



Revisión

Diabetes mellitus materna y su influencia en el neurodesarrollo del niño; revisión sistemática

María José Aguilar Cordero¹, Laura Baena García², Raquel Rodríguez Blanque², Julio Latorre García², Norma Mur Villar³ y Antonio Manuel Sánchez López²

¹Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España. ²Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía, España. Departamento de Enfermería. Universidad de Granada, España. ³Grupo de Investigación CTS 367. Plan Andaluz de Investigación. Junta de Andalucía, España. Facultad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba.

Resumen

Introducción: en la actualidad, la diabetes se ha convertido en un problema de salud mundial. Las consecuencias que conlleva, tanto a corto como a largo plazo, hacen necesarios más estudios y conocimientos para su detección, control y tratamiento. Además, su prevalencia va en aumento, tanto en la población general como en las mujeres embarazadas. Se han descrito numerosos efectos en los bebés de madres diabéticas, tales como macrosomía fetal, hipoglucemia y un riesgo mayor de desarrollar obesidad en el futuro. Esta patología puede tener efectos negativos en el desarrollo neurológico del niño, pudiendo afectar a su capacidad intelectual, aumentando así las alteraciones cognitivas.

Objetivo: analizar los estudios que han investigado la relación existente entre la diabetes mellitus durante el embarazo y su influencia en el neurodesarrollo del niño a corto y largo plazo.

Métodos: se lleva a cabo una búsqueda sistemática y se seleccionan 20 artículos específicos sobre el tema, siguiendo las directrices PRISMA.

Resultados: en los estudios consultados cabe destacar una gran variedad metodológica, tanto en los instrumentos y escalas de valoración cognitiva como en la edad en la que se estudia la muestra. Sin embargo, la mayor parte de los investigadores concluyen que la diabetes materna puede tener consecuencias en el niño, tanto a corto como a largo plazo. También se describe una mayor tasa de obesidad, intolerancia a la glucosa, trastornos cardiovasculares y metabólicos y afectación del neurodesarrollo, pues aumentan los trastornos neuroconductuales y la capacidad intelectual.

MATERNAL DIABETES MELLITUS AND ITS IMPACT ON CHILD NEURODEVELOPMENT; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: at present, diabetes has become a global health problem. The consequences that entails, both short and long term, do more studies and knowledge necessary for detection, control and treatment. Moreover, its prevalence is increasing in both the general population and pregnant women. Numerous effects and complications have been reported in infants of diabetic mothers, such as fetal macrosomia, hypoglycemia and increased risk of developing obesity. This condition could have negative effects on the neurological development of the child and could affect his intellectual capacity and increase cognitive impairment.

Aims: to analyze the studies which have investigated in the relationship between diabetes mellitus during pregnancy and its impact on child neurodevelopment short and long-term.

Methods: we performed a systematic search and 20 specific articles on the subject selected would be selected following the PRISMA guidelines.

Results: in the studies consulted include a large methodological variety in both instruments and cognitive assessment scales, as in the age at which the sample is studied. However, most researchers conclude that maternal diabetes can have consequences for the child, both short and long-term. A higher rate of obesity, impaired glucose tolerance, cardiovascular and metabolic disorders and neurodevelopmental impairment is also

Correspondencia: María José Aguilar Cordero.
Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud.
Av/ de la Ilustración s/n - CP: (18071)
Universidad de Granada, Granada, España.
E-mail: mariajaguilar@telefonica.net

Recibido: 14-X-2015.
Aceptado: 14-XI-2015.

Conclusiones: la mayoría de los estudios consultados coinciden en describir alteraciones del desarrollo neurológico en los hijos de madres diabéticas, tanto en la capacidad cognitiva como en las áreas concretas relacionadas con el lenguaje expresivo, las relaciones sociales, las habilidades gráficas y el desarrollo psicomotor. Asimismo, otros trabajos de investigación han relacionado la diabetes materna con un aumento de la incidencia de trastornos del espectro autista, como hiperactividad, déficit de atención y esquizofrenia.

(Nutr Hosp. 2015;32:2484-2495)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10069

Palabras claves: *Diabetes gestacional y trastornos neurológicos. Diabetes gestacional y efectos en la descendencia. Diabetes gestacional y trastorno del espectro autista. Diabetes mellitus y alteraciones congénitas.*

Introducción

La Diabetes Mellitus es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce”. Existen tres tipos de diabetes, en función del momento de aparición: Diabetes tipo 1, de aparición en la infancia o adolescencia; Diabetes gestacional, que aparece durante el embarazo y es diagnosticada entre las semanas 24 y 28 y desaparece con el parto y Diabetes tipo 2, que cursa durante la edad adulta.

Esta enfermedad es en la actualidad un grave problema de salud que afecta a la población en diferentes etapas de la vida. Estimaciones de la OMS indican que el número de personas con diabetes en el mundo ha pasado de 30 millones en 1995 a 347 millones en la actualidad; y se estima que para el 2030 habrá 366 millones de diabéticos¹. Así pues, la diabetes se considera un problema de salud pública cuyo impacto, en términos económicos, sociales y en la calidad de vida, la convierte en una prioridad.

Las estimaciones de prevalencia de DM tipo 2 (DM2) en España varían entre el 4,8 y el 18,7% y en la DM tipo 1 (DM1), entre el 0,08 y el 0,2%. Se calcula que aproximadamente el 7% de las embarazadas son diagnosticadas de diabetes gestacional (DG)². En cuanto a la incidencia anual, se estima entre 146 y 820 por cada 100.000 personas, para la DM2, y entre 10 y 17 nuevos casos anuales por cada 100.000 personas para la DM1³.

A diferencia de la diabetes tipo 2, la diabetes tipo 1 tiene marcadores genéticos identificables y que se relacionan con el brazo corto del cromosoma 6. Actualmente se ha podido confirmar que esta enfermedad se transmite con los mismo marcadores genéticos (HLA-DR3 y DR4, HLA - DRB1, DQA1 Y DQB1) en cualquier población o etnia, pero existen poblaciones en las que la menor presencia de estos genes, así como su asociación a genes protectores, conllevan una menor prevalencia⁴.

described, which increase the neurobehavioral disorders and intellectual disability.

Conclusions: most of the studies agree in describing neurodevelopmental disorders in children of diabetic mothers, both in cognition and in the specific areas related to expressive language, social relations, graphical skills and psychomotor development. Other research has linked maternal diabetes with an increased incidence of autism spectrum disorders such as hyperactivity, attention deficits and schizophrenia.

(Nutr Hosp. 2015;32:2484-2495)

DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10069

Key words: *Gestational diabetes and neurological disorders. Gestational diabetes and effects on offspring. Gestational diabetes and autism spectrum disorder. Diabetes mellitus and congenital abnormalities.*

Varios estudios han demostrado que las tasas de malformaciones congénitas y mortalidad perinatal, en los hijos de mujeres diabéticas siguen siendo muy altas, en comparación con las mujeres sin diabetes^{5,6}. Estas afectaciones se producen de manera similar, tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, lo cual parece indicar que son más dependientes del nivel de glucemia y el control de la enfermedad que tiene la madre durante el embarazo, que del tipo de diabetes que padece⁷. Así mismo, se observa un aumento de la incidencia de alteraciones en el neurodesarrollo del niño, tales como discapacidad intelectual, trastornos de hiperactividad, autismo y esquizofrenia.

La formación del cerebro fetal se produce entre los días 21 y 28 desde la fecundación y tras el cierre del tubo neural. Es de destacar su rápido desarrollo durante el embarazo, particularidad que lo hace especialmente sensible a cambios en la dieta o las condiciones metabólicas maternas⁸.

Se han propuesto diversas teorías para explicar la repercusión neurológica de los hijos de madres diabéticas. El desarrollo del cerebro fetal durante la gestación requiere de un aporte adecuado de nutrientes que favorezca el proceso de sinapsis y mielinización de las neuronas^{9,10}. Uno de ellos es la glucosa, que atraviesa la barrera placentaria para satisfacer las necesidades energéticas del bebé, hecho que se produce con exceso en las mujeres diabéticas, especialmente en aquellas con valores glucémicos mal controlados. Esta situación la compensa el feto activando una hiperinsulinemia, lo que acarrea alteraciones metabólicas que influirán en el futuro control de la ingesta de alimentos y el peso corporal¹¹. A su vez, este exceso en la producción de insulina conlleva episodios periódicos de hipoglucemia fetal, que pueden suponer un daño irreversible para el cerebro¹².

Por otro lado, algunos estudios han observado una mayor prevalencia de diabetes gestacional en mujeres de nivel socioeconómico bajo¹³ y, por otro lado, una mayor probabilidad de que la descendencia presente trastornos del espectro autista¹⁴. Esta situación puede

deberse al menor acceso a los recursos sanitarios y a los hábitos de vida menos saludables de esta población¹⁵.

Por otra parte, diversos estudios cuestionan si la diabetes materna comporta un factor de riesgo para la aparición de alteraciones neurológicas fetales, por sí misma, o bien dicha afectación está determinada por el control glucémico durante el embarazo^{12,16}.

Al revisar los artículos publicados en torno a la afectación del neurodesarrollo de los hijos de madres diabéticas, destaca una gran variabilidad metodológica, especialmente en la edad en la que se valora la muestra así como en los instrumentos utilizados para detectar su grado de afectación neurológica.

En función del momento de valoración, los estudios consultados podrían clasificarse en cuatro grupos: los que analizan la muestra en el periodo fetal, a través de cardiocografía, ecografía o amniocentesis; los que analizan la muestra en el periodo neonatal, en los que destaca el electroencefalograma como principal instrumento de valoración; los que analizan el neurodesarrollo de los niños, especialmente en edad escolar y a través de escalas; por último, aquellos que analizan las capacidades intelectuales en la edad adulta, mediante escalas y cuestionarios adaptados.

Entre las escalas utilizadas para valorar el desarrollo neurológico destaca la WISC-IV (Wechsler Intelligence Scale for Children), también conocida como escala Wechsler, en mención a su autor¹⁷. Se trata de una prueba ampliamente utilizada para valorar las capacidades cognitivas. Actualmente contiene cuatro índices que examinan las habilidades intelectuales: Comprensión verbal, razonamiento perceptivo, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. El test se aplica a niños de 6 a 17 años. Puede ser utilizado para el diagnóstico de altas capacidades, de retraso mental leve o moderado, de trastornos del aprendizaje, de disfunciones neuropsicológicas y alteraciones de la atención, como el TDAH (Trastorno déficit de atención e hiperactividad). Del mismo modo, existe una versión para su aplicación en adultos, conocida como WAIS-IV (Wechsler Adult Intelligence Scale).

Cabe destacar que, en la actualidad, la discapacidad intelectual afecta al 1% de la población¹⁸. A pesar de los esfuerzos por prevenir esta alteración, no se ha producido un descenso notable de su incidencia, por lo que algunos estudios sugieren que pueden existir otros factores que aumenten la probabilidad de su aparición y que son desconocidos o poco estudiados al día de hoy y entre los cuales podría encontrarse la diabetes materna¹⁹.

Por otra parte, los trastornos del espectro autista (TEA) son definidos como un “grupo de discapacidades del desarrollo que pueden causar problemas significativos de socialización, comunicación y conducta”. Están incluidos en la clasificación DSM V publicada en 2013 y engloban tres tipos de trastorno: trastorno autista, Síndrome de Asperger y trastorno generalizado del desarrollo no especificado²⁰. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos

(CDC) calcula que esta alteración se presenta en 1 de cada 68 niños y entre el 30 y el 51% de los niños con trastorno autista tienen discapacidad intelectual asociada, definida como un cociente intelectual (CI) inferior a 70²¹.

Esta situación tiene importantes repercusiones sociales, económicas y sanitarias; de ahí que los intentos por llevar la investigación en este sentido resulten altamente beneficiosos.

Objetivo

Analizar los estudios que han investigado la relación existente entre la Diabetes Mellitus durante el embarazo y su influencia en el neurodesarrollo del niño a corto y largo plazo.

Método

La revisión fue elaborada siguiendo las directrices PRISMA. El propósito de estas directrices es garantizar que los artículos incluidos en la revisión son revisados en su totalidad de forma clara y transparente. Como tal, las directrices PRISMA usan una lista de control de 27 ítems en los que se detallan los requisitos para cada sección de la revisión (es decir, título, resumen, introducción, métodos, resultados, discusión, financiación) y un diagrama de flujo de cuatro fases que detalla la inclusión / exclusión de cada artículo (Fig. 1).

Para la presente revisión se han efectuado búsquedas en bases de datos, como Scopus, Pubmed, plataforma Web of Science (WOS) y en webs oficiales de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO).

Para la utilización correcta de los términos de búsqueda se consultó la edición 2014 de los descriptores en Ciencias de la Salud, en la página <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.

Las palabras clave utilizadas han sido: Diabetes gestacional y trastornos neurológicos. Diabetes gestacional y efectos en la descendencia. Diabetes gestacional y trastorno del espectro autista. Diabetes Mellitus y alteraciones congénitas. Del mismo modo, se han utilizado los descriptores en inglés: gestational diabetes AND neurological disorders, Gestational diabetes AND effects in offspring, gestational diabetes AND Autism Spectrum Disorder, Diabetes mellitus AND Congenital Abnormalities.

La búsqueda fue realizada por los autores de la investigación, mediante la lectura y síntesis de la información recogida y la selección de los artículos cuyo contenido estaba dotado de mayor relevancia, especificidad y evidencia científica.

A continuación, se recoge el número de artículos encontrados, en función de las palabras clave y las bases de datos utilizadas.

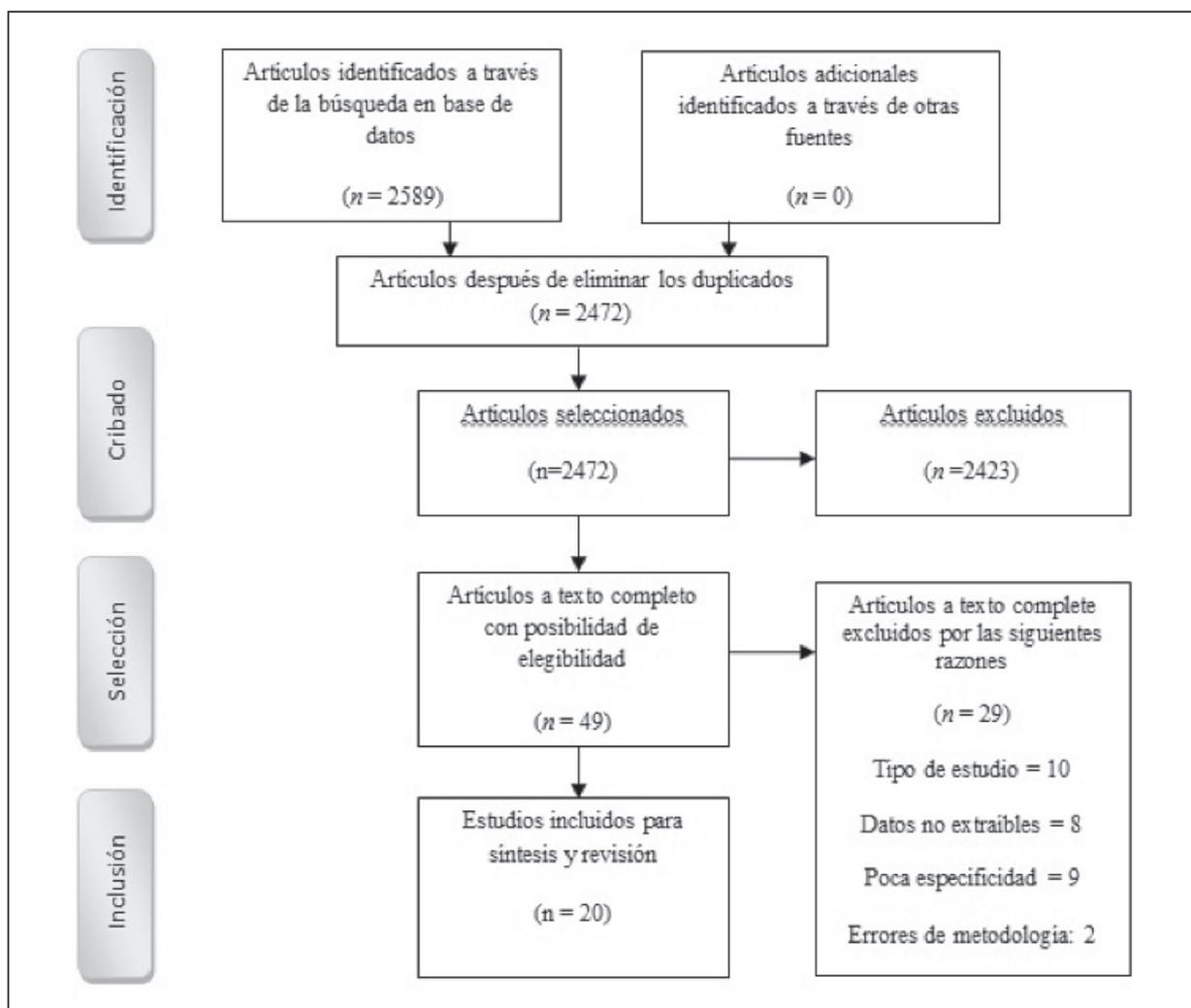


Fig. 1.—Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.

Tabla I
Palabras clave y artículos obtenidos.

Palabras Clave	SCOPUS	PUBMED	Web Of Science
Gestational diabetes-neurological disorders	37	402	70
Gestational diabetes-effects in offspring	538	399	606
Gestational diabetes-Autism Spectrum Disorder	16	16	24
Diabetes mellitus-Congenital Abnormalities	1.998	3.753	1.603

Número de artículos incluidos en la revisión: 51
 Número de artículos incluidos en la tabla de resultados: 20
 Número de artículos duplicados: 117
 Número de artículos con texto completo excluidos y razón de su exclusión: 29 artículos, por poca

especificidad con el tema a tratar o por errores de metodología.

En total, se seleccionaron 51 artículos para la presente revisión, procediendo a la lectura crítica de todo el documento al finalizar el proceso.

Resultados

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Edad de la muestra</i>	<i>Diseño</i>	<i>Método de evaluación utilizado</i>	<i>Conclusiones</i>
Bolaños y cols. ¹²	2007	Muestra total: 10 niños 5 hijos de madres con diabetes gestacional (grupo estudio) y 5 niños nacidos de madres sanas (grupo Control)	Se valoran los niños entre los 7 y los 8 años	Estudio retrospectivo de cohortes.	Escala Wechsler de (WISC-IV) y la Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).	Los niños hijos de madres diabéticas (HMD) mostraron: - tendencia a presentar un menor nivel de inteligencia - mayor número de signos neurológicos blandos (*) - menor destreza en tareas relacionadas con las habilidades gráficas.
Castro Conde y cols. ²²	2013	Muestra total= 45 23 hijos de madre diabética y 22 hijos de madres sanas.	Se valoran los niños entre los 2 y 3 días de vida	Estudio prospectivo de cohortes.	Electroencefalograma (EEG).	- Los recién nacidos de madre diabética mostraron desarrollo neurológico anormal en EEG. - Se determina que los niveles de HbA1c <6% podrían reducir riesgo de inmadurez cerebral
Cordón y cols. ²³	2009	Muestra total: 42 niños 18 nacidos de madre diabética (HMD) y 24 hijos de madres sanas	Se valoran los niños entre los 3 y 4 años	Estudio prospectivo de cohortes	WISC IV, WPPSI-R, EEG.	- Los resultados sugieren desviaciones y procesos de maduración retardada en la atención y la memoria entre los HMD y persisten hasta la edad de 4 años. - Se describe también riesgo de problemas emocionales y sociales en el futuro.
Dionne y cols. ²⁴	2008	Muestra total: 2.833 221 bebés de madres diabéticas y 2.612 hijos de madres sanas	Se valoran los niños entre 18 meses a 7 años	Estudio prospectivo de cohortes	Escala MacArthur, Escala Peabody y EDI (Early Development Instrument)	Los bebés de madres diabéticas (DMG), presentaron mayor dificultad en el lenguaje expresivo. También se relacionó con el nivel socio educativo de la madre.
Field y cols. ²⁵	2014.	Muestra total: 724 31 personas con Trastorno del espectro autista (TEA) y 81 T. hiperactividad (TDAH) se compararon con 612 personas sanas.	Se valoran los niños nacidos entre 1985-2003 y TDHA entre el 1991-2005	Estudio retrospectivo de cohortes.	DSM-IV	El tabaquismo materno, la prematuridad y la diabetes gestacional son factores de riesgo para ambos trastornos. - La lactancia materna en ausencia de psicopatología de los padres reduce el riesgo de TDAH.
Fraser y cols. ²⁶	2014.	Muestra total =723,775 varones adolescentes	Se valoran los niños entre 16 y 18 años	Estudio prospectivo de cohortes.	Tests de CI que miden capacidad lógica, espacial, verbal y técnica en examen de reclutamiento nacional de Suecia.	La DG se asoció con menor habilidad cognitiva. Se describe que el grado de afectación está relacionado también con las características familiares.
González y cols. ²⁷	2006	Muestra total= 47 18 mujeres sanas, 14 gestantes con diabetes I y 15 con diabetes gestacional.	Se evalúan gestantes de entre 36 y 39 SG.	Estudio transversal. Descriptivo.	Monitorización cardioto-cográfica, descripción de movimientos oculares observados a través de ecografía	Se observa alteración en el desarrollo neurológico en los fetos de las gestantes con DM (especialmente en mujeres con diabetes pre gestacional) respecto a los bebés de mujeres sanas.

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Edad de la muestra</i>	<i>Diseño</i>	<i>Método de evaluación utilizado</i>	<i>Conclusiones</i>
Krakowiak y cols. ²⁸	2012.	Muestra total= 1.004 niños. 517 niños con autismo (ASD/TEA), 172 niños con retraso de desarrollo (DD), y 315 desarrollo típico (TD).	Se valoran los niños entre 2 años y 5 años.	Estudio retrospectivo de cohortes	Entrevista Diagnóstica del autismo ADI-R y Lista de Observación Diagnóstica del Autismo ADOS.	-La diabetes, hipertensión y la obesidad eran más frecuentes entre las madres de niños autistas y con retraso en el desarrollo. -La diabetes, en particular, se asoció de forma significativa con mayores déficits en la expresión verbal en niños con autismo (TEA).
Mancitosh y cols. ²⁹	2006.	Muestra total: 2.359 embarazadas con diabetes tipo 1 o tipo 2 que dieron a luz entre 2002 y 2003.	Se estudian las muertes desde la semana 24 de gestación al día 8 post-nacimiento.	Estudio retrospectivo observacional	Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas (EUROCAT) y Clasificación Interna-cional de Enfermedades 10ª revisión (CIE-10)	Se describe una tasa de mortalidad perinatal tres veces superior y dos veces más prevalencia de anomalías congénitas en hijos de madres diabéticas respecto a hijos de madres sanas.
Mann y cols. ¹⁹	2013.	Muestra total: 165.311 parejas madres e hijos. Se identifican 5667 niños con discapacidad intelectual (DI) Y 159.531 sin DI.	Se valoran los niños entre 5 y 13 años	Estudio retrospectivo de cohortes.	Clasificación Internacional de enfermedades des 9ª revisión (CIE-9)	Describen aumento estadísticamente significativo en el riesgo de discapacidad intelectual entre los niños nacidos de madres con DM.
Moore y cols. ⁵	2001	Muestra total: 7332 embarazadas que se habían realizado amniocentesis. De ellas, 231 tenían DG.	Gestaciones entre 15 y 20 semanas y seguimiento durante un año.	Estudio prospectivo observacional.	Amniocentesis y clasificación del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades.	La prevalencia total de defectos cromosómicos fue dos veces mayor entre los hijos de las mujeres con DG que entre los hijos de mujeres sin DG.
Newham y cols. ³⁰	2013	Muestra total= 7148 120 embarazadas con diabetes (100 DM tipo 1, 20 DM tipo 2) y 7.028 mujeres sanas.	Detección de anomalías congénitas durante el embarazo y tras el nacimiento.	Estudio prospectivo observacional.	CIE 10 y Vigilancia Europea del Anomalías Congénitas (EUROCAT)	Mayor tasa de detección de anomalías congénitas en mujeres con diabetes mediante ultrasonidos durante el embarazo en comparación con las mujeres sanas.
Nomura y cols. ¹⁴	2012	Muestra total: 212 niños en edad preescolar.	Se valoran los niños entre 3-4 años	Estudio de cohortes.	Escala ADHRS-IV y lista Kiddie-SADS-PL	La DMG y el bajo nivel socio económico (BNS) de la madre afecta de forma negativa sobre el TDHA y las funciones neuroconductuales del niño.
Ornóy y cols. ³¹	2001.	Muestra total=146. 57 niños de madres con DM1 y 32 niños de mujeres con DMG. 57 hijos de madres sanas.	Se valoran los niños en edad escolar	Estudio observacional	WISC IV, Bender, prueba de Bruininks-Oseretzkí (habilidad motora)	Los investigadores concluyen que la DM1 y la DMG afectan negativamente a la capacidad de atención y las funciones motoras de la descendencia pero no a su capacidad cognitiva. Además, describen que estos efectos están relacionados con un mal control de la glucemia materna.

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Muestra</i>	<i>Edad de la muestra</i>	<i>Diseño</i>	<i>Método de evaluación utilizado</i>	<i>Conclusiones</i>
Steninger y cols. ³²	Suecia, 1998.	Muestra total=56 28 hijos de madres diabéticas (13 con hipoglucemia neonatal) y 15 sin hipoglucemia neonatal). 28 hijos de madres sanas.	Periodo neonatal y seguimiento a los 7-8 años de edad	Estudio prospectivo y descriptivo.	Disfunción Cerebral Mínima (MBD), evaluación de motricidad Escala Movimiento ABC, evaluación psicológica con escalas de Griffiths mentales y EEG.	Se describe que los niños con hipoglucemia neonatal: - Muestran un Cociente de desarrollo total más bajo, incluyendo puntuaciones bajas en el ámbito personal y social y en la percepción auditiva. - Muestran mayores tasas de hiperactividad, son más impulsivos y se distraen fácilmente.
Temple y cols. ³³	2011	40 hijos de madres con DM1	Se valoran los niños entre los 6-12 años	Estudio prospectivo.	Escala Wechler (WISC-IV)	Los hijos de mujeres con diabetes tipo 1 tienen la función cognitiva general normal, pero parecen tener menor memoria de trabajo.
Van Lieshout y cols. ³⁴	2008	161 artículos		Revisión sistemática		Los estudios epidemiológicos han demostrado que los hijos de mujeres que tuvieron diabetes durante sus embarazos tienen 7 veces más probabilidades de desarrollar esquizofrenia.
Vinceti y cols. ³⁵	2014	Muestra total: 12.917 N = 2269 mujeres diabéticas y N = 10648 mujeres no diabéticas.	Recién nacidos.	Estudio retrospectivo de cohortes.	Registro de defectos congénitos de Emilia-Romana (Italia)	- Los resultados del presente estudio indican un exceso prevalencia de defectos congénitos asociados con la diabetes pregestacional y DM tipo 2.
Xu y cols. ³⁶	2014	60 artículos, 12 artículos de meta-análisis		Revisión sistemática y meta-análisis		La diabetes materna se asoció con un aumento significativamente mayor de trastornos en el espectro autista en los hijos.
Zorzona y cols. ³⁷	2014.	Muestra total: 63 mujeres embarazadas 23 mujeres sanas, 21 DMG controlada con dieta y 19 DMG tratadas con insulina.	Se valoran los niños a las 48 horas de vida. Seguimiento a los 15 días, 2, 3, 6 y 12 meses.	Estudio prospectivo de cohortes.	Escala de Bayley de Desarrollo Infantil II (BSID II) e Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI)	- Se describe un Índice de desarrollo mental (MDI) e índice de desarrollo psicomotor (PDI) significativamente menor en hijos de madres diabéticas (HMD) a los 6 meses. El IDHA en plasma del cordón umbilical se correlacionó con la PDI a los 6 meses, lo que podría corroborar el vínculo entre bajos niveles de IDHA y el desarrollo psicomotor bajo en hijos de madres diabéticas.

(*) Signos neurológicos blandos: indicadores de alteraciones neurológicas, inmadurez cerebral o déficit integrativo. Algunos ejemplos son los trastornos del comportamiento y del sueño.

Discusión

Los estudios científicos que se han llevado a cabo hasta el día de hoy utilizan distinta metodología para alcanzar los objetivos fijados y determinar así las consecuencias que conlleva la diabetes de la madre durante su gestación y la repercusión en el bebé.

Durante el periodo fetal, el estado de maduración cerebral puede ser medido a través de diferentes medios. En el estudio efectuado por Gazzolo y cols.³⁸ se midieron el desarrollo conductual y la resistencia de la arteria umbilical mediante doppler, en fetos de entre 27 y 36 semanas de gestación. Se observaron resultados diferentes en los hijos de madres diabéticas, en los que se daba un desarrollo neurológico anormal, relacionado con un mal control de la diabetes de la madre, así como una mayor incidencia de hipoglucemia neonatal. Del mismo modo, González y cols.²⁷ estudiaron el desarrollo neurológico de fetos de entre 36 y 39 semanas de gestación, hijos de madres con diabetes tipo 1 (DM1) y gestacional (DG). Mediante monitorización cardiotocográfica y ecografía abdominal, describieron que los hijos de madres con DM1 mostraban persistencia de estados de incoordinación, una menor duración de los periodos de sueño profundo e inestabilidad conductual, características todas ellas de una alteración neurológica. Resultados parecidos se obtuvieron con los hijos de madres con DG, pero las diferencias de ambos grupos con el grupo control fueron estadísticamente significativas. Esta afectación temprana del neurodesarrollo fue estudiada en bebés de dos y tres días de vida por Castro y cols.²², a través del electroencefalograma (EEG). Concluyeron que el mantenimiento de la HbA1c por debajo del 6% podría reducir el riesgo de inmadurez cerebral de los hijos de madres diabéticas.

Por otra parte, numerosos estudios señalan que esta patología materna aumenta la incidencia de alteraciones congénitas. Vinceti y cols.³⁵ realizaron un estudio retrospectivo acudiendo al Registro de Defectos Congénitos de Emilia Romagna (Italia). Allí se observó una mayor incidencia de alteraciones congénitas en los hijos de madres con diabetes gestacional y diabetes tipo 2 y que estas alteraciones eran más frecuentes en los grupos de mujeres más jóvenes de edad. Este resultado es similar al obtenido anteriormente por Sharpe y cols.³⁹, que detectaron también una mayor incidencia en las mujeres diabéticas menores de 30 años. Esto puede indicar que algunas anomalías congénitas asociadas a la diabetes materna son independientes de la edad, a diferencia de lo que ocurre en otros grupos de población.

En otro estudio llevado a cabo en el Reino Unido durante un periodo de seguimiento de 13 años, Newham y cols.³⁰ se propusieron determinar si la detección prenatal de anomalías mediante ultrasonidos era diferente en mujeres diabéticas, en comparación con la población de gestantes sanas. De esta forma, se describe que, aunque la tasa de detección sigue siendo baja, las

afectaciones cardiovasculares fueron observadas tres veces más en mujeres diabéticas que en mujeres sin patología, así como mayoritariamente en fetos del sexo masculino. Este estudio excluyó los casos de defectos cromosómicos, ya que no pueden ser detectados mediante ultrasonidos. Sin embargo, Moore y cols.⁵ efectuaron un estudio en este sentido y en una población de 7.332 mujeres que se habían sometido a amniocentesis durante la gestación. Concluyeron que la prevalencia de defectos cromosómicos fue dos veces superior en los hijos de madres diabéticas, afectando especialmente a los cromosomas sexuales. Se debe tener en cuenta que los defectos cromosómicos numéricos no pueden ser atribuidos a la diabetes gestacional, ya que esta patología aparece con posterioridad a la no disyunción cromosómica, que se define como un error producido durante la separación de cromosomas homólogos, para dar como resultado una falta o un exceso de cromosomas en los gametos. Este fenómeno tiene lugar cerca de la fecundación, por lo que los autores proponen que la DG puede actuar como marcador de otros factores etiológicos, como la autoinmunidad. Macintosh y cols.²⁹ hallaron en su muestra de 2.359 embarazos que la tasa de anomalía congénita era el doble en hijos de madres diabéticas, destacando las anomalías cardíacas y del sistema nervioso. Además, reportaron que la tasa de mortalidad perinatal fue tres veces superior en este grupo que en el de los niños de madres no diabéticas.

Parece evidente la relación que existe entre los defectos congénitos y la diabetes materna. Este hecho puede influir en el aumento de la tasa de mortalidad perinatal, lo que se relaciona con el control de la glucemia durante el embarazo y del que depende el grado de hipoxia fetal²⁹. La glucemia mal controlada puede tener consecuencias para la madre, como la nefropatía o la cetoacidosis diabética, que pueden tener importantes repercusiones para el estado del feto, por lo que debe ser controlada lo antes posible^{40,41}.

Otros estudios analizan la repercusión de la diabetes sobre la descendencia en una etapa posterior, especialmente en la época escolar. En 2007, Bolaños y cols.¹² llevaron a cabo un estudio con un grupo de niños de entre 7 y 8 años, todos ellos hijos de madres diabéticas (HMD) comparándolos con un grupo control, hijos de madres sanas. Determinaron que los HMD mostraron un menor nivel de inteligencia, menos habilidades gráficas y un mayor número de signos neurológicos blandos (signos en el límite de la normalidad y la patología neurológica, cuya presencia alerta de una posible alteración); todo ello tras la evaluación con la escala WISC-IV (Wechsler) y la escala de Evaluación Neuropsicológica Infantil (ENI).

Un año más tarde, Dionne y cols.²⁴ evaluaron una muestra total de 2.833 niños con edades comprendidas entre 18 meses y 7 años, a través de las escalas de MacArthur, Escala Peabody y Early Development Instrument (EDI). En este trabajo describen que los hijos de madres diabéticas presentan dificultades en el lenguaje expresivo y concluyen que los genes y la educación

materna se encuentran estrechamente relacionados con el riesgo de afectaciones de dicha población. Sin embargo, Temple y cols.³³, evaluaron, a través de la escala Wechler, a niños de 6 a 12 años, para reconocer una función cognitiva normal y encontrar diferencias únicamente en la memoria de trabajo, que se veía afectada en los hijos de madres con diabetes durante la gestación.

Otros estudios afirman en que el grado de afectación en el niño depende del control de los niveles de glucemia durante el embarazo. De este modo, Ornoy y cols.³¹ llegan a determinar que tanto la diabetes gestacional como la diabetes tipo 1 afectan a la capacidad de atención y a las habilidades motoras, pero no a la capacidad cognitiva. Estos efectos tienen que ver con el control de los niveles de glucosa maternos, confirmados también por Ratzon y cols.⁴², que hallaron alteraciones en la capacidad motora, evaluada a través de la escala Bruininks-Oseretzki. En relación con todo esto, un estudio de Zorzona y cols.³⁷ en el año 2014 concluyó que los hijos de madres diabéticas ven afectado su desarrollo psicomotor. Aunque relacionaron esta alteración con una menor presencia de ácido docosahexaenoico (DHA) en el plasma del cordón umbilical, en lugar del nivel de glucosa mal controlado de la madre. Llegan a afirmar, pues, que la transferencia de ácidos grasos poliinsaturados, necesaria para el adecuado desarrollo del feto, podría verse afectada por las alteraciones metabólicas de las mujeres diabéticas.

En otros artículos publicados, como el de Steninger y cols.³² y el de Cordón y cols.²³, se describen, entre otras alteraciones neurológicas, trastornos en las capacidades sociales de los hijos de madres diabéticas. Se puede colegir, por tanto, que varios estudios relacionan la diabetes materna con un subóptimo desarrollo psicomotor, con otros aspectos cognitivos y con alteraciones en las relaciones sociales, aunque existen discrepancias en cuanto al grado de afectación del Cociente Intelectual.

Como se mencionó anteriormente, otro signo de afectación del neurodesarrollo es la presencia de trastornos del espectro autista (TEA) y cuyo origen se considera multifactorial; se ve influido por factores de riesgo genéticos y no genéticos, entre los que puede encontrarse la diabetes materna³⁶. En este sentido, Krakowiak y cols.²⁸ realizaron un estudio de cohortes con una muestra total de 1.004 niños, concluyendo que la hipertensión, la obesidad y la diabetes maternas eran más frecuentes en las madres de niños diagnosticados con TEA y que los hijos de madres diabéticas (HMD) presentaban mayores dificultades en el lenguaje expresivo. En un estudio más reciente, Field y cols.²⁵ hallaron más casos de TEA e hiperactividad en HMD, prematuros e hijos de madres fumadoras. Además, concluyeron que la lactancia materna podía tener un efecto protector si los padres no presentan psicopatología alguna. En contraposición, Nomura y cols.¹⁴ refieren un empeoramiento de los síntomas de TEA e hiperactividad cuando coinciden una situación familiar

de nivel socioeconómico bajo y una diabetes materna, pero no cuando ambas se manifiestan por separado.

Cabe destacar que algunos estudios han descrito una relación entre la diabetes materna y el aumento de la incidencia de esquizofrenia en la descendencia. Una revisión sistemática de 161 artículos llevada a cabo por Van Lieshout y cols.³⁴ concluyó que las posibilidades de padecer esquizofrenia eran 7 veces superiores en los hijos de madres diabéticas, respecto al resto de población.

Los estudios llevados a cabo en adultos muestran gran variedad de resultados. Uno de ellos, es el efectuado por Nielsen y cols.⁴³ a través de las escalas de valoración cognitiva utilizadas durante el Reclutamiento Militar de Dinamarca. Describen una asociación ligeramente negativa entre los niveles de glucosa en sangre en ayunas registrados durante el embarazo y el rendimiento cognitivo de los hijos durante el servicio militar obligatorio. Sin embargo, Clausen y cols.⁴⁴ llevaron a cabo otro trabajo de investigación con el fin de evaluar la capacidad cognitiva de hijos adultos cuyas madres habían sido tratadas con dieta durante el embarazo por presentar intolerancia a la glucosa, para concluir que la hiperglucemia leve que presentaron estas mujeres no influyó en la capacidad cognitiva de sus hijos, en comparación con la población de referencia.

No obstante, no todos los estudios reflejan una afectación negativa de la capacidad intelectual de los hijos de madres diabéticas, ya que los trabajos realizados por Veena y cols. en 2010⁴⁵ y por Fraser y cols. en 2014²⁶, encontraron mejores puntuaciones cognitivas en este tipo de niños, algo que puede ser debido a diferencias en la metilación del ADN, que regula la expresión de los genes y que podría tener un efecto protector⁴⁶.

La diabetes materna tiene consecuencias en el niño, tanto a corto como a largo plazo; una mayor tasa de obesidad, intolerancia a la glucosa, trastornos cardiovasculares y metabólicos y afectación del neurodesarrollo^{47,48}. Todo ello hace patente la necesidad de un mayor control de las mujeres en situación de riesgo de padecer esta enfermedad, así como de una vigilancia estrecha durante el embarazo⁴⁹. Actualmente, varios investigadores trabajan en la mejora del tratamiento de la diabetes durante el embarazo, habida cuenta la situación individual de cada mujer, ya que hasta ahora, la contraindicación de los medicamentos antidiabéticos orales ha limitado las posibilidades de tratamiento con la dieta y la insulina^{50,51}.

Conclusiones

Debido a la gran variedad metodológica empleada en los estudios incluidos en la presente revisión, los resultados deben ser analizados con prudencia, ya que la valoración en grupos de edad tan dispares y el uso de instrumentos distintos, no permite efectuar una comparación equilibrada de las conclusiones de cada uno de ellos. La mayoría de los estudios consultados

coinciden en reconocer alteraciones del desarrollo neurológico en los hijos de madres diabéticas, tanto en la capacidad cognitiva, como en las áreas concretas relacionadas con el lenguaje expresivo, las relaciones sociales, las habilidades gráficas y el desarrollo psicomotor⁵². Otros trabajos de investigación han relacionado la diabetes materna con un aumento de la incidencia de trastornos del espectro autista, hiperactividad, déficit de atención y esquizofrenia, que deben ser tenidos en cuenta en investigaciones futuras^{53,54}.

Por otra parte, existen factores que aumentan la probabilidad de que los hijos de madres diabéticas vean afectado su desarrollo neurológico, entre los que destacan el nivel socio económico familiar bajo y el control inadecuado de los niveles de glucemia durante la gestación^{55,56}.

Las investigaciones consultadas relaciona la diabetes materna durante el embarazo y el aumento de las alteraciones congénitas y la mortalidad neonatal. Se necesitan por tanto más estudios que confirmen dicha conclusión, de forma que se tomen las medidas oportunas para mejorar los resultados perinatales. Esto supondría importantes beneficios tanto para la madre como para el bebé.

Una de las cuestiones que se aprecian al revisar la bibliografía publicada es la necesidad de consensuar un instrumento determinado para valorar aspectos concretos del neurodesarrollo del niño, así como el grupo de edad más adecuado para su estudio, de forma que los resultados puedan ser comparados con mayor fiabilidad y validez. Durante el periodo fetal, destaca la ecografía abdominal como método más utilizado para la valoración del desarrollo neurológico, en combinación o no con otros métodos como el registro cardiocotográfico. Durante la etapa neonatal destaca el electroencefalograma en la evaluación de la capacidad cognitiva. Finalmente, las escalas y cuestionarios son los más usados en etapas posteriores, tanto en la infancia como en la edad adulta.

En los diferentes estudios se ha podido verificar que los máximos beneficios de la lactancia materna para favorecer el neurodesarrollo se obtienen cuando su duración es mayor de 6 meses y se prolonga hasta los dos años, apoyada con otros alimentos. Otros estudios muestran que la lactancia materna es eficaz en la prevención de la obesidad en el niño, aunque su duración sea breve. También es importante que la alimentación complementaria se introduzca pasados los 6 meses de vida para prevenir así la obesidad en los distintos periodos de la vida. Igualmente, se ha relacionado el peso al nacer y las alteraciones en el neurodesarrollo del niño con el peso de la madre durante el embarazo, el tabaquismo materno y el nivel socioeconómico^{59,60,61}.

La mejor forma de evitar alteraciones en el neurodesarrollo en los hijos de madres diabéticas descritas por la mayoría de los autores, es prevenir la aparición de la diabetes, a base de controlar algunos factores de riesgo, como la obesidad materna⁵⁷. También la lactancia materna es considerada por algunos autores como una

forma de regular la glucosa del niño, prevenir el sobrepeso, favorecer el vínculo materno-filial y mejorar el neurodesarrollo en los primeros años de vida⁵⁸.

Referencias

1. WHO. Definición y prevalencia diabetes. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
2. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005:Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2005; http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/pdf/ndfs_2005.pdf. Accessed November 16, 2011.
3. Avances en Diabetología. Volumen 29. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID).
4. Jenkins D, Mijovic C, Jacobs H, Penny MA, Fletcher J, Barnett AH. Allele – specific gene probing supports the Dq molecule as a determinant of inherited susceptibility to type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetología* 1991; 34: 109-113.
5. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Chromosomal anomalies among the offspring of women with gestational diabetes. *Am J Epidemiol.* 2002; Apr 15;155(8):719-24.
6. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P. Stillbirth in diabetic pregnancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; Feb;25(1):105-11. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.11.001. Epub 2011 Jan 21.
7. Michael Weindling A. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; Apr;14(2):111-8. doi: 10.1016/j.siny.2008.11.007.
8. Benton D. Vitamins and neural and cognitive developmental outcomes in children. *Proc Nutr Soc.* 2012; Feb;71(1):14-26. Doi: 10.1017/S0029665111003247. Epub 2011 Oct 26.
9. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85 : 614S-620S.
10. Bonilla C, Lawlor DA, Ben-Shlomo Y, Ness AR, Gunnell D, Ring SM, Smith GD, Lewis SJ. Maternal and offspring fasting glucose and type 2 diabetes-associated genetic variants and cognitive function at age 8: a Mendelian randomization study in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *BMC Med Genet.* 2012; Sep 27;13:90. doi: 10.1186/1471-2350-13-90.
11. Plagemann A. Maternal diabetes and perinatal programming. *Early Hum Dev.* 2011; Nov;87(11):743-7. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.018. Epub 2011 Sep 23.
12. Bolaños ML, Ramírez ML, Matute E. Características Neuropsicológicas en Niños Escolares Nacidos de Madres con Diabetes Gestacional. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2007; Vol.7, No. Octubre 1-2, pp.107-123 107.
13. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30 (suppl 2):S141-S146.
14. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, Yoon M, Loudon H, Stone J, Halperin JM. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012; Apr;166(4):337-43. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.784. Epub 2012 Jan 2.
15. Dubikaytis T, Larivaara M, Kuznetsova O, Hemminki E. Inequalities in health and health service utilisation among reproductive age women in St. Petersburg, Russia: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2010;10:307.
16. Kowalczyk M, Ircha G, Zawodniak-Szałapska M, Cypryk K, Wilczyński J. Psychomotor development in the children of mothers with type 1 diabetes mellitus or gestational diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; Mar;15(3):277-81.
17. BD. Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition, Spanish Manual. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation. 2005.

18. Maulik, P. K., et al. (2011). Prevalence of intellectual disability: A meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*, 32(2), 419–436.
19. Mann JR, Pan C, Rao GA, McDermott S, Hardin JW. Children born to diabetic mothers may be more likely to have intellectual disability. *Matern Child Health J*. 2013; Jul;17(5):928-32. doi: 10.1007/s10995-012-1072-1.
20. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). Declaración de advertencia para el uso forense del DSM-5. En Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.). doi: 10.1176 / appi.books.9780890425596.744053.
21. Center for Diseases Control and Prevention. Trastorno del Espectro Autista. Datos y estadísticas. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html> Consultado: 27/07/2015.
22. Castro Conde JR, González González NL, González Barrios D, González Campo C, Suárez Hernández Y, Sosa Comino E. Video-EEG recordings in full-term neonates of diabetic mothers: observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; Nov;98(6):F493-8. doi: 10.1136/archdischild-2013-304283. Epub 2013 Jul 19.
23. Cordon IM, Georgieff MK, Nelson CA. Neural correlates of emotion processing in typically developing children and children of diabetic mothers. *Dev Neuropsychol*. 2009;34(6):683-700. doi: 10.1080/87565640903265129.
24. Dionne G, Boivin M, Séguin JR, Pérusse D, Tremblay RE. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*. 2008; Nov;122(5):e1073-9. doi: 10.1542/peds.2007-3028.
25. Field SS. Interaction of genes and nutritional factors in the etiology of autism and attention deficit/hyperactivity disorders: a case control study. *Med Hypotheses*. 2014; Jun;82(6):654-61. doi: 10.1016/j.mehy.2014.02.021. Epub 2014 Feb 25.
26. Fraser A, Almqvist C, Larsson H, Långström N, Lawlor DA. Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families. *Diabetologia*. 2014 Jan;57(1):102-9. doi: 10.1007/s00125-013-3065-z. Epub 2013 Sep 25.
27. González-González NL, Vázquez P, Bartha JL, Padrón E, Parache J. Fetal behavioral states in pregestational and gestational diabetic pregnancies. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia Volumen 33, Número 5*, octubre de 2006; 164-171.
28. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal Metabolic Conditions and Risk for Autism and Other Neurodevelopmental Disorders. *Pediatrics* 2012;129(5):e1121-e1128. doi:10.1542/peds.2011-2583.
29. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, Golightly S, Miller A. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ*. 2006; Jul 22;333(7560):177. Epub 2006 Jun 16.
30. Newham JJ, Glinianaia SV, Tennant PW, Rankin J, Bell R. Improved antenatal detection of congenital anomalies in women with pre-gestational diabetes: population-based cohort study. *Diabet Med*. 2013; Dec;30(12):1442-8. doi: 10.1111/dme.12293. Epub 2013 Aug 26.
31. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14 Suppl 1:681-9.
32. Stenninger E, Flink R, Eriksson B, Sahlen C. Long term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998; Nov; 79(3): F174–F179.
33. Temple RC, Hardiman M, Pellegrini M, Horrocks L, Martinez-Cengotitabengoa MT. Cognitive function in 6- to 12-year-old offspring of women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011; Jul;28(7):845-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03285.x.
34. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci*. 2008; Sep;33(5):395-404.
35. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E, Puccini A, Bertolotti M, Lunt M, Paterlini L, Martini M, Nicolini F. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *Eur J Epidemiol*. 2014; Jun;29(6):411-8. doi: 10.1007/s10654-014-9913-4. Epub 2014 May 27.
36. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord*. 2014; Apr;44(4):766-75. doi: 10.1007/s10803-013-1928-2.
37. Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Carrion V, Alcántara-López MV, Madrid JA, López-Soler C, Sánchez-Solís M, Larqué E. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offspring of diabetic mothers? *Eur J Clin Nutr*. 2014; Aug;68(8):931-7. doi: 10.1038/ejcn.2014.104. Epub 2014 Jun 11.
38. Gazzolo D, Scopesi F, Russo A, Camoriano R, Santi F, Di Renzo GC, Visser GH, Bruschetti PL. Doppler velocimetry and behavioural state development in relation to perinatal outcome in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Early Hum Dev*. 1995; Apr 28;41(3):193-201.
39. Sharpe PB, Chan A, Haan EA, Hiller JE. Maternal diabetes and congenital anomalies in South Australia 1986-2000: a population-based cohort study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2005 Sep;73(9):605-11.
40. Biesenbach G, Grafinger P, Zazgornik J, Helmut, Stöger. Perinatal complications and three-year follow up of infants of diabetic mothers with diabetic nephropathy stage IV. *Ren Fail*. 2000; 22(5):573-80.
41. Love R, Lee A, Matiassek A, Carter W, Ylagan M. Prenatal diagnosis of fetal encephalomalacia after maternal diabetic ketoacidosis. *AJP Rep*. 2014; Nov;4(2):e97-e100. doi: 10.1055/s-0034-1395990. Epub 2014 Nov 18.
42. Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M, Ornoy A. Comparison of the motor development of school-age children born to mothers with and without diabetes mellitus. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2000;20(1):43-57.
43. Nielsen GL, Andersen E, Lundbye-Christensen S. Maternal blood glucose in diabetic pregnancies and cognitive performance in offspring in young adulthood: a Danish cohort study. *Diabet Med*. 2010; Jul;27(7):786-90. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03024.x.
44. Clausen TD, Mortensen EL, Schmidt L, Mathiesen ER, Hansen T, Jensen DM, Damm P. Cognitive function in adult offspring of women with gestational diabetes—the role of glucose and other factors. *PLoS One*. 2013; Jun 28;8(6):e67107. doi: 10.1371/journal.pone.0067107. Print 2013.
45. Veena SR, Krishnaveni GV, Srinivasan K, Kurpad AV, Muthayya S, Hill JC, Kiran KN, Fall CH. Childhood cognitive ability: relationship to gestational diabetes mellitus in India. *Diabetologia*. 2010; Oct;53(10):2134-8. doi: 10.1007/s00125-010-1847-0. Epub 2010 Jul 8.
46. Fraser A, Lawlor DA. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5):489. doi: 10.1007/s11892-014-0489-x.
47. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications*. 1996; Sep-Oct;10(5):294-301.
48. Garcia Carrapato MR. The offspring of gestational diabetes. *J Perinat Med*. 2003;31(1):5-11.
49. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc*. 2011; Nov;70(4):450-6. doi: 10.1017/S0029665111003077. Epub 2011 Aug 31.
50. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod*. 2004; Jun;19(6):1323-30. Epub 2004 Apr 29.
51. Rojas J, Chávez-Castillo M, Bermúdez V. The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Reprod Med*. 2014;2014:797681. doi:10.1155/2014/797681.

52. Aguilar MJ, González Jiménez E, Antelo A, Perona JS. Insulin resistance and inflammation markers: correlations in obese adolescents. *Journal of clinical nursing*, 2013;22(13-14):2002-2010.
53. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, García García CJ, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Mur Villar N. Estudio comparativo de la eficacia del índice de masa corporal y el porcentaje de grasa corporal como métodos para el diagnóstico de sobrepeso y obesidad en población pediátrica. *Nutr Hosp*. 2012;27(1):185-191.
54. González Jiménez E, Aguilar Cordero MJ, García García CJ, García López P, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Ocete Hita E. Influencia del entorno familiar en el desarrollo del sobrepeso y la obesidad en una población de escolares de Granada (España). *Nutr Hosp*. 2012;27(1):177-184.
55. Aguilar Cordero M^a. J., González Jiménez E., García García C. J., García López P. A., Álvarez Ferre J., Padilla López C. A., González Mendoza JL, Ocete Hita E. Obesidad de una población de escolares de Granada: evaluación de la eficacia de una intervención educativa. *Nutr Hosp*. 2011;26(3):636-641.
56. Aguilar Cordero M. J., González Jiménez E., Sánchez Perona J., Padilla López C. A., Álvarez Ferre J., Ocete Hita E, Rizo Baeza MM, Guisado Barrilao R, García Rivas F. Obesidad y su relación con marcadores de inflamación y ácidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutr Hosp*. 2012; 27(1):161-164.
57. Aguilar Cordero MJ, Sánchez López AM, Rodríguez Blaque R, Noack Segovia JP, Pozo Cano MD, López Contreras G, Mur Villar N. Physical activity by pregnant women and its influence on maternal and foetal parameters; a systematic review. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):719-726.
58. Aguilar Cordero MJ, Ortegón Piñero A, Mur Villar N, Sánchez García JC, García Verazaluce JJ, García García I, Sánchez López AM. Physical activity programmes to reduce overweight and obesity in children and adolescents; a systematic review. *Nutr Hosp*. 2014;30(4):727-740.
59. María José Aguilar Cordero, Antonio Manuel Sánchez López, Nayra Madrid Baños, Norma Mur Villar, Manuela Expósito Ruiz, Enrique Hermoso Rodríguez. Lactancia materna como prevención del sobrepeso y la obesidad en el niño y el adolescente; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):606-620
60. María José Aguilar Cordero, A. M. Sánchez López, N. Mur Villar, E. Hermoso Rodríguez, J. Latorre García. Efecto de la nutrición sobre el crecimiento y el neurodesarrollo en el recién nacido prematuro; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015;31(2):716-729.
61. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N, Capel Tuñón M. Triglyceride levels as a risk factor during pregnancy. Biological modeling. Systematic review. *Nutr Hosp*. 2015;32(02). Systematic review. *Nutr Hosp*. 2015;32(02).