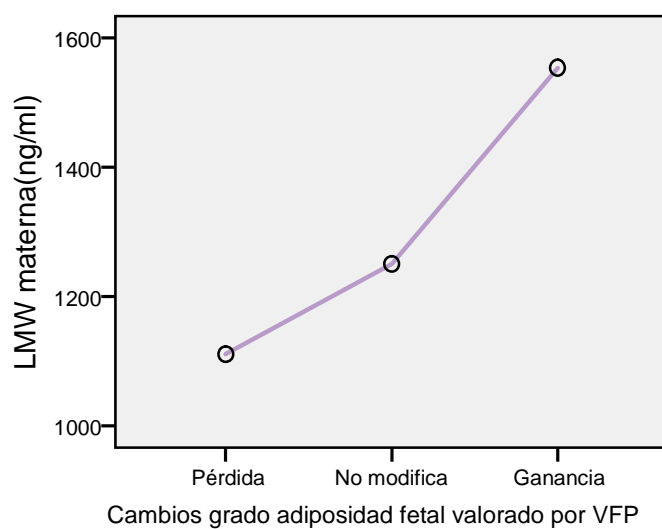


Gráfico 7. Diferencias concentraciones LMWm entre fetos que presentaban modificaciones adiposidad valorado por cambios de percentil del VFP

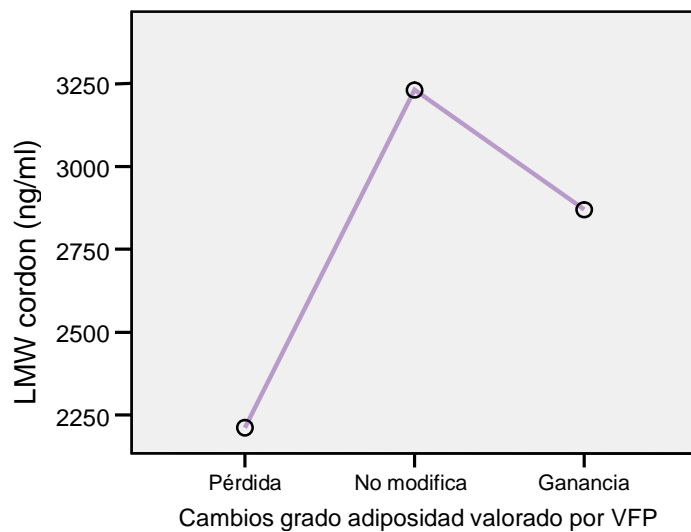


Gráfico 8. Diferentes Concentraciones de LMWc entre fetos que presentaban modificaciones adiposidad valorado por cambios de percentil del VFP

### 3.2. Parámetros antropométricos neonatales

Al evaluar las diferencias en relación al peso y grado de adiposidad neonatal, los cambios de percentil en cualquiera de las tres medidas se tradujeron en diferencias significativas en el peso y grado de adiposidad neonatal. Estas diferencias fueron independientes del diagnóstico de DMG, semana de gestación al parto e intervalo entre ecografías (tablas 36, 37 y 38)

Tabla 36. Cambios de percentil de abdomen en relación a parámetros neonatales

	Pérdida CA	No Modifica CA	Incremento CA	P
Peso (gramos)	3065,15 ± 512,41 <sub>a</sub>	3242,81 ± 449,99 <sub>b</sub>	3493,22 ± 403,74	<0,001
Índice ponderal	2,63 ± 0,21 <sub>a</sub>	2,69 ± 0,23 <sub>b</sub>	2,80 ± 0,24	0,005
Masa grasa	242,42 ± 111,61 <sub>a</sub>	304,59 ± 132,51	357,45 ± 136,70	0,002
%MG	8,33 ± 3,78 <sub>a</sub>	9,38 ± 3,59 <sub>b</sub>	11,61 ± 3,05	<0,001
Masa libre grasa	2676,94 ± 417,04 <sub>a</sub>	2737,15 ± 340,21	2981,104 ± 306,74 <sub>c</sub>	0,002
Suma pliegues	13,969 ± 2,27 <sub>a</sub>	15,32 ± 2,71 <sub>b</sub>	16,104 ± 2,74	0,011

a p<0.05 entre ganancia y pérdida ; b: p<0.05 entre no modificación y ganancia.

Tabla 37. Cambios de percentil de VFB en relación a parámetros neonatales

	Disminución VFB	No Modifica VFB	Incremento VFB	P
Peso (gramos)	3155,88 ± 432,63 <sub>a</sub>	3424,25 ± 345,05 <sub>b</sub>	3546,18 ± 436,50	<0,001
Índice ponderal	2,67 ± 0,19 <sub>a</sub>	2,735 ± 0,246	2,801 ± 0,276	0,035
Masa grasa	249,33 ± 92,557 <sub>a</sub>	337,00 ± 121,22 <sub>b</sub>	348,67 ± 139,23	<0,001
%MG	8,68 ± 3,018 <sub>a</sub>	10,90 ± 3,02 <sub>b</sub>	11,89 ± 3,34	<0,001
Masa libre grasa (gr)	2726,89 ± 336,38 <sub>a</sub>	2926,95 ± 273,77 <sub>b</sub>	3041,10 ± 313,15	<0,001
Suma Pliegues (mm)	14,88 ± 2,77	14,92 ± 2,89	15,96 ± 2,40 <sub>A</sub>	<0,001

a p<0,05 entre ganancia y pérdida; b: p<0,05 entre no modificación y ganancia.

A p<0,05 entre pérdida y ganancia ajustado para semanas de diferencia entre ecos, grupo DG, semana parto

Tabla 38 . Cambios de percentil de VFP en relación a parámetros neonatales

	Disminución VFP	No Modifica VFP	Incremento VFP	P
Peso	3122,60 ± 462,98 <sub>a</sub>	3350,88 ± 506,02	3458 ± 405,29 <sub>A</sub>	<0,001
Índice ponderal	2,66 ± 0,24 <sub>a</sub>	2,76 ± 0,23	2,77 ± 0,21 <sub>A</sub>	0,017
Masa grasa	281,50 ± 137,31 <sub>a</sub>	304,31 ± 148,98	347,40 ± 118,90	0,019
%MG	8,77 ± 3,93	9,87 ± 3,97	11,25 ± 2,63 <sub>A</sub>	<0,001
Suma Pliegues	14,88 ± 2,77	14,92 ± 2,89	15,96 ± 2,40 <sub>A</sub>	<0,001

a p<0,05 entre ganancia y pérdida; b: p<0,05 entre no modificación y ganancia.

A p<0,05 entre pérdida y ganancia ajustado para semanas de diferencia entre ecos, grupo DG, semana parto

#### 4. Análisis Multivariante

##### 4.1. Factores implicados en la relación adiponectina materna y de cordón.

Para analizar la relación observada entre las concentraciones de adiponectina total y las formas multiméricas de adiponectina en sangre de cordón y materna, desarrollamos un análisis multivariante por pasos hacia delante. Inicialmente creamos un modelo predictivo para los niveles de adiponectina total en sangre de cordón, por lo que esta fue introducida como variable dependiente. El modelo de regresión final identificó el IP neonatal y la adiponectina total materna como factores independientes determinantes de los niveles de adiponectina de cordón y la edad materna como determinante negativo (Table 39.a.1.) Repetimos este modelo de regresión múltiple con la introducción de las formas multiméricas de adiponectina maternal en lugar de adiponectina total que fue excluida, con objeto de identificar cual de las formas multiméricas de la adiponectina era responsable de esta asociación. La HMWm, el IP y la LMWm, fueron predictores independientes de la adiponectina de cordón Total. (Tabla 39. a. 2)

Tabla 39. Modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante de variable dependiente Adiponectina total de Cordón, (a.1.) covariables con Adiponectina total materna (a.2.) covariables con multímeros maternos

Parámetros	Coefficiente B (IC)	R <sup>2</sup>	P
<b>(a.1) Variable dependiente AdipoTcordón</b>			
Adiponectina Total materna	0,743 (0,385 - 1,101)	6,9	<0,001
IP neonatal	6312,852 (2802,347 - 9823,356)	6,1	<0,001
Edad materna	-186,639 (-357,888/ -15,390)	2,0	0,033
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado= 13,7 ; p&lt;0,001</i>			
Covariables consideradas para la selección: IP neonatal, edad materna, semanas gestacionales al parto, DGM, sexo neonatal, insulina de cordón, HOMA-IR, IMC pregestacional, ganancia de IMC total, Adiponectina Total materna.			
<b>(a.2) Variable dependiente AdipoTcordón</b>			
MMWm	3,397 (1,835 - 4,958)	10,4	<0,001
IP neonatal	4920,781 (1316,637 - 8524,925)	3,4	0,008
LMWm(ng/ml)	1,194 (0,156 - 2,231)	2,3	0,024
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado: 14,7; p&lt;0,01</i>			
Covariables consideradas en la selección: IP neonatal, edad materna, semanas gestacionales al parto, DMG, sexo neonatal, insulina de cordón, HOMA-IR, IMC pregestacional, ganancia de IMC, HMWm, MMWm, LMWm			

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa



Para analizar en más profundidad la relación entre las distintas formas multiméricas de adiponectina materna y fetal, repetimos este último modelo introduciendo como variable dependiente HMWc, MMWc y LMWc respectivamente en el lugar de adiponectina total de cordón. La forma MMWm surgió como un predictor independiente de HMWc y MMWc, mientras que LMWm fue un factor predictor negativo para MMWc. La forma LMWm fue la única variable predictiva introducida en el modelo para LMWc (tabla 40).

Tabla 40. Modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia adelante de (b) variable dependiente HMWc, (c) variable dependiente MMWc (d) variable dependiente LMWc

Parámetro	Coefficiente B (IC)	R <sup>2</sup>	P
<b>(b) Variable dependiente HMWc</b>			
MMWm	2,399 (1,100 - 3,688)	8,3	<0.001
IPneonatal	3615,051 (641,091 - 6589,011)	2,7	0,017
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado: 10,0 ; p&lt;0,001</i>			
<b>(c) Variable dependiente MMWc</b>			
MMWm	1,038 (0.575 - 1.502)	5,9	<0.001
HMWm	-0,225 (-0,379 / -0.070)	3,9	0,005
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado: 8,9; p&lt;0,001</i>			
<b>(d) Variable dependiente LMWc</b>			
LMWm	1,075 (0,788 - 1,362)		<0.001
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado: 23,6; p&lt;0,001</i>			

Covariables consideradas en la selección: IP neonatal, edad materna, semanas gestacionales al parto, DMG, sexo neonatal, insulina de cordón, HOMA-IR, IMC pregestacional, ganancia de IMC, HMWm, MMWm, LMWm

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa

#### 4.2. Determinar factores predictivos de peso y adiposidad neonatal

El peso de nacimiento es uno de los parámetros más utilizados para conocer el estado de nutrición y bienestar del feto. Para identificar cual de los parámetros maternos y fetales clínicos y analíticos podría predecir mejor el peso neonatal, desarrollamos un modelo predictivo en el que se introdujo peso de nacimiento como variable dependiente e introducimos adiponectina total materna, adiponectina total de cordón, insulina de cordón, HOMA-IR, sexo, grupo DMG, incremento de IMC total, IMC pregestacional y semanas gestacionales completas. Obteniendo como variables

independientes las semanas de gestación al parto, la insulina de cordón, el IMC pregestacional y el incremento de IMC total. (tabla 41)

Tabla 41. Modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante de variable dependiente peso

Parámetro	Coefficiente B (IC)	P	R <sup>2</sup>
<b>Variable dependiente Peso nacimiento</b>			
Semanas gestacional al parto	147,279 (106,137 - 187,821)	<0,001	27
Insulina de cordón	12,779 (4,869 - 20,688)	<0,01	4,7
Incremento de IMC Total	49,249 (18,113 - 80,385)	0,01	2,1
IMC pregestacional	16,503 (3,447 - 29,559)	<0,05	2,5
<i>Modelo r<sup>2</sup> ajustado: 34,8, p&lt;0,001</i>			

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa

En los modelos predictivos del IP neonatal y de %MG, los niveles de adiponectina total en sangre de cordón, los niveles de insulina en sangre de cordón, el IMC pregestacional y el incremento de IMC total fueron las variables independientes introducidas (tabla 42).

Tabla 42. Modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante de variable dependiente (a) %masa grasa (b) IP neonatal

Parámetro	Coefficiente B (IC)	P	R <sup>2</sup>
<b>(a) Variable dependiente % Masa grasa</b>			
Semana gestacional al parto	0,679 (0,348 - 1,009)	<0,001	12
Insulina de cordón	0,081 (0,019 - 0,143)	0,010	4,5
Adiponectina Total Cordón (pg/mL)	0,102 (0,029 - 0,176)	<0,01	4,1
IMC pregestacional	0,183 (0,078 - 0,287)	0,01	3
Incremento de IMC total	0,354 (0,101 - 0,608)	<0,01	3,7
<i>Modelo r<sup>2</sup> ajustado: 24,9; p&lt;0,001</i>			
<b>(b) Variable dependiente IP neonatal</b>			
Adiponectina total cordón	0,008 (0,003 - 0,013)	<0,01	6,9
IMC pregestacional	0,013 (0,006 - 0,020)	<0,001	4,6
InclIMC total	0,025 (0,008 - 0,041)	<0,01	4,5
Insulina cordón	0,005 (0,001 - 0,009)	0,005	2,7
<i>Modelo r<sup>2</sup> ajustado: 16,6; p&lt;0,001</i>			

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa

Para determinar cual de las formas multiméricas de la adiponectina se asociaba de forma independiente, se repitieron los mismos modelos predictivos para Peso nacimiento, IP neonatal y % MG, retirando adiponectina total de cordón e introduciendo en su lugar a las tres formas multiméricas de la adiponectina (HMWc, MMWc y LMWc). El modelo predictivo para peso de nacimiento no sufrió ninguna modificación, pero para el % masa grasa y el IP, se introdujeron en el modelo los multímeros de medio y bajo peso molecular (tabla 43).

Tabla 43. Modelos de regresión lineal múltiple por pasos hacia delante con variable dependiente (a) IP neonatal (b) % masa grasa

Parámetro	Coefficiente B (IC)	R <sup>2</sup>	P
<b>(a) Variable dependiente IP neonatal</b>			
MMW c	0,038 (0,016 - 0,060)	7,8	0,01
LMWc	0,028 (0,009 - 0,047)	5,2	<0,01
IMC pregestacional	0,014 (0,006 - 0,022)	5,2	<0,001
Insulina de cordón	0,005 (0,001 - 0,010)	3,4	<0,05
Incremento IMC Total	0,021 (0,003 - 0,037)	3,2	<0,05
<i>Modelo r<sup>2</sup>ajustado: 0,22, p&lt;0,001</i>			
<b>(b) Variable dependiente % Masa grasa</b>			
Semana gestacional al parto	0,688 (0,303 - 1,074)	11,6	<0,001
Insulina de cordón	0,085 (0,018 - 0,153)	3,7	0,021
LMWc(pg/mL)	0,370 (0,083 - 0,658)	4,1	0,004
IMC pregestacional	0,194 (0,073 - 0,316)	3,3	0,004
Incremento de IMC total	0,328 (0,053 - 0,603)	3,2	0,043
<i>Modelo r<sup>2</sup>ajustado: 0,283, p&lt;0,001</i>			
Covariables consideradas en la selección: HOMA-IR, semanas gestación parto, sexo, edad, grupo dmg, HMWc, MMWc, LMWc, insulina cordón			

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa

Para evaluar si la adición de la distribución de las formas multiméricas de adiponectina aportaban algún valor adicional al modelo, olvimos a desarrollar el modelo añadiendo entre las variables a elegir las relaciones de la adiponectina en sangre materna y sus multímeros, adiponectina de cordón total y sus multímeros

En el modelo del peso neonatal han quedado incluidas: las semanas de gestación, la insulina de cordón y el S<sub>A</sub> materno.

Mientras que en el modelo de porcentaje de masa grasa, no presentó diferencias con los primeros modelos quedado incluidas en la fórmula: las semanas de gestación, la adiponectina total de cordón, la insulina de cordón, el IMC pregestacional y el incremento de IMC total.(tabla 44)

Tabla 44. Modelos de regresión con pasos hacia delante con variable dependiente (a) peso neonatal (b) % masa grasa

Parámetro	Coefficiente B (IC)	p	R <sup>2</sup>
<b>(a) Modelo con peso neonatal</b>			
Semanas gestación	168,057 (126,444 - 209,669)	<0,001	23,1
Insulina cordón	18,258 (11,044 - 25,473)	<0,001	10,6
S <sub>A</sub> materno	-778,373(-1346,468 / -210,278)	<0,001	2,8
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado=35,3%</i>			
<b>(b) Modelo con %Masa grasa</b>			
Semanas gestación	0,781 (0,398 - 1,165)	<0,001	14,5
Adiponectina Total Cordón(pg/mL)	0,121 (0,035 - 0,207)	0,006	5,4
Insulina cordón	0,090 (0,020 - 0,161)	0,013	4
IMC pregestacional	0,215 (0,088 - 0,343)	0,001	3
Inc IMC total	0,400 (0,111 - 0,689)	0,007	3,9
<i>Modelo R<sup>2</sup> ajustado=28,1%</i>			

R<sup>2</sup>, expresa incremento secuencial presentado como porcentaje, cuando la variable independiente se añade a la previa

##### 5. Comparación de fórmulas ecográficas para estimación de peso y adiposidad.

Hemos comparado la estimación de peso de dos fórmulas ecográficas (Hadlock con biometrías en dos dimensiones, y la de Lee en la que introduce parámetros en 3 dimensiones), valorando sus correlaciones con el peso y el porcentaje de masa grasa al nacimiento (tabla 45).

Tabla 45. Correlaciones bivariadas comparando dos formulas de estimación peso.

	Peso nacimiento	%Masa Grasa
Peso estimado (Lee) <sub>Eco2</sub>	0,57†	0,54†
Peso estimado (Hadlock) <sub>Eco2</sub>	0,52†	0,40†

\* p < 0,05 \*\*p<0,01 † p ≤ 0,001

Se observa que las dos fórmulas presentan una correlación similar con el peso al nacimiento, pero para la estimación del porcentaje de masa grasa, la fórmula de Lee presenta una correlación mejor que la de Hadlock.

#### 6. Capacidad diagnóstica de parámetros ecográficos para predicción de PEG y GEG.

Mediante curvas ROC (*“Receiver operating characteristic”*) hemos valorado la capacidad de dos fórmulas de estimación de peso fetal para la detección de PEG (pequeños para edad gestacional) comparado con AEG (adecuados para edad gestacional). El peso estimado con la fórmula de Lee demuestra tener la mejor capacidad diagnóstica para PEG respecto a la fórmula de Hadlock, con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 79%, mientras que Hadlock tiene una sensibilidad de 83,3% con una especificidad del 48%. Siendo las áreas bajo la curva (AUC) diferentes ( $p < 0,001$ ) según las pruebas de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado. (tabla 47) (gráfico 9).

También hemos valorado la capacidad de predicción de las variables ecográficas aisladas como la CA, VFP y VFB. El VFP demuestra tener la mejor capacidad diagnóstica para PEG, con una sensibilidad de 83,3% y una especificidad del 75%, seguida de la circunferencia abdominal con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 62%, y finalmente el VFB con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 50%. Siendo las tres áreas bajo la curva diferentes ( $p < 0,001$ ) según la prueba de homogeneidad de áreas de Chi-cuadrado. (tabla 46) (gráfica 10).

Tabla 46. Predicción de Peg con diferentes parámetros ecográficos (curvas ROC)

VARIABLES RESULTADO DEL CONTRASTE	Área	Intervalo Confianza	p
Peso estimado (Hadlock) <sub>Eco2</sub>	0,796	0,653 - 0,939	0,001
Peso estimado (Lee) <sub>Eco2</sub>	0,853	0,759 - 0,959	<0,001
Circunferencia abdominal <sub>Eco2</sub>	0,823	0,709 - 0,936	<0,001
Volumen fraccional pierna <sub>Eco2</sub>	0,811	0,706 - 0,916	<0,001
Volumen fraccional brazo <sub>Eco2</sub>	0,706	0,578 - 0,834	0,020

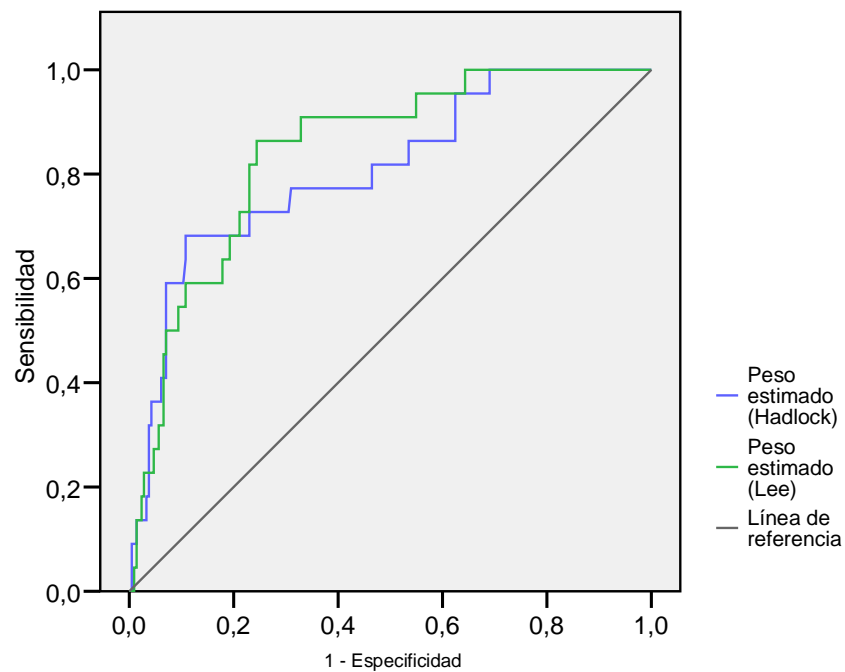


Gráfico 9. Curvas ROC comparación de fórmulas de estimación peso para Peg

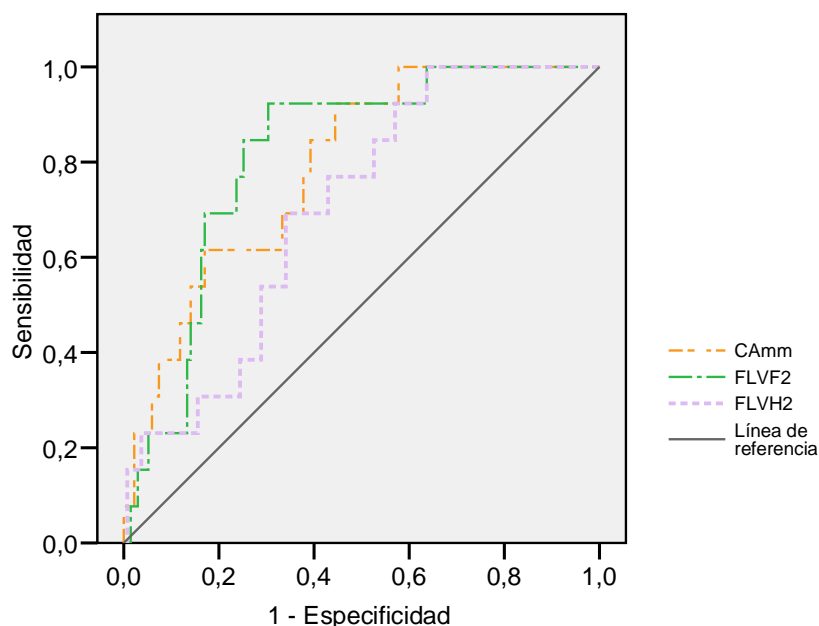


Gráfico10.Curvas ROC de variables ecográficas para diagnóstico Peg

Asimismo, hemos valorado la capacidad de dichas fórmulas para la detección de GEG, obteniendo la fórmula de Lee mayor capacidad diagnóstica respecto a la fórmula de Hadlock. Con una sensibilidad del 84,4% y una especificidad del 63%, mientras que Hadlock tiene una sensibilidad de 84,2% con una especificidad del 60%. Siendo las dos áreas bajo la curva diferentes ( $p < 0,001$ ) según la prueba de homogeneidad de áreas de Chi-cuadrado (tabla 48)(gráfico 11).

Al valorar las variables ecográficas de forma aislada para diagnóstico de GEG, es el VFB el que obtiene mayor área bajo la curva, seguida del VFP y de la CA para la predicción de GEG. El VFB presenta mayor capacidad diagnóstica con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 73%, seguida por la CA con una sensibilidad de 84,4% y una especificidad del 68%, y finalmente el VFP con una sensibilidad de 84,2% y una especificidad del 54%. Siendo las tres áreas bajo la curva diferentes ( $p < 0,001$ ) según la prueba de homogeneidad de áreas Chi-cuadrado (tabla 47)(gráfico 12).

Tabla 47. Predicción de macrosomía con diferentes parámetros ecográficos (curvas ROC)

VARIABLES resultado del contraste	Área	Intervalo Confianza	p
Peso estimado (Hadlock) $E_{co2}$	0,788	0,688 - 0,888	<0,001
Peso estimado (Lee) $E_{co2}$	0,819	0,731 - 0,907	<0,001
Circunferencia abdominal $E_{co2}$	0,770	0,672 - 0,869	<0,001
Volumen fraccional pierna $E_{co2}$	0,784	0,684 - 0,884	<0,001
Volumen fraccional brazo $E_{co2}$	0,817	0,703 - 0,931	<0,001

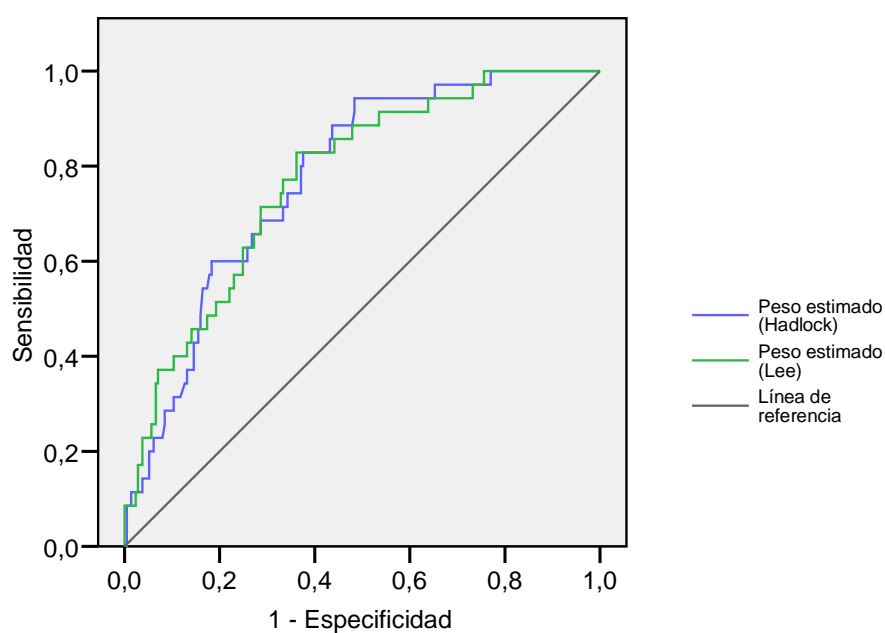


Gráfico11. Curvas ROC comparacion fórmulas estimación de peso en Geg



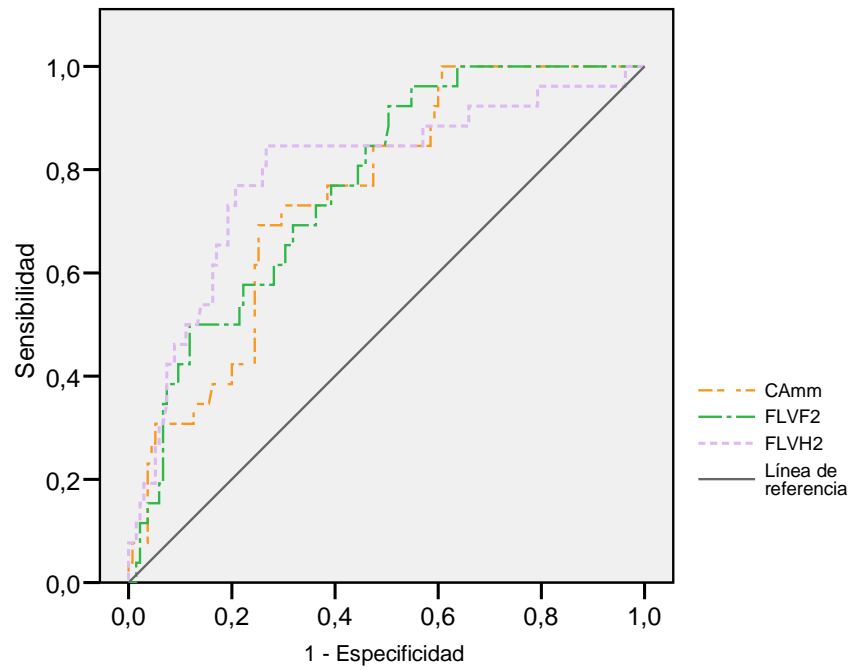


Gráfico12.Curvas ROC comparación de variables para diagnóstico de Geg

## E. DISCUSIÓN

### 1. Adiponectina materna.

#### 1.1. Distribución de formas multiméricas

La adiponectina circulante se encuentra formando multímeros de distinto peso molecular, siendo la forma de alto peso molecular la forma dominante. En nuestra población de gestantes la forma HMWm es también la forma dominante y constituye el 55% de la adiponectina total, seguida de las otras dos formas moleculares que se encuentran en proporciones muy similares. Estos datos coinciden con los publicados por otros autores<sup>166,235</sup>. Muchos estudios comentan las propiedades protectoras del multímero HMW, particularmente contra complicaciones metabólicas como la insulinoresistencia<sup>142,144,236</sup> y la hiperlipidemia<sup>237</sup>. Las concentraciones de adiponectina total son comparables entre mujeres gestantes y no gestantes<sup>166</sup>, por ello el grupo de Mazaki-Tovi especula, que la gestación se caracteriza por un cambio en las concentraciones del multímero LMW (menos activo) a la HMW (más activo), sugiriendo que las altas concentraciones de HMW pueden formar parte de una respuesta compensatoria para los cambios metabólicos asociados a la gestación normal.

Una vez sintetizada y secretada, los multímeros de adiponectina circulan como entidades distintas y estables con evidencias de nulos o pocos intercambios entre las distintas formas multiméricas<sup>143, 220</sup>.

#### 1.2. Diferencias entre grupo diabéticas- controles

Niveles más bajos de adiponectina total y de adiponectina de alto peso molecular como los observados en nuestro estudio ya han sido descritos previamente en mujeres con DMG con respecto a controles<sup>5, 177, 179, 180, 183, 184</sup>. Sin embargo, existen pocos datos acerca de los niveles de los multímeros de peso molecular medio y bajo durante la

gestación. La información publicada hasta ahora en la gestación se basa en los estudios de Mazaki Tovi<sup>184</sup> que observa una disminución de los niveles de estos dos multímeros en las pacientes con DMG. Nosotros no hemos observado diferencias entre el grupo control y las pacientes con DMG en los niveles de estos multímeros.

La relación de la adiponectina de alto peso molecular con respecto a la adiponectina total ( $S_A$ ), parámetro relacionado con el grado de sensibilidad a la insulina, se encuentra disminuida en las gestantes con DMG con respecto a los controles, mientras que la relación  $S_{MMW_m}$  y  $S_{LMW_m}$  esta aumentada<sup>184</sup>. Nosotros no observamos diferencias entre los grupos en ninguna de estas relaciones. Las discrepancias en estos hallazgos podrían ser atribuibles a diversos factores. En primer lugar, la obtención de la muestra se realizó en momentos diferentes de la gestación. En el caso del estudio de Mazaki Tovi<sup>184</sup> las muestras se extrajeron en el periodo peri parto al final de la gestación, mientras que en nuestro estudio las muestras se obtuvieron bastante antes, en un periodo que abarcaría el final del segundo trimestre y el inicio del tercero, y antes que se iniciara ningún tipo de intervención farmacológica. En segundo lugar, la población estudiada también es distinta. En nuestra serie, las mujeres incluidas fueron exclusivamente caucásicas y no se observaron diferencias en el grado de obesidad, mientras que en el estudio realizado por Mazaki Tovi, el 80% de las mujeres incluidas fueron de origen afroamericano, y las mujeres con DMG tenían un IMC significativamente superior a las controles tanto al inicio como al final de la gestación.

### 1.3. Diferencias entre grupos de diabéticas

La necesidad de tratamiento con insulina se ha considerado un marcador de un mayor grado de resistencia a la insulina, indicando una mayor dificultad para controlar los niveles de glucosa exclusivamente con dieta. Las mujeres que requieren tratamiento insulínico fueron más obesas y tenían mayor grado de RI. También observamos que

los niveles bajos de adiponectina de alto peso molecular o el cociente  $S_{Am}$  son indicadores de necesidad de tratamiento insulínico, a diferencia de otros autores que no han podido demostrarlo <sup>177, 184</sup>. Hay que señalar que en estos dos estudios, los niveles de adiponectina correspondían al final de la gestación, y por lo tanto había existido una intervención terapéutica. En nuestra serie, los niveles de adiponectina serían predictivos de una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento dietético con necesidad de iniciar tratamiento insulínico para conseguir un adecuado control glucémico.

De la misma manera que la hipoadiponectinemia en primer trimestre se ha visto que aumenta el riesgo de desarrollar diabetes gestacional <sup>178</sup>.

#### 1.4. Relación con obesidad materna

La obesidad se ha asociado con niveles bajos de adiponectina <sup>130</sup>, asimismo las mujeres gestantes con obesidad tienen niveles de adiponectina disminuidos con respecto a las gestantes con peso normal <sup>162, 166</sup>, sin embargo no está claro si las gestantes con obesidad y DMG presentan diferencias en los niveles de adiponectina respecto a las gestantes con normopeso y tolerancia normal a la glucosa. Nosotros observamos, que entre las gestantes con peso pregestacional normal, aquellas con DMG eran más resistentes a la insulina y presentaban niveles de adiponectina total, HMWm y MMWm más bajos que las controles. Sin embargo, entre las que tenían obesidad o sobrepeso antes de la gestación, no observamos diferencias en los niveles de adiponectina. Estos datos concuerdan con los observados por Ranheim <sup>177</sup>, que también objetivó diferencias en los niveles de adiponectina total entre las gestantes con normopeso antes de la gestación, pero no en aquellas que tenían un IMC > 25. Sin embargo, recientemente Mazaki-Tovi <sup>184</sup> observa que las concentraciones de adiponectina total y de todos sus multímeros se encuentran disminuidas en la DMG

tanto en el grupo de pacientes con peso normal como en las que presentaban obesidad o sobrepeso. Hay que señalar, que en este último estudio, las pacientes con DMG incluidas en el grupo de sobrepeso u obesidad tenían un IMC muy superior a las que tenían tolerancia normal, que podría ser el factor responsable de estas diferencias. Por lo tanto, ateniéndonos a nuestros resultados, creemos que la hipoadiponectinemia en la gestación se relaciona con una mayor resistencia a la insulina, que en el grupo de pacientes que tiene un peso normal condicionaría una mayor alteración del metabolismo hidrocarbonado y la consiguiente aparición de DMG. Sin embargo, en presencia de sobrepeso y obesidad, la resistencia a la insulina y la hipoadiponectinemia estarían más condicionadas por el tamaño del depósito graso y no sería tan buen marcador de la alteración metabólica subyacente, y por lo tanto a igual grado de obesidad no observamos diferencias en los niveles de adiponectina entre gestantes con DMG y controles.

Por ello, las diferencias que observa Mazaki-Tovi en el grupo de pacientes con obesidad, podrían ser debidas a un mayor IMC entre las pacientes con DMG.

### 1.5. Relación con IMC materno

Los niveles de adiponectina total, HMWm y  $S_{Am}$  se han relacionado de forma inversa con el IMC pregestacional y en distintos momentos de la gestación<sup>150, 166, 172, 179, 177</sup>, aunque otros no han podido demostrarlo<sup>5, 238</sup>. Nosotros observamos una relación inversa entre adiponectina total, HMWm y  $S_{Am}$  con el IMC pregestacional, en el momento de inclusión en el estudio y con el final. Estas asociaciones, en nuestro grupo, no están influenciadas por la presencia de DMG, como ha sido descrito previamente<sup>164</sup>, quien mostró inversa correlación entre niveles de adiponectina materna y IMC, tanto en el grupo dmg, controles como intolerantes.

También, observamos que la relación  $S_{MMWm}$  se asocia de forma directa con el IMC antes de la gestación, en el momento de la inclusión y al final de la gestación. Esta asociación no se había descrito previamente, pero parece que el multímero de peso molecular medio podría ser un reflejo del grado de adiposidad durante la gestación. Ya que el  $MMWm$  se relaciona con el incremento de IMC total a lo largo de la gestación y la relación  $S_{MMWm}$  se correlaciona con el grado de adiposidad materna.

#### 1.6. Relación perfil lipídico materno

La relación de adiponectina con los lípidos plasmáticos ha sido descrita con anterioridad. Se ha observado una relación positiva con los niveles de colesterol HDL e inversa con los niveles de triglicéridos<sup>239, 240</sup>. La adiponectina, en especial la de alto peso molecular parecen contribuir a mejorar la sensibilidad a la insulina hepática, por ello situaciones en las que disminuyen los niveles de adiponectina se asociarían a un aumento de la resistencia a la insulina a nivel hepático lo cual produciría un aumento de la actividad de la lipasa hepática con una reducción del nivel de colesterol HDL, aumento de los ácidos grasos libres (AGL) plasmáticos y de los triglicéridos<sup>240</sup>. Todos estos factores asociados condicionan la aparición del síndrome metabólico y el aumento del riesgo aterogénico. Nosotros observamos, que la adiponectina total y todos sus multímeros se correlacionan con los niveles de colesterol HDL, y de forma negativa con los niveles de triglicéridos, excepto en el caso de la adiponectina de peso molecular medio y los niveles de triglicéridos. Tal y como se ha observado en otras poblaciones, las mejores correlaciones con HDL y TG se observan con la adiponectina total y con la forma HMW<sup>236, 237</sup>, más que con los multímeros de medio y bajo peso molecular. Así se puede considerar el HMW como el mejor biomarcador para IR y síndrome metabólico también en la gestación.

### 1.7. Relación valores de glucemia de la TTOG.

A pesar que en nuestro estudio, la adiponectina total se relaciona de forma negativo con los niveles de glucemia en cada uno de los puntos de la TTOG, los coeficientes de correlación sólo son superiores a 2 en el tiempo 180 minutos como ya había sido observado por otros autores <sup>5, 172</sup>. También el grupo de HAPO encontraba correlación negativa de adiponectina total con los niveles de glucosa a los 60 y 120 minutos en TTOG de 75 gr de glucosa tras ajustarlo al IMC y a los niveles de péptido C <sup>241</sup>. Nosotros describimos también la relación de HMWm con la glucosa, y estas relaciones no se modificaron al ajustar para IMC. Estos hallazgos corroboran la influencia que tiene la adiponectina en el metabolismo hidrocarbonado, y que esta asociación es independiente del grado de adiposidad.

### 1.8. Relación parámetros insulinosensibilidad maternos.

La relación entre sensibilidad a la insulina y adiponectina esta bien establecida en la gestación, y parece ser a expensas de disminución en la cantidad y proporción de HMWm <sup>166, 242</sup>. Nosotros observamos esta relación inversa entre adiponectina y los niveles de insulina en ayunas y con HOMA-IR como indicador de resistencia a la insulina. Estas asociaciones se presentan tanto en la evaluación realizada al incluir a las pacientes en el estudio, como con los resultados de la evaluación metabólica realizados en el tercer trimestre de gestación. Sin embargo, estas fueron dependientes del grado de adiposidad y se perdieron cuando se ajustó para IMC. Algo similar ocurrió con la forma HMWm y  $S_{Am}$ , ya que la relación con HOMA aunque significativa fue marginal al ajustar para IMC. Sin embargo, la relación con péptido C, un indicador de la capacidad de secreción de insulina, con adiponectina total, HMWm y  $S_{Am}$  no se vió afectada por el grado de adiposidad. Por lo tanto, los niveles de adiponectina, y en especial la HMWm podría ser considerado un marcador de resistencia a la insulina.

No está tan claro el papel que juegan las otras formas multiméricas en la sensibilidad a la insulina periférica. Si bien la forma HMWm se ha relacionado más con la sensibilidad a la insulina a nivel hepático, las formas de menor tamaño molecular parecen tener una acción más central y la LMWm ejercería su acción fundamentalmente en tejido muscular esquelético<sup>148</sup>. Nosotros no hemos observado ninguna relación entre LMWm o MMWm y los parámetros de resistencia a la insulina o insulina secreción evaluados, pero si una relación positiva con el cociente  $S_{MMWm}$ , que continua siendo significativo tras ajustar para IMC. Estos datos sugieren, que un incremento de la proporción de MMWm estaría asociada con un aumento de la resistencia a la insulina, sin embargo esta asociación debería estudiarse con más profundidad.

#### 1.9. Relación parámetros antropométricos neonatales

Dado que los niveles de adiponectina materna se asocian a resistencia a la insulina en el embarazo y que sus valores se encuentran disminuidos en la diabetes gestacional, entidad asociada a sobrecimiento y macrosomía fetal, se había postulado que podría tener una relación con el crecimiento y adiposidad neonatal. Se ha propuesto que la hipoadiponectinemia al disminuir la sensibilidad a la insulina favorecería la hiperglucemia postpandrial y un aumento del paso transplacentario de nutrientes, que contribuiría a un crecimiento excesivo fetal. Sin embargo, la relación entre los niveles de adiponectina materna y los parámetros antropométricos del recién nacido es controvertida. Se han encontrado relaciones positivas<sup>126, 173</sup>, negativas<sup>164</sup> o ausencia de correlación con el peso del RN<sup>174-176, 243</sup>. Nosotros, como estos últimos, no hemos observado relación entre las concentraciones de adiponectina total materna con el peso, ni con ningún otro parámetro de adiposidad fetal, como la suma de pliegues, el porcentaje de masa grasa o el índice ponderal. .



Menos conocido es el papel que podrían ejercer en el crecimiento fetal las concentraciones o la distribución de los multímeros de la adiponectina. La mayoría de los trabajos publicados hasta ahora, sólo han analizado la forma de alto peso molecular. En nuestra población, los niveles de MMW<sub>m</sub> y su cociente  $S_{MMW_m}$  se relacionaron positivamente con el índice ponderal fetal y el porcentaje de grasa, y el  $S_{MMW_m}$ , con el peso neonatal, mientras que el cociente  $S_A$  se relacionó de forma negativa con los tres parámetros. Estos datos sugieren, que la forma molecular de peso medio materna, podría estar modulando el paso de nutrientes transplacentario al alza, favoreciendo un aumento de la adiposidad fetal mientras que la relación  $S_{Am}$  actuaría a la inversa. Estos datos contrastan con los publicados por Ong que objetivó una relación positiva con el cociente  $S_{Am}$ <sup>145</sup>.

Otro aspecto llamativo que hemos observado es que el multímero MMW<sub>m</sub> se relaciona con la distribución del tejido adiposo. MMW<sub>m</sub> se correlaciona con los parámetros relacionados con la adiposidad periférica, como son la cantidad de grasa en extremidades superior e inferior, el pliegue tricipital, con los perímetros de brazo y pantorrilla e inversa con la relación CTS, adiposidad de predominio central. Y que las variaciones de la adiposidad entre neonatos se localiza en los depósitos subcutáneos (y no en la grasa visceral, que presenta menos modificaciones), este marcador sería un indicador de aumento de adiposidad global<sup>244</sup>.

#### 1.10. Relación con adiponectina de cordón.

Un dato interesante de nuestro estudio es la relación observada entre los niveles de adiponectina de cordón y los maternos, tanto para la adiponectina total como para sus formas multiméricas. Estos datos contrastan con los resultados publicados hasta ahora, que habían fracasado a la hora de establecer una relación entre ambos

parámetros<sup>176, 182, 245</sup>. Sin embargo, la relación observada en nuestro estudio es sólida ya que es independiente de posibles factores de confusión como el diagnóstico de DMG ó el grado de adiposidad neonatal ó materno. El mecanismo a través del cual la adiponectina materna condiciona los niveles de adiponectina fetal no los podemos dilucidar en este trabajo, pero en el estudio de regresión, al intentar identificar las variables predictivas de los niveles de adiponectina de cordón y de sus multímeros, observamos que los multímeros de menor peso molecular (MMWm y LMWm) en sangre materna fueron los mejores predictores de los niveles de adiponectina de cordón. Parece por tanto, que los multímeros de adiponectina materna podrían regular la secreción de adiponectina fetal, bien sea por su acción en receptores placentarios o a través de cambios metabólicos en la homeostasis energética materna.

Las discrepancias observadas con respecto a estudios previos podrían ser atribuidas a varios aspectos entre los que cabría destacar diferencias en el tamaño de la muestra estudiada<sup>175, 182</sup>, ya que en estos estudios el número de pacientes incluidos era muy reducido, el origen racial<sup>176</sup> y el que creemos más importante, el momento de extracción de la adiponectina materna<sup>245</sup>. En nuestro estudio, la determinación de la adiponectina se realizó entre 10 y 14 semanas antes de la obtención de la insulina de cordón mientras que en los otros estudios publicados, la obtención de la muestra materna fue en el periodo periparto. Dado que los niveles de adiponectina en el feto se incrementan de forma progresiva y muy marcada hasta el final de la gestación, los niveles de adiponectina al inicio del tercer trimestre cuando se inicia el periodo de insulinoresistencia más severa podrían modular a largo plazo la producción de adiponectina fetal y la distribución de sus multímeros.

Tal y como han observado otros autores<sup>175, 176, 182, 205, 246</sup>, nosotros objetivamos niveles de adiponectina en sangre de cordón mayores que en el suero materno. Esta

discrepancia se ha relacionado con las diferencias observadas entre el porcentaje de masa grasa en el adulto y el feto. Los neonatos en el momento del nacimiento tienen alrededor de un 13% del porcentaje de masa en grasa y su distribución esencialmente periférica, mientras que en el adulto ronda el 25-30%<sup>95</sup>. El adipocito ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de adiponectina, por lo tanto ante un porcentaje menor de masa grasa, esta retroalimentación no existiría<sup>95</sup>. Además durante la vida intrauterina, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, la adiponectina es secretada por múltiples tejidos fetales entre los que se encuentran el músculo esquelético, el tubo digestivo, la piel y en especial los vasos sanguíneos<sup>131,207,247</sup> que también contribuirían a los elevados niveles observados. Se postula que esta hiperadiponectinemia traduciría una mayor sensibilidad a la insulina durante la vida intrauterina que facilitaría el depósito fetal de tejido adiposo y que participaría activamente en la regulación del metabolismo energético, fundamentalmente al final de la gestación.

## 2. Adiponectina de sangre de cordón

### 2.1. Distribución de formas multiméricas

La evaluación de las formas multiméricas de adiponectina en sangre de cordón prácticamente se había centrado en las formas de alto peso molecular. En nuestra población, observamos que la forma mayoritaria es la molécula de alto peso molecular (HMWc) (70%), como ya había sido publicado<sup>203</sup>, seguida por la de medio peso molecular (MMWc) (17%) y la de bajo peso molecular (LMWc) (13%). No observándose diferencias en los porcentajes entre hijos de madres con DMG o controles.

## 2.2. Relación con semanas de gestación.

Los niveles de adiponectina se detectan a partir de las 24 semanas de gestación, y aumentan de forma progresiva hasta llegar a ser 20 veces superior en el momento del parto <sup>202</sup>. En la mayoría de los estudios publicados <sup>205, 210, 248</sup> se ha observado una relación entre los niveles de adiponectina en sangre de cordón y las semanas de gestación, sin embargo nosotros no la hemos observado ni tampoco con ninguno de sus multímeros, y solo se ha observado una correlación positiva con la  $S_{Ac}$  y negativa con la  $S_{MMWc}$ . Esta ausencia de correlación podría ser debida a que el 80% de nuestros partos se produjeron en un estrecho margen de tiempo, entre las 38-40 semanas, por lo que esta escasa variabilidad podría homogeneizar mucho la muestra.

## 2.3. Dimorfismo Sexual

En los adultos, los niveles de adiponectina se encuentran más elevados en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia se ha relacionado con una mayor adiposidad periférica en las mujeres respecto a la distribución central de los hombres, y al efecto inhibitorio de la testosterona sobre la producción de adiponectina <sup>240</sup>. Durante la vida intrauterina esta diferencia no está bien establecida. Si bien algunos autores han observado niveles superiores de adiponectina total <sup>249</sup> o de la forma de alto peso molecular <sup>249, 250</sup> en las niñas, este hallazgo no ha sido compartido por la mayoría de los grupos <sup>204, 205, 210, 213, 248, 251, 252</sup>. En nuestro grupo, coincidiendo con estos hallazgos no hemos podido objetivar diferencias en los niveles de adiponectina ni de ninguno de sus multímeros según el sexo del recién nacido, sólo hemos encontrado diferencias en la relación  $S_{MMWc}$ , que se encuentra más elevada en niños que en niñas.

#### 2.4. Diferencias entre grupo diabéticas- controles

Los niveles de adiponectina y sus formas multiméricas en sangre de cordón fueron similares en ambos grupos. Estos datos concuerdan con los publicados por Kajantie que comparaban niveles de adiponectina total en sangre de cordón en pacientes con DMG, DM1 y controles<sup>202</sup>. Sin embargo, contrastan con los publicados por Cortelazzi que encuentra niveles menores en mujeres con DMG con respecto a controles<sup>182</sup>. También en pacientes con DM1, Lindsay detectó niveles inferiores de adiponectina de cordón en los hijos de madres diabéticas comparados con los de madres controles<sup>212</sup>, sin embargo en este caso, las diferencias observadas podrían atribuirse a diferencias en las semanas de gestación, ya que los embarazos finalizaron antes en las diabéticas que en las controles.

#### 2.5. Relación con parámetros analíticos maternos

En nuestro estudio, el ambiente metabólico materno representado por los niveles de glucemia y lípidos durante la gestación presentan correlaciones pobres o ausencia de correlación con los niveles de adiponectina de cordón. Sólo el colesterol total y el HDL materno se relacionaron con los niveles de adipoTcordón y de HMWc. En relación al perfil glucémico, únicamente la glucosa basal esta relacionada con el multímero LMWc y con la  $S_{Ac}$  y ninguno de los parámetros indicadores de resistencia a la insulina o de reserva pancreática se ha correlacionado con las concentraciones de adiponectina de cordón. Estos datos sugieren que la adiponectina de cordón no se ve influenciada por el ambiente materno de forma directa y que probablemente otras vías metabólicas estarían influenciando los valores de adiponectina de cordón.

## 2.6. Relación con el IMC materno

Tampoco la obesidad materna parece ejercer un papel modulador de la producción de adiponectina fetal. Nosotros no hemos objetivado ninguna asociación entre el IMC pregestacional y los niveles de adiponectina de cordón, corroborando los resultados publicados por otros grupos<sup>246, 250, 251</sup>. Tampoco observamos diferencias entre las concentraciones de adiponectina entre hijos de madres con sobrepeso u obesidad comparado con los hijos de madres con peso normal, sin embargo el incremento de peso al final de la gestación si se relacionó con los niveles de adiponectina total de cordón pero esta asociación se perdió al ajustar para índice ponderal neonatal, sugiriendo que el efecto del incremento del IMC influiría de forma indirecta a través de su efecto en el crecimiento fetal.

## 2.7. Correlación insulina-péptido C– Adiponectina Cordón -antropometría neonatal

Los niveles de insulina y péptido C en sangre de cordón son marcadores del estado nutricional fetal. En nuestra población hemos observado correlaciones entre el peso del neonato, el peso placentario, la talla, el IP neonatal, la suma de pliegues y el porcentaje de masa grasa con las concentraciones de insulina y péptido C en el cordón. Un dato interesante es que la potencia de las correlaciones fue superior con los marcadores de adiposidad troncular con respecto a la adiposidad de predominio periférico.

La relación de la insulina y el péptido C con la adiponectina de cordón no está bien establecida, si bien algunos autores han observado una relación inversa entre insulina y adiponectina de cordón<sup>205</sup>, otros como nosotros, no han sido capaces de hallarla<sup>144, 248</sup>.

La adiponectina se ha propuesto como un factor modulador de la homeostasis energética fetal por su papel sensibilizador sobre la acción de la insulina, así como por

la regulación del metabolismo lipídico y de la glucosa, creemos que este papel no lo desempeña de forma directa, ya que se ha visto que no presenta correlación con estos parámetros, sino que actuaría como un modulador de los parámetros de insulinosensibilidad a largo plazo.

## 2.8. Correlación con datos antropométricos neonatales

El peso al nacer ha sido relacionado por algunos autores con los niveles de adiponectina<sup>176,210,245</sup>, pero no por otros<sup>182,203,212,213</sup>. Nosotros no observamos relación entre los niveles de adiponectina y la talla o el peso fetal, pero sí con los marcadores de adiposidad, como índice ponderal, porcentaje de masa grasa y suma de pliegues. .

Sugiriendo un papel modulador de ésta hormona en el depósito de grasa durante el periodo intrauterino. Ya en modelos experimentales, se había observado que la adiponectina es un potente estimulador de la adipogénesis capaz de estimular la diferenciación de preadipocitos en adipocito y aumentar el contenido lipídico y estimular el transporte de glucosa en los adipocitos<sup>253</sup>. La correlación positiva observada entre los niveles de adiponectina en sangre de cordón y los distintos marcadores de adiposidad neonatal sugieren que la adiponectina esta relacionada más específicamente con el deposito graso en el feto que con el crecimiento, ya que no observamos ninguna correlación con la masa libre de grasa ni con el peso bruto.

La relación adiponectina total con el porcentaje de masa grasa ya había sido observada por Basu<sup>144</sup>, el cual halló correlación de la adiponectina con el porcentaje de masa grasa sólo en las niñas, mientras que en los niños observó correlación con la masa magra. Sin embargo, en hijos de madres con DM1 esta asociación no pudo demostrarse<sup>254</sup>, probablemente debido a la gran variabilidad en la fecha de finalización del parto entre las mujeres. Sin embargo hasta ahora, sólo se había evaluado la

---

influencia de la adiponectina total y la de alto peso molecular sobre la adiposidad neonatal <sup>210, 214</sup>, con resultados discrepantes, pero no se conoce el papel de los multímeros de menor peso molecular.

Nosotros hemos analizado estas relaciones y hemos observado que tanto la adiponectina total como sus formas multiméricas se correlacionan con el índice ponderal, la suma de pliegues y el porcentaje de masa grasa, y que los coeficientes de correlación mayores, fueron los de la MMWc, Aunque, la asociación entre la suma de pliegues y las formas moleculares más pequeñas estaba influenciada por las semanas de gestación al parto y la DMG, ya que se perdía al ajustar para estos parámetros Sin embargo, persistía la asociación entre adiponectina total y la HMWc. Esta asociación entre la suma de pliegues y la forma de alto peso molecular ya había sido descrita por Tsai <sup>210</sup>, pero no había podido ser confirmada en un estudio posterior <sup>214</sup>.

Uno de los datos más impactantes del estudio es el que arroja el análisis del modelo de regresión en el que la adiponectina total de cordón, y especialmente las formas multiméricas de menor tamaño son las que emergen como predictoras independientes del grado de adiposidad neonatal, pero no del peso al nacimiento, junto con la insulina de cordón, el grado de obesidad materno, el cambio de peso durante la gestación y la semana de finalización de la gestación, estos últimos factores, ya identificados en otros trabajos <sup>176, 182, 205, 248, 255</sup>. Es interesante, que la presencia de DMG no condicionó el grado de adiposidad, en contra de lo publicado previamente por Catalano <sup>32</sup> que indicaba que la DMG era un factor independiente de adiposidad.

Al valorar el papel de las formas multiméricas de la adiponectina de cordón, en el modelo de predicción de peso se observó la no influencia de estas, en cambio en los modelos de IP neonatal y en el %MG, se observó la influencia de las formas de medio



y bajo peso molecular constatando nuestras hipótesis de la vinculación de estos multímeros en la adipogénesis neonatal, no estando influenciada por el multímero HMWc.

Finalmente valoramos la influencia de la distribución de las formas multiméricas tanto de la adiponectina materna como de cordón introduciéndolas en los modelos de predicción junto a las formas totales y sus multímeros, y para el modelo de predicción de peso nos aparecen como variables independientes las semanas de gestación al parto, la insulina de cordón y el  $S_A$  materno, este último de forma negativa, el cual ya ha sido citado previamente en la literatura <sup>145</sup> su correlación en el peso neonatal.

Mientras que en los modelos de IP neonatal y %MG, no se observan modificaciones con los modelos previos sin presentar influencia por las distribuciones de los multímeros.

### 2.9. Correlación con distribución de la adiposidad neonatal.

La adiposidad central en la edad adulta se asocia a mayor resistencia a la insulina y niveles más bajos de adiponectina <sup>239</sup>, pero nosotros no hemos podido observar ninguna relación entre adiponectina en sangre de cordón y la adiposidad a nivel de tronco en los neonatos. Tampoco hemos observado ninguna correlación con los perímetros de cintura, torácico ni con el pliegue subescapular, indicadores indirectos de depósito graso de localización central, pero sí entre la forma LMWc y el pliegue suprailíaco.

Por otro lado, la adiposidad periférica, medida por la grasa en extremidades superiores e inferiores e indirectamente por los pliegues bicipital y tricípital, se correlaciona con la adiponectina total y con sus multímeros

---

Hay que tener en cuenta que aunque la grasa total del neonato se sitúa fundamentalmente en el tronco, los neonatos presentan poca grasa visceral y es toda prácticamente subcutánea.

No se han observado correlaciones con ninguna de las relaciones de los multímeros con la adiponectina total, pudiendo hipotetizar que su distribución relativa no parece influir de forma significativa ni en la organogénesis ni en la adipogénesis neonatal.

### 3. Cambio del grado de adiposidad fetal durante el periodo intrauterino.

La ecografía obstétrica es la única herramienta de la que disponemos para evaluar el crecimiento fetal de forma objetiva. La realización de ecografías seriadas nos permite realizar un seguimiento y detectar desaceleraciones o aceleraciones en el crecimiento fetal. La circunferencia abdominal, el volumen fraccional del brazo y de la pierna son parámetros que se han considerado predictores de la adiposidad fetal, y de hecho en nuestro estudio hemos observado que aquellos que ganaban en percentil entre las dos ecografías, también eran los que presentaban mayor peso y adiposidad al nacimiento, y los que la perdían, presentaban menor peso y adiposidad. Dado que la adiposidad neonatal, tanto en exceso (macrosomía) como en defecto (retrasos de crecimiento) se considera un marcador de aparición de obesidad, alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y síndrome metabólico en la adolescencia y en la edad adulta sería interesante poder identificar aquellos niños que presentan riesgo intraútero para poder realizar alguna intervención si fuera posible. Al intentar identificar posibles factores clínicos o analíticos que pudieran ser marcadores de esta situación, hemos observado que el incremento de percentil del VFP entre las dos ecografías se asociaba con unos niveles mayores de insulina de cordón y de LMWm con respecto a los que lo perdían. Mientras que los niveles de LMWc presentaban una distribución paradójica, ya que

eran mayores en el grupo que no modificaba el percentil y disminuían en los grupos que ganaban y perdían percentil, de forma más marcada en este último. Esta distribución en U invertida de la LMWc, con niveles más bajos tanto en los que ganan como en los que pierden percentil, pero de forma más acusada en estos últimos, sugiere que esta fracción de la adiponectina podría ser uno de los factores que durante la vida intrauterina jugara un papel no sólo en la modulación de la homeostasis energética durante el desarrollo fetal sino que ejerciera esta modulación a más largo plazo, bien a nivel de tejido adiposo o a nivel central. Sin embargo para poder establecer la veracidad de esta hipótesis se precisarían estudios de seguimiento a largo plazo de la población estudiada.

#### 4. Nuevos parámetros ecográficos para valoración de peso y adiposidad neonatal.

Las anormalidades del crecimiento fetal, retraso de crecimiento intrauterino y macrosomía fetal ocurren en un 10-15% de las gestaciones, estando asociado con un incremento de la morbimortalidad. La monitorización del crecimiento intrauterino y la detección precoz de la restricción de crecimiento constituyen uno de los más importantes objetivos para los obstetras de hoy en día como un paso indispensable para la mejora de los resultados perinatales<sup>256</sup>. Aunque la sensibilidad de la ecografía para identificar fetos con macrosomía está entre el 50 y el 65%<sup>59</sup>, para la detección de rciu los métodos parecen ser un poco más precisos.

Muchos investigadores han buscado fórmulas de estimación de peso fetal, Dudley realizó una revisión de los diferentes métodos ecográficos y refirió que la mayoría de los métodos presentan insignificantes errores sistemáticos, pero errores aleatorios que raramente se han presentado por debajo del 7%<sup>257</sup>. Comparando el funcionamiento de los métodos, el método de Hadlock es el que presenta una media de errores

sistemáticos más consistentes en los diferentes estudios, con comparables errores aleatorios. El resto de métodos son menos consistentes en los diferentes estudios. Usando ecografía tridimensional es ahora posible generar volúmenes fetales. Varios grupos han desarrollado formulas relacionando el volumen de una o más partes fetales para estimar el peso fetal, todas ellas con errores aleatorios de aproximadamente 6-7%, representando una mínima mejora respecto a otros métodos ecográficos en 2D, a pesar de ello la ecografía 3D presenta un mayor consumo de tiempo por lo que no está ampliamente extendida.

Recientemente el grupo de Khoury, compararon la estimación de la grasa neonatal y del peso entre mediciones ecográficas en dos y tres dimensiones, concluyendo que el volumen fraccional del muslo refleja la masa corporal grasa neonatal y está mejor correlacionado con el peso al nacimiento que las mediciones convencional en 2D<sup>90</sup>.

De forma similar, hemos comparado los métodos ecográficos en 2D y 3D, y los hemos correlacionado con los valores de peso y el %MG de los neonatos, obtuvimos que para estimación de peso ambas fórmulas presentaban unas correlaciones similares, pero para estimación del %MG, la ecografía 3D presentaba mejores correlaciones.

Mediante curvas ROC, hemos realizado una comparación en nuestras pacientes de estos dos métodos de estimación de peso ecográfico entre los grupos extremos de peso, así comparamos las fórmulas de Hadlock (dos dimensiones) y Lee (tres dimensiones) para el diagnóstico de PEG respecto a AEG; y por otro lado, analizamos la estimación de peso de los GEG respecto a los AEG. En ambos grupos, obtuvimos mejores estimaciones de peso con la fórmula de Lee.

Por otra parte, en el momento actual el parámetro ecográfico más utilizado como predictor de macrosomia es la circunferencia abdominal, siendo valores superiores al

percentil 75 al final del segundo trimestre o inicio del tercero han sido considerados como marcadores específicos de macrosomía<sup>64</sup>. Hemos querido comparar la estimación de peso con los parámetros utilizados por Lee como el VFP y el VFB, en los dos grupos de estudio citados con anterioridad. Obtuvimos que para el diagnóstico de PEG el que presenta mejor capacidad diagnóstica fue el VFP, mientras que para el diagnóstico de GEG fue el VFB, desplazando en ambos casos la circunferencia abdominal. Por tanto, podemos concluir que estas nuevas variables junto con la fórmula de Lee nos pueden aportar mayor precisión al diagnóstico de estimación de pesos extremos, aunque el mayor consumo de tiempo respecto a la ecografía convencional nos debe hacer utilizar estas nuevas técnicas de estudio en casos seleccionados.

## E. CONCLUSIONES

1. Los niveles de adiponectina total en sangre materna se encuentran disminuidos en el grupo de DMG comparado con gestantes con tolerancia normal a la glucosa, siendo a expensas de la disminución de su multímero HMWm. Esta diferencia se produce en las pacientes que presentan normopeso, ya que al comparar pacientes con similar grado de obesidad no se observan diferencias en los niveles de adiponectina.
2. La DMG, en pacientes que siguen un tratamiento y seguimiento exhaustivo, no condiciona diferencias en los niveles de adiponectina total ni en sus formas multiméricas en sangre de cordón.
3. La relación  $S_{Am}$  junto con las semanas de gestación y la insulina de cordón, son los mejores predictores del peso neonatal, por encima del peso materno y el incremento de peso durante la gestación.
4. La distribución de la adiponectina materna evaluada por los cocientes  $S_{Am}$  y  $S_{MMWm}$ , más que la concentración de adiponectina total o de sus formas multiméricas, se asocian con el grado de adiposidad fetal.
5. Las concentraciones de adiponectina de cordón son marcadores de adiposidad neonatal y a diferencia de lo que ocurre en el adulto, se correlaciona de forma positiva con el grado de adiposidad. Las formas multiméricas MMWc y LMWc son los principales responsables de esta asociación. No presentando correlación con el peso al nacimiento.

6. La adiponectina materna al inicio del tercer trimestre es un predictor de los niveles de adiponectina de cordón, siendo los multímeros MMWm y LMWm los más implicados.
7. Los niveles de adiponectina de cordón son entre tres y cuatro veces superiores a los de la madre.
8. Los niveles de adiponectina de cordón son similares en ambos sexos, y sólo hemos podido observar una relación  $S_{MMWc}$  más incrementada en los niños que en las niñas, sin que podamos establecer su origen ni sus repercusiones.
9. La adiponectina de cordón no presenta correlaciones con los niveles de insulina, que son un reflejo del estado nutricional actual del neonato, sino que parece ser un modulador metabólico a largo plazo con sus posibles implicaciones en el diagnóstico y detección precoz de alteraciones metabólicas.
10. El peso neonatal y el grado de adiposidad neonatal fue similar en hijos de madres con DMG que en las gestantes controles. Esto puede ser debido a una menor ganancia de peso corporal en mujeres con DMG durante el tercer trimestre, como consecuencia de un control metabólico y nutricional estricto que iguala a los hijos de ambos grupos. Además, la nutrición materna es un importante factor implicado en el crecimiento fetal y por lo tanto un buen control glucémico durante la gestación puede disminuir el depósito de masa grasa durante el tercer trimestre y mejorar los niveles de adiponectina de cordón, disminuyendo las posibles repercusiones a largo plazo.

11. La incorporación de los parámetros volumétricos a las fórmulas predictivas convencionales en 2D permite predecir con mayor precisión el peso estimado fetal en casos determinados.

12. La ecografía en 3D permite cuantificar el depósito graso durante la vida intrauterina e identificar aquellos fetos en los que se produce alteraciones en el crecimiento normal tanto incrementado como disminuido.

13. La aceleración o desaceleración en el acumulo del tejido adiposo fetal en el tercer trimestre de gestación, seguido por ecografía tridimensional, viene reflejado por cambios en las concentraciones de la forma LMW tanto en la sangre de cordón como en la materna. Si bien la LMWm se encuentra más elevada en aquellos con mayor volumen fraccional de la pierna, en la sangre de cordón tanto el crecimiento acelerado como el frenado se acompañan de una disminución en los niveles de LMWc.





## F. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. El mejor método para estimar la sensibilidad a la insulina es el clamp hiperinsulinémico-euglicémico, pero dado que es un método costoso y laborioso, en nuestras pacientes hemos optado por la realización del HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) que es un método ampliamente validado para la práctica clínica.

2. La valoración antropométrica de la grasa corporal es un método indirecto de valoración, validado y ampliamente utilizado. Aunque existen varias técnicas más sofisticadas de valoración de grasa corporal (DEXA, plestismografía..) no disponíamos de dicha tecnología.

3. Al correlacionar parámetros ecográficos con el peso y adiposidad, las correlaciones son menores que las descritas en la literatura, ya que estas realizan las exploraciones ecográficas en días previos al parto, mientras que nuestras valoraciones ecográficas están realizadas entre las 34-36 semanas, coincidiendo con la exploración de tercer trimestre.



## G. BIBLIOGRAFÍA

1. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003 26(Suppl.1) S5- S20.
2. 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.
3. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998 21 Suppl 2 B9-13.
4. Cerqueira Dapena M. Diabetes y Embarazo. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la reproducción* 736-747.
5. Worda C, Leipold H, Gruber C, Kautzky-Willer A, Knöfler M & Bancher-Todesca D. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004 191 2120 -2124.
6. 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.
7. Coustan DR. Gestational diabetes. In *Diabetes in America.*, edn 2nd Washington DC., pp 703-717. Ed U.S. Govt. Printing Office, 1995.
8. The HAPO study cooperative research group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome. *NEJM* 2008 358 191-202.
9. Kim C, Newton KM & Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 25 1862-1868.
10. Naylor CD, Sermer M, Chen E & Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. pathophysiology or practise style? *JAMA* 1996 275 1165-1170.
11. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ & Knopp RH. Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal mortality. *JAMA* 1993 269 609-615.
12. Schmidt MI, Duncan B, Reichel A, Branchtein L, Matos M, Costa A & al. e. Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001 24 1151-1155.
13. Cox NJ. Maternal component in NIDDM transmission. How large an effect? *Diabetes* 1994 43 166-168.

14. 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.
15. Silverman B, Rizzo T, Cho N & Metzger B. Long-term effects of the intrauterine environment: the Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998 21 (Suppl. 2) 142–149.
16. Vogh BR, McGarvey ST & Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on offspring adiposity at 4-7 years of age. *Diabetes Care* 1999 22 1284-1291.
17. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Diabetes y Embarazo. Guia Asistencial., edn Tercera Madrid: Lilly, 2005.
18. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979 28 1039-1057.
19. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM & Corcoy R. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005 48 1135-1141.
20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *DiabetesCare* 2010 33 676-682.
21. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha JL & Ricart W. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? *Gac Sanit* 2010 In press.
22. 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.
23. Pipe NG, Smith T, Halliday D, Edmonds CJ, Williams C & Coltart TM. Changes in fat, fat-free mass and body water in human normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1979 86 929-940.
24. 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.
25. 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.

26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S, Ropero AB & Quesada I. The role of oestrogens in the adaptation of islets to insulin resistance. *J Physiol.* 2009 585 (Pt 21) 5031-5037.
30. 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.
31. Homko CJ, Sivan E, Reece EA & Boden G. Fuel metabolism during pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* 1999 17 119-125.
32. 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.
33. Friedman J, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T & Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999 48.
34. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L & Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 282 E522-533.
35. Kuhl C. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998 21(Suppl. 2) B19 –B26.
36. Buchanan TA & Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation* 2005 115 485-491.
37. 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.

38. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee W.P & Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 1999 48 848-854.
39. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000 71 1256-1261S.
40. Huda SS, Brodie LE & Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 15 70-76.
41. 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.
42. 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)*. Ed E Medica. Amsterdam, 1979.
43. Dauncey MJ, Gandey G & Gairdner D. Assessment of total body fat in infants from skinfold thickness measurements. *Arch Dis Child* 1977 52 223-227.
44. Widdowson EM, Southgate DAT & Hey EN. Body composition of the fetus and infant. In *Nutrition and metabolism of the fetus and infant*, pp 169-177. Ed Vesser HKA: The Hague: Martinus Nijhoff Publishers, 1979.
45. Catalano PM, Tyzbir ED, Allen SR, McBean JH & McAuliffe TL. Evaluation of fetal growth by estimation of neonatal body composition. *Obstet Gynecol* 1992 79 46-50.
46. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Semin Perinatol* 1984 8 74 – 93.
47. 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 1745-1750.
48. 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.
49. Dabelea D, Hanson R, Lindsay R, Pettitt D, Imperatore G, Gabir M, Roumain J, Bennett P & Knowler W. Intrauterine exposure to diabetes conveys risk for type 2 diabetes and obesity: a study in discordant siblings. *Diabetes* 2000 49 2208–2211.
50. 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.

51. Langer O, Rodriguez DA, Xenakis MJ, McFarland MB, Berkus MD & Arredondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *AmJObstet Gynecol* 1994 170 1036-1047.
52. Jansson T, Cetinb I, Powella TL, Desoyec G, Radaellib T, Ericsson A & Sibley C P. Placental Transport and Metabolism in Fetal Overgrowth – A Workshop Report. *Placenta* 2006 27,Supplement A.
53. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF & Romero R. New fetal weight estimation models using fractional limb volume. *Ultrasound Obstetric Gynecol* 2009 34 556-565.
54. Battaglia FC & Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967 71 159–163.
55. Abramovicz JS, Sherer DM & Woods JR. Ultrasonographic measurement of cheek-to-cheek diameter in fetal growth disturbances. *Am J Obstet Gynecol* 1993 169 405-408.
56. Chang TC, Robson SC, Spencer JA & Gallivan S. Ultrasonic fetal weight estimation:analysis of inter- and intra-observer variability. *J Clin Ultrasound* 1993 21 515-519.
57. Shepard MJ, richards UA, Berkowitz RL, Warsoff SL & Hobbins JC. An evaluation of two equations for predicting fetal weight by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1982 142 47-54.
58. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB & Park SK. Estimating fetal age:computer assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984 152 497-501.
59. Benacerraf BE, Gelman R & Frigoletto FD. Sonographically estimated fetal weights:accuracy and limitations. *Am J Obstet Gynecol* 1988 159 1118-1121.
60. Deter RL & Harrist RB. Detection of growth abnormalities. In *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.*, edn p. 387. Eds Chervenak FA, Isaacson GC & Campbell S: Boston, Little Brown & Co, 1993.
61. Boyd ME, Usher RH & FH M. Fetal macrosomia:prediction, risk, proposed management. *Obstet Gynecol* 1983 61 715-722.
62. Hadlock FP, Harrist RB, Fearneyhough Th, Deter RL, Park SK & Rossavik IK. Use of femur length/abdominal circumference ratio in detecting the macrosomic fetus. *Radiology* 1985 154 503-505.
63. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL & Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. *Radiology* 1984 150 535-540.



64. Buchanan TA, Kjos SL, Manaoro MN, WuP, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM & Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994 17 275–283.
65. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000 43 283-297.
66. Van Assche EA. Symmetric and asymmetric fetal macrosomia in relation to longterm consequences. *Am J Obstet Gynecol* 1997 177 563-564.
67. Parretti E, Carignani L, Bartoli E, Borri P, La Torre P, Mecacci F, Martini E, Scarselli G & Mello G. Sonographic evaluation of fetal growth and body composition in women with different degrees of normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003 26 2741-2748.
68. Beattie RB & Johnson P. Practical assessment of neonatal nutrition status beyond birth weight: an imperative for the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 101 842–846.
69. Rotmensch S, Celentano C, Libetati M, Malinger G, Sadan O, Bellati U & Glezerman M. Screening efficacy of the subcutaneous tissue width/femur length ratio for fetal macrosomia in the non-diabetic pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 13 340-344.
70. Malcom G, Bhattacharya A, Velez-Duran M, Guzman M, Oalman M & Strong J. Fatty acid composition of adipose tissue in humans: differences between subcutaneous sites. *Am J Nutr* 1989 50 288-291.
71. Bernstein IM & Catalano P.M. Ultrasonographic estimation of fetal body composition for children of diabetic mothers. *Invest Radiol* 1991 26 722-726.
72. Bernstein IM, Goran MI, Amini SB & Catalano P.M. Differential growth of fetal tissues during the second half of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997 176 28-32.
73. Bernstein IM & Catalano P.M. Examination of factors contributing to the risk of cesarean section in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1994 83 462-465.
74. Deter RL, Warda A, Rossavik IK, Duncan G & Hadlock FP. Fetal thigh circumference: a critical evaluation of its relationship to menstrual age. *J Clin Ultrasound* 1986 14 105-110.
75. Matsumoto M, Yanagihara T & Hata T. Three-dimensional qualitative sonographic evaluation of fetal soft tissue. *Hum Reprod* 2000 15 2438-2442.
76. Sood AK, Yancey M & Richards D. Prediction of fetal macrosomia using humeral soft tissue thickness. *Obstet Gynecol* 1995 85 937-940.
77. Larciprete G, Valentise H, Vasapollo B, Novell GP, Parretti E, Altomare F, Di Pierro G, Menghini S, Barbati G, Mello G & Arduni D. Fetal subcutaneous tissue thickness (SCTT) in healthy and gestational diabetic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 2003 22 591–597.

78. Petrikovsky BM, Oleschuk C, Lesser M, Gelertner N & Gross B. Prediction of fetal macrosomia using sonographically measured abdominal subcutaneous tissue thickness. *J Clin Ultrasound* 1997 25 378-382.
79. Santolaya-Forgas J, Meyer WJ, Gauthier DW & Kahn D. Intrapartum fetal subcutaneous tissue/femur length ratio:an ultrasonographic clue to fetal macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1994 171 1072-1075.
80. 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.
81. Jeanty P, Romero R & Hobbins JC. Fetal limb volume: A new parameter to assess fetal growth and nutrition. *J Ultrasound Med* 1985 4 273-282.
82. Kuo HC, Chang FM, Wu CH, Yao BL & Liu CH. The primary application of three-dimensional ultrasonography in obstetrics. *Am J Obstet Gynecol* 1992 166 880-886.
83. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH & Davidson TE. Distance and volume measurement using three-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995 14 881-886.
84. King DL, King DL Jr & Shao MYC. Evaluation of in vitro measurement accuracy of a three-dimensional ultrasound scanner. *J Ultrasound Med* 1991 10 77-82.
85. Riccabona M, Nelson TR, Pretorius DH & Davidson TE. In vivo three-dimensional sonographic measurement of organ volume:Validation in the urinary bladder. *J Ultrasound Med* 1996 15 627-632.
86. Lee A, Kratochwil A, Stumplen J, Deutinger J & Bernaschek G. Fetal lung volume determination by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996 175 588-592.
87. Chang FM, Liang RI, Ko HC, Yao BL, Chang CH & Yu CH. Three-dimensional ultrasound-assessed fetal thigh volumetry in predicting birth weight. *Obstet Gynecol* 1997 90 331-339.
88. Liang RI, Chang FM, Yao BL, Chang CH, Yu CH & Ko HC. Predicting birth weight by fetal upper-arm volume with use of three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1997 177 632-638.
89. Schild RL, Fimmers R & Hansmann M. Fetal weight estimation by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 16 445-452.

90. Khoury FR, Stetzer B, Myers SA & Mercer B. Comparison of estimated fetal weights using volume and 2-dimensional sonography and their relationship to neonatal markers of fat. *J Ultrasound Med* 2009 28 309-315.
91. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Thomson JA, Mihalopoulos N, Byrne J & Varner MW. Newborn adiposity measured by plethysography is not predicted by late gestation two-dimensional ultrasound measurements of fetal growth. *J Nutr* 2009 139 1772-1778.
92. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M & Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963 32 793-900.
93. Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C & DeCurtis M. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998 27 184-190.
94. Weststrate JA & Deurenberg P. Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. *Am J Clin Nutr* 1989 50 1104-1115.
95. 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.
96. 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 skinfold thickness. *J Clin Ultrasound* 1990 18 9-14.
97. Oakley JR & Parsons RJ. Skinfold thickness as an indicator of neonatal hypoglycaemia in infants with birthweights over 2500 g. *Dev Med Child Neurol* 1977 19 585-588.
98. 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 25 175-181.
99. Moreno LA, Fleta J, Sarría A, Rodríguez G, Gil C & Bueno M. Secular changes in body fat patterning in children and adolescent of Zaragoza (Spain) ,1980-1995. *Int J Obes* 2001 25 1656-1660.
100. Catalano PM, Thomas AJ, Avallone DA & Amini SB. Anthropometric estimation of neonatal body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995 173 1176-1181.
101. McGowan A, Jordan M & MacGregor J. Skinfold thickness in neonates. *Biol Neonate* 1975 25 66-84.
102. Catalano PM, Drago NM & Amini SB. Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1995 172 1464-1470.

103. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE & Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. . *Growth* 1976 40 329-341.
104. Koo WWK, Walters JC & Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutric* 2000 130 2188-2194.
105. Catalano PM & Kirwan JP. Maternal factors that determine neonatal size and body fat. *Curr Diab Rep* 2001 1 71-77.
106. Guihard-Costa AM, Papiernik E & Kolb S. Maternal predictors of subcutaneous fat in the term newborn. *Acta Paediatr* 2004 93 346-349.
107. Henriksen T. Nutrition and pregnancy outcome. *Nutr Rev* 2006 64 (Suppl.) 72-91.
108. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ & Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. . *Am J Clin Nutr* 1999 70 1090-1095.
109. Taylor RW, Gold E, Manning P & Goulding A. Gender differences in body fat content are present well before puberty. *Int J Obes* 1997 21 1082-1084.
110. Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, Smith EO & Ellis KJ. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res* 2000 47 578-585.
111. Koo WWK, Walters JC & Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr* 2000 130 2188-2194.
112. Guihard-Costa AM, Grangé G, Larroche JC & Papiernik E. Sexual differences in anthropometric measurements in French newborns. *Biol Neonate* 1997 72 156-164.
113. Rodriguez G , Samper P, Ventura P , Moreno L.A, Olivares JL & Pérez-Gonzalez JM. Gender differences in newborn subcutaneous fat distribution. *Eur J Pediatr* 2004 163: 457-461.
114. Luque V, Mendez G, Capdevila F, Closa R, Ferre N, Reina G & Escribano J. Subcutaneous fat stores related to weight in full-term neonates. *Annals of Human Biology* 2009 36 88-97.
115. Deurenberg P, Pieters JJJ & Hautvast JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990 63 293-303.
116. Westrate J, Deurenberg P & van Tinteren H. Indices of body fat distribution and adiposity in Dutch children from birth to 18 years of age. *Int J Obes* 1989 13 465-478.
117. Friedman JM. Obesity in the new millennium. *Nature* 2000 404 632-634.
118. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD & Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents. *JAMA* 2002 288 1728-1732.

119. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L & Amini SB. Phenotype of infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 30 S156-160.
120. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 37 1595–1607.
121. International Diabetes Federation. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005 A new worldwide definition of the metabolic syndrome.
122. Pittas AG, Nandini J & Greenberg A. Adipocytokines and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004 89 447-452.
123. Randle PJ, Garland PB, Hales CN & Newsholme EA. The glucose–fatty acid cycle, its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963 1 785–789.
124. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzalez N, Balsells M, Luna R, Cortazar A, Navarro P, Ramirez O, Flandez B, Pallardo LF, Hernandez-Mijas A, Ampudia J, Fernandez-Real JM, Corcoy R, Carpenter SGftSotlo & and Coustan GDM Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005 48 1736–1742.
125. Clausen T, Burski TK, Oyen N, Godang K, Bollerslev J & Henriksen T. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *European Journal of Endocrinology* 2005 153 887–894.
126. Verhaeghe J, Van BR & Van HE. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better? *Metabolism*. 2006 55 339–344.
127. Ronti T, Lupattelli G & Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006 64 355-365.
128. Chandran M, Phillips S, Ciaraldi T & Henry R. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003 26 2442-2450.
129. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G & Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995 270 26746–26749.
130. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T & Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 257 79-83.

131. Corbetta S, Bulfamante G, Cortelazzi D, Barresi V, Cetin I, Mantovani G, Bondioni S, Beck-Peccoz P & Spada A. Adiponectin expression in human fetal tissues during mid- and late gestation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 90 2397-2402.
132. Hu E, Liang P & Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J. Biol. Chem* 1996 271 10697-10703.
133. Maedaa K, Okuboa K, Shimomura I, Funahashib T, Matsuzawab Y & Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Genetranscript 1). *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1996 221 286-289.
134. Nakano Y, Tobe T, NH C-M, Mazda T & Tomita M. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J. Biochem (Tokyo)* 1996 120 803-812.
135. Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, Dotte S, De Matos F, Durand E, Lepretre F, Lecoecur C, Gallina P, Zekiri L, Dina C & Froguel P. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet* 2000 67 1470-1480.
136. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE & Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 98 2005-2010.
137. Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH & Kumar S, 2003. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 2003 5 131-135.
138. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T & Matsuzawa Y. Plasma concentration of a novel adipose specific protein adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20 1595-1599.
139. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, Matsuda M, Kondo H, Furuyama N, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Funahashi T & Matsuzawa Y. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulinsensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2001 51 2734-2741.
140. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Uchida S, Kita S, Hara K, Hada Y, Vasseur F, Froguel P, Kimura S, Nagai R & Kadowaki T. Impaired multimerization of human

- adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin. *Journal of Biological Chemistry* 2003 278 40352–40363.
141. Pajvani UB, Du X, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess Th, Engel J, Brownlee M & PE; S. Structure-Function Studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/Adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *Journ Biol Chemist* 2003 28 9073-9085.
142. Pajvani UB, Hawkins M, Combs T, Rajala M, Doebber T & J B. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity. *J Biol Chem* 2004 279 12152–12162.
143. Pajvani UB, Du XL, Combs TP, Berg AH, Rajala MW, Schulthess T, Engel J, Brownlee M & Scherer PE. Structure function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin – implications for metabolic regulation and bioactivity. *Journal of Biological Chemistry* 2003 278 9073–9085.
144. Basu R, Pajvani UB, Rizza RA & Scherer PE. Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and in type 2 diabetes: differential regulation from nondiabetic subjects. . *Diabetes*. 2007 56 2174–2177.
145. Ong GK, Hamilton JK, Sermer M, Connelly PW, Maguire G, Zinman B, Hanley AJ & Retnakaran R. Maternal serum adiponectin and infant birthweight: the role of adiponectin isoform distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 67 108–114.
146. Fisher FFM, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, McTernan PG, Scherer PE & Kumar S. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005 48 1084-1087.
147. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworapongsa T, Kim SK, Pacora P, Yeo L, Gotsch F, Dong Z, Yoon BY, Hassan SS & Kusanovic JP. Maternal serum adiponectin multimers in patients with a small-for-gestational-age newborn. *J Perinat Med* 2009 37
148. Wang Y, Lam KSL, Yau M-H & Xu A. Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications. *Biochem. J*. 2008 409 623-633.
149. Lara-Castro C, Doud EC, Tapia PC, Muñoz AJ, Fernandez JR, Hunter GR, Gower BA & Garvey WT. Adiponectin Multimers and Metabolic Syndrome Traits:Relative adiponectin resistance in african americans. *Obesity* 2008 16 2616-2623.
150. Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, Maguire G., Sermer M & Zinman B. Low serum levels of high molecular weight adiponectin in Indo-Asian women during pregnancy:

- evidence of ethnic variation in adiponectin isoform distribution. *Diabetes Care*, 2006 29 1377–1379.
151. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn B.B & Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine* 2002 8 1288-1295.
152. Beltowski J. Adiponectin and resistin- new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003 9 RA55-RA61.
153. Kadowaki T & Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005 26 439–451.
154. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Nakamura T, Yamashita S, Funahashi T & Matsuzawa Y. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999 100 2473–2476.
155. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Tenner AJ, Tomiyama Y & Matsuzawa Y. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000 96 1723-1732.
156. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Hiraoka H, Nakamura T, Funahashi T & Matsuzawa Y. Osaka CAD Study Group. Coronary artery disease. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 23 85–89.
157. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, Tahaka S, Matuzawa Y, Chao C-L, Tai T-Y & Chuang L-M. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86 3815-3819.
158. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R & Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women. *JAMA* 2003 289 1799-1804.
159. Kappes A & Loffler G. Influences of iono-mycin, dibutyryl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000 32 548-554.
160. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y & Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2005 65 65–75.



161. Suwaki N, Masuyama H, Nakatsukasa H, Masumoto A, Sumida Y & Takamoto N. Hypoadiponectinemia and circulating angiogenic factors in overweight patients complicated with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 12.
162. Nien JK, Mazaki-Tovi S, Romero R EO, Kusanovic JP, Gotsch F, Pineles BL, Gomez R, Edwin S, Mazor M, Espinoza J, Yoon BH & hassan SS. Plasma adiponectin concentrations in non-pregnant, normal and overweight pregnant women. *J Perinat Med* 2007 35 522–531.
163. Paradisi G, Ianniello F, Tomei CL, Bracaglia M, Carducci B, Gualano MR, La Torre G, Banci M & Caruso A. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinology* 2010 26 539-545.
164. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszas E, Palik E & Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care* 2004 27 274–275.
165. 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.
166. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Erez O, Vaisbuch E, Gotsch F, Mittal P, Than NG, Nhan-Chang CH-L, Chaiworapongsa T, Edwin S, Camacho N, Gomez R, Nien Jk & Hassan SS. Adiponectin Multimers in Normal Pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 21 796–815.
167. Berg AH, Combs TP & Scherer PE, 2002. Acrp30/ adiponectin: an adipocytokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metabolism* 2002 13 84-89.
168. Hara K, Boutin P , Mori Y, Tobe K, Dina C, Yasuda K, Yamauchi T, Otabe S, Okada T, Eto K, Kadowaki H, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y, Nagai R, Taniyama M, Matsubara K, Yoda M, Nakano Y, Tomita M, Kimura S, Ito C, Froguel P & Kadowaki T. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes* 2002 51 536-540.
169. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE & Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001 86 1930-1935.
170. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, H K, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P & Kadowaki T. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med* 2001 7 941-946.

171. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A & Alford FP. Do adiponectin, TNFalpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2006 22 131–138.
172. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M & Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 27 799–800.
173. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Huang IT, Ho SC & Chu CH. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24-31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2005 21 1095-1099.
174. Lopez-Bermejo A, Fernandez-Real JM, Garrido E, Rovira R, Brichs R, Genaro P, Bach C, Cabrero D, Kihara S, Funahashi T, Vendrell J & Ricart W. Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. *Clinical Endocrinology* 2004 61 544–552.
175. Wang J, Wang SH, Shang LX, Dong X, Wang X, Zhang F, Wu N, Xu LM & Ye YY. Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical and maternal serum with fetal macrosomia. *J Obstet Gynaecol Res* 2010 36 533-537.
176. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, Chung YF, Jong SB & Su JH. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birth weights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 83 165–169.
177. Ranheim T, Haugen F, Staff AC, Braekke K, Harsem NK & Drevon CA. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004 83 341–347.
178. Williams M, Qiu CH, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T & Luthy D. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89 2306-2311.
179. Kinalski M, Telejbo B, Kuzmicki M, Kretowski A & Kinalska I. Tumor necrosis alpha system and plasma adiponectin concentrations in women with gestational diabetes. *Horm Metab Res* 2005 37 450-454.
180. Ategbo JM, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, Miled A, Grissa A, Jerbi M, Tabka Z & Khan NA. Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006 91 4137–4143.

181. Meller M, Qiu C, Vadachkoria S, Abetew DF LD & Williams MA. Changes in placental adipocytokine gene expression associated with gestational diabetes mellitus. . *Physiol Res* 2006 55 501-512.
182. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, Cetin I, Cortelazzi R, Beck-Peccoz P & Spada A. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007 66 447-453.
183. Retnakaran R, Connelly PW, Maguire G, Sermer M, Zinman B & Hanley AJG. Decreased high-molecular-weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of Type 2 diabetes. . *Diabetic Medicine*, 2007 24 245–252.
184. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworapongsa T, Kim SK, Pacora P, Yeo L, Gotsch F, Dong Z, Yoon BH, Hassan SS & Kusanovic JP. Maternal serum adiponectin multimers in gestational diabetes. *J Perinat Med* 2009 37 637-650.
185. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ & Zinman B. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycaemia. *Diabetologia* 2010 53 268–276.
186. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, Di Benedetto A & Jasonni VM. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. . *Obstet Gynecol* 2005 106 340–344.
187. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC & Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006 290 E326–333.
188. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E & Sorokin Y. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. . *Am J Obstet Gynecol Obstet Invest* 2005 193 979–983.
189. Kajantie E, Kaaja R, Ylikorkala O, Andersson S & Laivuori H. Adiponectin concentrations in maternal serum: elevated in preeclampsia but unrelated to insulin sensitivity. *J Soc Gynecol Investig.* 2005 12 433–439.
190. Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA & Sattar N. Paradoxical elevation of adiponectin concentrations in women with preeclampsia. *Hypertension*, 2003 42 891–894.
191. Takemura Y, Osuga Y, Koga K, Tajima T, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T & Taketani Y. Selective increase in high molecular weight adiponectin concentration in serum of women with preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology* 2007 73 60-65.

192. Mazaki-Tovi S, Romero R, Vaisbuch E, Erez O, Mittal P, Chaiworaponsa T, Kwon Kim S, Pacora P, Yeo L, Gotsch F, Dong Z, Nhan-Chang CH-L, Jodicke C, Yoon BH, Hassan SS & Kusanovic JP. Dysregulation of maternal serum adiponectin in preterm labor. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2009 22 887–904.
193. Bretelle F, Sabatier F, Blann A, D'Ercole C, Boutiere B & Mutin M. Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestational age fetuses: comparison with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001 108 1277–1282.
194. Erez O, Romero R, Espinoza J, Fu W, Todem D & Kusanovic JP. The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008 21 279-287.
195. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Dombrowski M & Erez O. Preeclampsia and smallfor gestational age are associated with decreased concentrations of a factor involved in angiogenesis: soluble Tie-2. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 21 389-402.
196. Savvidou MD, Sotiriadis A, Kaihura C, Nicolaidis KH & Sattar N. Circulating levels of adiponectin and leptin at 23–25 weeks of pregnancy in women with impaired placentation and in those with established fetal growth restriction. . *Clin Sci (Lond)*. 2008 115 219-224.
197. Gerretsen G, Huisjes HJ & Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. . *Br J Obstet Gynaecol*. 1981 88 876–881.
198. Kusanovic JP, Romero R, Hassan SS, Gotsch F, Edwin S & Chaiworapongsa T. Maternal serum soluble CD30 is increased in normal pregnancy, but decreased in preeclampsia and small for gestational age pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007 20 867–878.
199. Schiff E, Friedman SA, Baumann P, Sibai BM & Romero R. Tumor necrosis factor-alpha in pregnancies associated with preeclampsia or small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 1994 170 1224–1229.
200. Kyriakakou M, Malamitsi-Puchner A, Militsi H, Boutsikou T, Margeli A & Hassiakos D. Leptin and adiponectin concentrations in intrauterine growth restricted and appropriate for gestational age fetuses, neonates, and their mothers. *Eur J Endocrinol*. 2008 158 343–348.
201. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M, Tonessen P, Faber R & Stepan H. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 66 434–439.

202. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P & Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 4031–4036.
203. Odden N & Mørkrid L. High molecular weight adiponectin dominates in cord blood of newborns but is unaffected by pre-eclamptic pregnancies. *Clinical Endocrinology* 2007.
204. Sivan E, Mazaki-Tovi S & Pariente C et al. Adiponectin in human cord blood: Relation to fetal birth weight and gender. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 88 5656–5660.
205. Kotani Y, Yokota I, Kitamura S, Matsuda J, Naito E & Kuroda Y. Plasma adiponectin levels in newborns are higher than those adults and positively correlated with birth weight. *Clin Endocrinol* 2004 61 418-423.
206. Sparks JW, Ross JC & Cetin I. Intrauterine growth and nutrition. . In *Fetal and Neonatal Physiology*, pp 267-289. Eds R. A. Polin & W. W. Fox. Philadelphia.: W.B. Saunders, 1998.
207. Caminos JE, Nogueiras R & Gallego R. Expression and regulation of adiponectin and receptor in human and rat placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 90 4276-4286.
208. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D & Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 1730–1736.
209. Sivan E & Boden G. Free fatty acids, insulin resistance and pregnancy. *Curr Diabetes Rep* 2003 3 319-322.
210. Tsai PJ, Yu CH, Hsu SP, Lee YH, Chio CH, Hsu YW, Ho SC & Chu CH. Cord plasma concentrations of adiponectin and leptin in healthy neonates: positive correlation with birth weight and neonatal adiposity. *Clin Endocrinol* 2004 61 88-93.
211. Sihanidou T, Margeli A, Garatzioti M, Davradou M, Apostolakou F, Papassotiropoulos I & Mandyla H. Disparity in circulating adiponectin multimers between term and preterm infants. *J Perinat Med* 2009 37 683–688.
212. Lindsay RS, Walker JD, Havel PJ, Hamilton BA, Calder AA & Johnstone FD. Adiponectin is present in cord blood but is unrelated to birth weight. *Diabetes Care* 2003 26 2244–2249.
213. Nakano Y, Itabashi K & Maruyama T. Association between serum adipocytokine and cholesterol levels in cord blood. *Pediatrics International* 2009 51 790-794.
214. Martinez-Cordero C, Amador-Licona NA, Guizar-Mendoza JM, Hernandez-Mendez J & Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin and

- insulin-like growth factor 1 in small for gestational age infants. *Archives of Medical Research* 2006 37 490–494.
215. Cianfarani S, Martinez C, Maiorana A, Scirè G, Spadoni GL & Boemi S. Adiponectin levels are reduced in children born small for gestational age and are inversely related to postnatal catchup growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 89 1346–1351.
216. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Czernichow D & Levy-Marchal C. Low serum adiponectin levels in subjects born small for gestational age: impact on insulin sensitivity. *International Journal of Obesity*, 2006 30 83–87.
217. Ibañez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Angulo M, Sebastiani G & Zegher F. High-Molecular-Weight Adiponectin in Children Born Small- or Appropriate-for-Gestational-Age. *J Pediatr* 2009 155 740-742.
218. Yoshida T, Nagasaki H, Asato Y & Ohta T. The ratio of highmolecular weight adiponectin and total adiponectin differs in preterm and term infants. *Pediatr Res.* 2009 65 580–583.
219. Banga A, Bodles AM, Rasouli N, Ranganathan G, Kern PA & Owens RJ. Calcium is involved in formation of high molecular weight adiponectin. *Metab Syndr Relat Disord* 2008 6 103–111.
220. Schraw T, Wang ZV, Halberg N, Hawkins M & Scherer PE. Plasma adiponectin complexes have distinct biochemical characteristics. *Endocrinology* 2008 149 2270–2282.
221. Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J, Chen B, Lam MC, Tse C, Cooper GJ & Lam KS. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem.* 2005 280 18073-18080.
222. Peake PW, Hughes JT, Shen Y & Charlesworth JA. Glycosylation of human adiponectin affects its conformation and stability. *J Mol Endocrinol* 2007 39 45–52.
223. Richards AA, Stephens T, Charlton HK, Jones A, Macdonald GA, Prins JB & et al. Adiponectin multimerization is dependent on conserved lysines in the collagenous domain: Evidence for regulation of multimerization by alterations in posttranslational modifications. *Mol Endocrinol.* 2006 20 1673–1687.
224. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001 98 525-538.
225. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo (3ª edición). *Av Diabetol* 2006 22 73-87.

226. Diet, nutrition & and the prevention of chronic diseases. World Health Organ Tech Rep Ser, 2003. 916 i-149. backcover.
227. 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.
228. Lee W, Balasubramaniam M, Deter RL, Hassan SS, Gotsch F, Kusanovic JP, Gonçalves LF & Romero R. Fractional limb volume – a soft tissue parameter of fetal body composition: validation, technical considerations and normal ranges during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009 33 427–440.
229. Cárdenas-López C, Karime Haua-Navarro K, Suverza-Fernández A & Perichart-Perera CO. Mediciones antropométricas en el neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005 62 214-224.
230. Deurenberg P, Pieters JJJ & Hautvast JGAJ. The assessment of the body fat percentage by skinfold thickness measurements in childhood and young adolescence. *Br J Nutr* 1990 63 293-303.
231. 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.
232. Generalitat de Catalunya. Corbes de referència de pes, perímetre cranial i longitud en néixer de nounats d'embarassos únics, de bessons i de trigèmins a Catalunya. edn Direcció General de Salut Pública. Ed Dd Salut: Prous Science, S.A., 2008.
233. Abramowitz M & Stegun I. *Handbook of Mathematical Functions: with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables [Paperback]*. Dover Publications, 1964.
234. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA & Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 2000 320 967-971.
235. Fuglsang J, Sandager P, Frystyk J, Møller N, Flyvbjerg A & Ovesen P. Alterations in circulating adiponectin levels occur rapidly after parturition. *Eur J Endocrinol* 2010 163 69-73.
236. Fisher FFM, Trujillo ME, Hanif W, Barnett AH, Mc Ternan PG, Scherer P E & Kumar S. Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males. *Diabetologia* 2005 48 1084-1087.
237. Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, Klein RL & Garvey WT. Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster. *Diabetes* 2006 55 249-259.

238. Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos N, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D & Creatsas GK. Serum adiponectin during pregnancy and post partum in women with gestational diabetes and normal control. . *Gynecol Endocrinology* 2008 24 614–619.
239. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I, Tomita M, Taniyama M & Matsubara K et al. Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Lond)*. 2002 103 137– 142.
240. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, Retzlaff BM, Knopp RH, Brunzell JD & Kahn SE. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins:evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003 46 459-469.
241. Lowe LP, Metzger B, Lowe WL, Dyer AR, McDade Th W, McIntyre HD & for the Hapo Study Cooperative Research Group. Inflammatory Mediators and Glucose in Pregnancy:Results from a subset of the hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 95 5427-5434.
242. Vitoratos N, Deliveliotou A, Vlahos N, Mastorakos G, Papadias K, Botsis D & Creatsas GK. Serum adiponectin during pregnancy and post partum in women with gestational diabetes and normal control. *Gynecol Endocrinology* 2008 24: 614–619.
243. Soheilykhan S, Mohammadi M, MOjibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H & Afkhami-Ardekani M. Maternal serum adiponectin concentration in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinology* 2009 25 593-596.
244. Harrington TA, Thomas EL, Frost G, Modi N & Bell J. Distribution of adipose tissue in the newborn. *Pediatr Res* 2004 55 417-441.
245. Weyermann M, Beermann Ch, Brenner H & Rothenbacher D. Adiponectin and Leptin in Maternal Serum,Cord Blood, and Breast Milk. *Clinical Chemistry* 2006 52 2095–2102
246. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Efraty Y, Schiff E, Shoham A & Sivan E. Determining the source of fetal adiponectin. *J Reprod Med*. 2007 52 774-778.
247. Pinar H, Basu S, Hotmire K, Laffineuse L, Presley L, Carpenter M, Catalano PM & Hauguel de Monzon S. High Molecular Mass Multimer Complexes and Vascular Expression Contribute to High Adiponectin in the Fetus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 93 2885-2890.
248. Pardo I, Geloneze B, Tambascia M & Barros-Filho A. Hyperadiponectinemia in newborns:relationship with leptin levels and birth weight. *Obesity Research* 2004 12 521-524.



249. Basu S, Laffineuse L, Presley L, Minium J, Catalano PM & Haugel-de Monzon S. In Utero gender dimorphism of adiponectin reflects insulin sensitivity and adiposity of the fetus. *Obesity* 2009 17 1144-1149.
250. Lau S, Hng TM, De Vries B, McLean M & Cheung NW. Sexual dimorphism of high molecular weight adiponectin in cord blood. *Clinical Endocrinology* 2009 70 498-501.
251. Mantzoros CS, Petridou E, Alexe D-M, Skalkidou A, Dessypris N, Papatoma E, Salvanos H, Shetty G, Gavrilu A, Kedikoglou S, Chrousos G & Trichopoulos D. Serum adiponectin concentrations in relation to maternal and perinatal characteristics in newborns. *Eur J Endocrinol.* 2004 151 741-746.
252. Inami I, Okada T, Fujita H, Makimoto M, Shigeharu H, Minato M, Takahashi S, Harada K & Yamamoto T. Impact of serum adiponectin concentration on birth size and early postnatal growth. *Pediatr Res.* 2007 61 604-606.
253. Fu Y, Luo N, Klein RL & Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J. Lipid Res.* 2005 46 1369-1379.
254. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC & Krakoff J. Adiponectina and development of type 2 diabetes in Pima Indian population. *Lancet* 2002 360 57-58.
255. Vega-Sanchez R, Barajas-Vega H, Rozada G, Espejel-Nuñez A, Beltran-Montoya J & Vadillo-Ortega F. Association between adiposity and inflammatory markers in maternal and fetal blood in a group of Mexian pregnant women. *Br J Nutrition* 2010 104 1735-1739.
256. Figueras F, Torrents M, Muñoz A, Comas C, Antolín E, Echevarría M, Mallafré J & Carrera JM. References interval for fetal biometrical parameters. *Eur J Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002 105 25-30.
257. Dudley N J. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 25 80-89.