



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“RIESGO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS
EN MUJERES CON RESISTENCIA A LA INSULINA:
ESTUDIO DE COHORTE”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. ESTEFANY PILAR BACA QUERO

DR. MARIO ROBERTO RODRIGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y
Obstetricia.

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MÉXICO

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

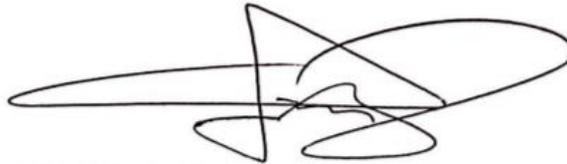
AUTORIZACION DE TESIS

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**"RIESGO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON
RESISTENCIA A LA INSULINA: ESTUDIO DE COHORTE"**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

DEDICATORIA

- A mis padres, por recargar el motor de búsqueda de mis metas.
- A mi esposo, por compartir sueños, esperanzas y logros, sin faltarme ni un solo día.
- A mi asesor de tesis, por su paciencia y compartir el conocimiento.
- Agradecimiento especial por el financiamiento del proyecto al Instituto Nacional de Perinatología, protocolo con número de registro: 3300-11402-01-575-17. Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología convenio: FOSISS-CONACyT (No. 2015-3-261661) y Fundación Mexicana para la Salud.

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIÓN.....	13
REFRENCIAS.....	14

RESUMEN

TITULO: RIESGO DE RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN MUJERES CON RESISTENCIA A LA INSULINA: ESTUDIO DE COHORTE

Objetivo: Conocer el riesgo de resultados perinatales adversos (RPA) en mujeres con resistencia a la insulina medido en el primer trimestre del embarazo comparado con mujeres sin resistencia a la insulina.

Material y métodos: Estudio de cohorte prospectivo, se incluyeron mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal y resolución del embarazo en el Instituto Nacional de Perinatología, en seguimiento dentro de la Cohorte OBESO. Todas contaban con determinación de HOMA en el primer trimestre del embarazo. Grupo 1 mujeres con Resistencia a la insulina ($HOMA > 1.6$) y grupo 2 mujeres sin resistencia a la insulina ($HOMA \leq 1.6$). Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para los siguientes RPA: Diabetes mellitus gestacional (DMG), preeclampsia, nacimiento pretérmino, cesárea y neonato grande para edad gestacional. Se realizó una regresión logística múltiple para ajustar las variables confusoras: índice de masa corporal, obesidad y triglicéridos.

Resultados: Se incluyeron un total de 174 mujeres, Grupo 1, $n= 74$ y grupo 2, $n= 100$. No hubo diferencias en edad materna, semanas de gestación ni paridad al ingreso. Las mujeres con resistencia a la insulina tuvieron mayor riesgo de DMG RR ajustado: 3.55 (IC 95% 1.6-6.7) $p= 0.003$ y preeclampsia RR ajustado: 3.8 (IC95% 1.45-9.1), $p= 0.007$. No hubo asociación entre resistencia a la insulina y nacimiento pretérmino, cesárea y neonato grande para edad gestacional.

Conclusión: La resistencia a la insulina en el primer trimestre definido por un índice de HOMA-IR > 1.6 , se asocia con mayor riesgo de DMG y preeclampsia.

Palabras clave: índice de HOMA, resistencia a la insulina, resultados perinatales, diabetes mellitus gestacional.

ABSTRACT

RISK OF ADVERSE PERINATAL OUTCOMES IN WOMEN WITH INSULINE RESISTANCE:

COHORT STUDY

Objective: This study aims to determine the risk of adverse perinatal outcomes (APO) in women with insulin resistance measured during the first trimester of pregnancy compared to woman without insulin resistance.

Methods: Prospective cohort study, pregnant women who attend prenatal care from the first trimester and pregnancy resolution at the National Institute of Perinatology, under follow-up within the OBESO cohort were included. All had HOMA determination in the first trimester of pregnancy. Group 1 included women with insulin resistance (HOMA > 1.6) and group 2, without insulin resistance (HOMA ≤ 1.6). The relative risk (RR) with 95% confidence interval (CI 95%) was calculated for APOs: gestational diabetes mellitus, preeclampsia, preterm birth, caesarean delivery and large for gestational age. Multiple logistic regression was performed to adjust for potential confounders: body mass index, obesity, and triglycerides.

Results: A total of 174 women were included, Group 1, n = 74 and Group 2, n = 100. There were no differences in maternal age, weeks of gestation or parity at admission. Women with insulin resistance had a higher risk of GDM adjusted RR: 3.55 (95% CI 1.6-6.7) p = 0.003 and pre-eclampsia adjusted RR: 3.8 (95% CI 1.45-9.1), p = 0.007. There was no association between insulin resistance and preterm birth, caesarean section and large for gestational age neonate.

Conclusion: Insulin resistance in the first trimester, defined by a HOMA-IR > 1.6, is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus and preeclampsia.

Key words: HOMA-IR, insulin resistance, perinatal outcomes, gestational diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La resistencia a la insulina es un trastorno metabólico que se caracteriza por una respuesta biológica insuficiente por la acción de esta hormona, incrementando los niveles de glucosa en sangre. ⁽¹⁾ El Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR) estima la homeostasis basal mediante las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno y ha demostrado ser un buen indicador de resistencia a la insulina en diferentes grupos de edad.⁽²⁾ Es una alternativa no invasiva, rápida, de bajo costo y confiable para estimar la resistencia a la insulina, lo que permite su aplicación en estudios epidemiológicos a gran escala. ^(2,3)

El embarazo es necesariamente un período de relativa plasticidad metabólica, durante el cual deben ocurrir cambios fisiológicos para adaptarse a las cambiantes necesidades nutricionales. Estas adaptaciones se logran a través de una variedad de mecanismos, que incluyen alteraciones hormonales, metabólicas e inmunológicas. A medida que el sistema materno entra en la fase catabólica al final de la gestación, las hormonas placentarias circulantes y las citocinas promueven la resistencia a la insulina, lo cual es una ocurrencia natural, aunque transitoria. ⁽⁴⁾

En etapas tempranas del embarazo se puede observar un estado anabólico en la madre con un aumento en las reservas de grasa y pequeños aumentos en la sensibilidad a la insulina.^(4,5) La mayoría de los nutrientes se almacenan en las etapas tempranas del embarazo para soportar las demandas feto-placentarias y maternas de la gestación tardía y la lactancia.⁽⁵⁾ En contraste, la segunda mitad del embarazo se caracteriza por un estado

catabólico con una resistencia a la insulina aumentada, lo que resulta en mayores concentraciones de glucosa y ácidos grasos libres, permitiendo su mayor utilización como sustrato para el crecimiento fetal. Las células beta del páncreas, encargadas de la secreción de insulina, presentan hiperplasia durante el embarazo, resultando en un aumento en su producción de insulina y en mayor sensibilidad a la misma al inicio del embarazo, seguida por una resistencia progresiva a la insulina. ⁽⁴⁻⁷⁾

La resistencia a la insulina es un complejo proceso caracterizado por una respuesta disminuida en los tejidos periféricos (adiposo, muscular y hepático) a las acciones biológicas de la insulina, lo cual provoca un aumento compensatorio de la insulina por las células beta del páncreas para mantener en la normalidad los niveles de glucemia.⁽⁶⁾ Posterior al desarrollo de métodos para determinar los niveles de insulina en sangre, se ha podido comprobar un amplio espectro de variabilidad en la secreción de insulina y en la sensibilidad de los tejidos periféricos a esta hormona.⁽⁸⁾ Los procedimientos técnicos e investigativos para el estudio de la Resistencia a la Insulina son complejos, y entre ellos se señalan el clamp euglicémico hiperinsulinémico, el modelo mínimo de Bergman y su grupo, la prueba de tolerancia a la insulina, la prueba de tolerancia oral a la glucosa, el índice homeostasis model assessment (HOMA-IR) y el quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI), entre otros.^(8,9) Algunos de estos métodos son de difícil aplicación y empleo en la práctica clínica, y es más habitual que se empleen en investigaciones que en el diagnóstico de la resistencia a la insulina. En cambio, el índice HOMA-IR es un procedimiento simple, poco invasivo, y que permite mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de resistencia a la insulina.⁽⁹⁾

El índice HOMA es el método más utilizado para diagnosticar resistencia a la insulina en diversos grupos poblacionales. Se deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno.⁽¹⁰⁾

Estudios previos han demostrado que las mujeres embarazadas tienen cierto grado de resistencia a la insulina conforme avanza el embarazo y dicha resistencia a la insulina se ha asociado con resultados perinatales adversos (RPA) como: aborto, diabetes gestacional, enfermedades hipertensivas del embarazo y restricción del crecimiento intrauterino.^(3,11)

Ozcimen et al., reportaron que la diabetes mellitus gestacional (DMG) se puede predecir durante el primer trimestre si la puntuación HOMA-IR es > 2.6 .⁽¹²⁾ En Pekin, un estudio realizado entre 2647 pacientes diagnosticadas con DMG encontró que una mayor resistencia a la insulina al final del segundo trimestre se asoció con un mayor riesgo de parto por cesárea, parto prematuro, macrosomía fetal y LGA en modelos no ajustados, pero solo se asoció significativamente con el parto prematuro después del ajuste para posibles factores de confusión.⁽¹³⁾

La información disponible sobre resistencia a la insulina determinado por índice de HOMA en el primer trimestre y RPA es limitada en nuestra población, el objetivo del presente estudio es conocer el riesgo de RPA en mujeres con resistencia a la insulina medido en el primer trimestre del embarazo comparado con mujeres sin resistencia a la insulina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Estudio de cohorte prospectivo, se incluyeron mujeres embarazadas que participan en la cohorte; Origen Bioquímico Epigenético del Sobrepeso y Obesidad (OBESO), que es un estudio aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del INPer con número de registro: 3300-11402-01-575-17. Los criterios de inclusión fueron mujeres que acudieron a control prenatal desde el primer trimestre de gestación entre los años 2017 y 2019, mayores de 18 años de edad, con curva de tolerancia oral a la glucosa de 75g-2 horas. Se excluyeron a pacientes con expediente clínico incompleto y a aquellas que no acudieron a su seguimiento prenatal. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado.

Procedimiento

Las participantes fueron invitadas a participar cuando se realizaron el ultrasonido de segundo nivel entre semana 11-14 de gestación. Las mujeres que cumplieron los criterios de inclusión en la primer visita se les tomo una muestra de sangre, que fue centrifugada a 5000rpm por 10 minutos, las muestras de suero fueron almacenadas a -70 grados centígrados hasta su procesamiento. La determinación de glucosa e insulina se realizó en la muestra de suero obtenida con 8 a 10 horas de ayuno. La glucosa en ayuno se midió en el sistema de la química Vitros DT60 II (OrthoClinical Diagnóstico, Tilburg, Países Bajos), con una sensibilidad: 20mg/dL y el coeficiente de variación: 1-4-1.8%, la insulina se midió por quimioluminiscencia (IMMULITE 2000 Inmunoensayo System); sensibilidad: 2 mUI/L y coeficiente de variación (CV): 4.1 a 7.3%.

Variables del estudio

La resistencia a la insulina fue definida por un índice de HOMA-IR > a 1.6.⁽³⁾ El valor de HOMA-IR se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula: $\text{HOMA-IR} = \frac{\text{glucosa sérica en ayuno (mg/dL)} \times \text{insulina en ayuno (uUI/mL)}}{405}$ ⁽²⁾. Se integraron dos grupos de estudio: Grupo 1, mujeres con resistencia a la insulina y grupo 2, mujeres sin resistencia a la insulina.

Las variables de resultado primario fueron: DMG fue definida por la presencia de uno o más valores alterados durante la CTOG 2h-75g, de acuerdo a los valores de corte de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG); ≥ 92 mg/dl en ayuno, ≥ 180 mg/dl a la primera hora y ≥ 153 mg/dl a las 2 horas de la carga oral de glucosa.⁽¹⁴⁾

Preeclampsia definida como presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en una mujer previamente normotensa, a partir de las 20 semanas de gestación, que se acompaña de proteinuria y/o criterios de severidad.⁽¹⁵⁾

El parto pretérmino se definió como cualquier nacimiento entre 20 y 36.6 semanas de gestación. Neonato grande para edad gestacional definido como el peso al nacer en el percentil 90 o superior de la semana gestacional específica para la edad y sexo.⁽¹⁶⁾

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar, las variables categóricas como frecuencias y proporciones. Las pruebas t de student o U de Mann-Whitney se usaron para comparar variables continuas de acuerdo con la distribución de variables, y la prueba de Chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher se usaron para evaluar

las diferencias en las proporciones. La significación estadística se consideró si $p \leq 0.05$. Se calculó de riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza (IC) del 95% por intensidad de tratamiento. Se realizó una regresión logística múltiple para ajustar variables confusoras para cada RPA. Utilizamos el paquete estadístico SPSS versión 24 (Chicago, IL, EE. UU.)

RESULTADOS

Se incluyeron un total 174 de mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Grupo 1, $n=74$ y Grupo 2, $n= 100$. En la tabla 1 se muestra las características basales de las participantes al momento del ingreso a control prenatal. No hubo diferencias en edad materna, semanas de gestación, talla, hemoglobina glucosilada A1c, (HbA1c), frecuencia de sobrepeso y primigesta. Se observó que el IMC, glucosa en ayuno y triglicéridos fueron significativamente mayores en mujeres con resistencia a la insulina.

Así mismo, la frecuencia de peso normal pregestacional fue significativamente menor en mujeres con Resistencia a la insulina, mientras que la frecuencia de mujeres con obesidad fue significativamente mayor en mujeres con resistencia a la insulina. El HOMA-IR fue significativamente mayor en el grupo de resistencia a la insulina 3.8 versus 0.8 en el grupo sin resistencia a la insulina ($p=0.0001$). De igual forma, la concentración de insulina fue significativamente mayor en el grupo de resistencia a la insulina 17.1 mUI/L versus 3.99 mUI/L ($p= 0.0001$).

Tabla 1. Características basales de 174 mujeres el ingreso al estudio.

Característica	Grupo 1, con resistencia a la insulina N= 74	Grupo 2, sin resistencia a la insulina N = 100	P
Edad (años)	30.2 ± 5.7	29.2 ± 5.5	0.24
Semanas de gestación	12.4 ± 2.2	13.1 ± 0.6	0.10
Talla (m)	1.57 ± 0.05	1.57 ± 0.06	0.39
IMC pregestacional	28.4 ± 6.5	26.2 ± 4.7	0.01
Glucosa (mg/dl)	88.6 ± 13.2	80.0 ± 10.6	0.0001
HbA1c (%)	5.4 ± 0.38	5.36 ± 0.33	0.06
Colesterol total (mg/dL)	183 ± 41.3	188.2 ± 34.9	0.37
Triglicéridos (mg/dl)	156.5 ± 51.6	135.3 ± 47.0	0.006
Peso normal	18 (24.3%)	40 (40%)	0.04
Sobrepeso	25 (33.7%)	37 (37%)	0.72
Obesidad	28 (38%)	16 (16%)	0.002
Primigesta	35 (47%)	43 (43%)	0.37

Valores expresados en media ± desviación estándar y/o frecuencias con porcentajes (%).

En la tabla 2, se muestran los RPA. Las mujeres con resistencia a la insulina mostraron mayor riesgo de DMG y de preeclampsia. No hubo diferencias en nacimiento pretérmino, cesárea y neonatos grandes para edad gestacional.

Tabla 2. Riesgo de resultados perinatales adversos en mujeres con y sin resistencia a la insulina.

Característica	Grupo 1, con resistencia a la insulina N= 74	Grupo 2, sin resistencia a la insulina N = 100	RR (IC del 95 %)	p
Diabetes mellitus gestacional	21 (29.6)	9 (9.7)	3.55 (1.6-6.7)	0.003
Preeclampsia	13 (5.1)	6 (2.4)	3.8 (1.45-9.1)	0.007
Cesárea	37 (50.7)	51 (51.5)	0.9 (0.73-1.3)	0.91
Pretérmino	46 (18)	19 (7.5)	0.8 (0.39-1.8)	0.72
Neonato grande para edad gestacional	5 (6.8)	2 (2)	3.3 (0.67-16.8)	0.14

Al realizar una regresión logística múltiple para analizar el efecto de resistencia a la insulina ajustada por variables confusoras como el IMC, obesidad, sobrepeso y triglicéridos en el primer trimestre. Las mujeres con resistencia a la insulina mostraron un riesgo incrementado para DMG con un RR ajustado de 3.55 (IC 95% 1.6-6.7) $p= 0.003$, de igual forma para preeclampsia RR: 3.8 (IC95% 1.45-9.1), $p= 0.007$.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que las mujeres con resistencia a la insulina en el primer trimestre tienen mayor riesgo de presentar DMG y preeclampsia. La resistencia a la insulina en el primer trimestre es un factor de riesgo independiente de obesidad y triglicéridos para RPA.

Estudios previos han reportado que un índice de HOMA-IR elevado se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar DMG, Smirnakis et al, reportó en 115 mujeres caucásicas que el riesgo de DMG aumentó significativamente por cada unidad logarítmica de aumento en HOMA medido a las 16-17 semanas de gestación, tanto en el análisis univariado (OR 4,9 [IC 95% 2,1-11,2], $P <0,01$) como después del ajuste por edad materna, raza, IMC, edad gestacional en el muestreo de suero, presión arterial sistólica y diastólica y paridad (OR ajustado 4,2 [1,3-13,5], $P = 0,02$).⁽¹⁷⁾ Si bien, en dicho estudio no hubo una definición de resistencia a la insulina, los resultados son similares a los encontrados en el presente estudio. Por otro lado, Ozcimen et al., reportó en 271 mujeres Turcas un HOMA-IR > 2.3 en 18 mujeres con DMG versus 2 mujeres con HOMA <2.3 con DMG, concluyendo que un

HOMA elevado en el primer trimestre se asocio con mayor riesgo de DMG.⁽¹²⁾ Similar a nuestro estudio.

Otro hallazgo relevante en nuestro estudio fue la asociación de resistencia a la insulina con el riesgo de desarrollar preeclampsia, similar a lo reportado por Rezaei Abhari et al., en mujeres de Irán, calculó la resistencia a la insulina utilizando el índice HOMA-IR y encontró que el grupo de casos difería significativamente en los niveles de resistencia a la insulina antes y después del desarrollo de la preeclampsia en comparación con el grupo de control y concluyó que la resistencia a la insulina podría ser un factor de riesgo importante para predecir la preeclampsia.⁽¹⁸⁾ Así mismo, Hauth et al., reportó un estudio en mujeres de estados unidos donde se midió el HOMA -IR entre las 22 y 26 semanas de gestación, en 1187 mujeres y encontró que el HOMA-IR \geq percentil 75 fue mayor entre las 85 nulíparas que posteriormente desarrollaron preeclampsia en comparación con las mujeres que permanecieron normotensas 40,5% frente a 24,8%; OR ajustado 1.9, (IC 95% 1,1-3,2).⁽¹⁹⁾ Si bien, difiere de nuestro estudio en que la medición de resistencia a la insulina fue en el segundo trimestre, se asocio con un incremento el desarrollo de preeclampsia, que es consistente con nuestros hallazgos.

En nuestro estudio no se observó asociación de resistencia a la insulina con neonatos grandes para edad gestacional, lo cual difiere de lo reportado por Yamachita et al., que en un grupo de 655 mujeres japonesas reportó que un HOMA-IR elevado se asoció significativamente con un incremento de neonatos grandes para edad gestacional OR ajustado de 1.53 (IC 95%, 1.10-2.15) por unidad de HOMA.⁽²⁰⁾ En dicho estudio la medición

del HOMA-IR se realizó entre la semana 20-24 al momento de realizar la CTOG, lo cual difiere de nuestro estudio.

Entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentran el tipo de diseño, seguimiento estricto del control prenatal y metabólico. Dentro de las limitaciones de nuestro estudio podemos señalar el tamaño de muestra es limitado y la falta de control de algunas variables confusoras como tratamientos adicionales a los suplementos vitamínicos que no se documentaron.

La ausencia de otros estudios que evalúen la resistencia a la insulina a través de índices de fácil acceso y medición como el HOMA IR, demuestran un área de oportunidad en el campo de estudio de predicción de resultados perinatales adversos, y podría ser una ventana de oportunidad las intervenciones para prevenir dichas complicaciones en estas poblaciones de riesgo.

CONCLUSIÓN

La resistencia a la insulina en el primer trimestre definido por un índice de HOMA-IR > 1.6 , se asocia con mayor riesgo de DMG y preeclampsia. Se requieren estudios con mayor tamaño de muestra para corroborar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26:19-39.
2. Wallace TM, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
3. Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. HOMA-IR and QUICKI reference values during pregnancy in Mexican women. *Ginecol Obstet Mex*. 2017;85(5):306-313.
4. Moyce BL, Vernom WD. Maternal β -Cell Adaptations in Pregnancy and Placental Signalling: Implications for Gestational Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov; 19(11): 3467.
5. García-García C. Diabetes Mellitus Gestacional. *Medicina Interna de México*. Volumen 24, Núm. 2, 2008.
6. Baeyens L, Hindi S, Sorenson RL, German MS. β -Cell Adaptation in Pregnancy. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Sep; 18(Suppl 1): 63–70.
7. Meo SA, Hassain A. Metabolic Physiology in Pregnancy. *J Pak Med Assoc*. 2016 Sep;66(9 Suppl 1):S8-S10.
8. Garcia-Estevez DA, Araújo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-González A, Cabezas-Cerrato J. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res*. 2003;35:13-7.
9. Yi-Ying Sun, Juan Juan, Qian-Qian Xu, Ri-Na Su, Jane E. Hirst, Hui-Xia Yang. Increasing insulin resistance predicts adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Diabetes*. 2020;12:438–446.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
11. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov; 19(11): 3342.
12. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment insulin resistance index in the first trimester. *Gynecol Endocrinol* 2008;24:224–9.

13. Fan Y, Wang L, Liu H, Zhang S, Tian H, Shen Y, Tuomilehto J, Yu Z, Yang X, Hu G, Liu M. β -Cell function or insulin resistance was associated with the risk of type 2 diabetes among women with or without obesity and a history of gestational diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Sep;8(1):e001060.
14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-682.
15. American College Obstetrician and Gynecologist ACOG. Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):1.
16. Flores S, Martínez H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012;69:30-9.
17. Smirnakis KV, Martinez A, Blatman K, Wolf M, Ecker JL, Thadhani T. Early pregnancy insulin resistance and subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1207-8).
18. Rezaei Abhari F, Andarieh MG, Farokhfar A, Ahmady S. Estimating rate of insulin resistance in patients with preeclampsia using HOMA-IR index and comparison with non-preeclampsia pregnant women. *Biomed Res Int*. 2014;2014:140851.
19. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(4):327.e1-6.
20. Yamashita H, Yasuhi I, Fukuda M, Kugishima Y, Yamauchi Y, Kuzume A, et al. The association between maternal insulin resistance in mid-pregnancy and neonatal birthweight in uncomplicated pregnancies. *Endocr J*. 2014;61(10):1019-24.