

Relación de las alteraciones del sueño con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional

Jorge Valencia-Ortega¹, Jocelyn Acosta-Bustos², Diana Ghislaine Guzmán-Medina², Renata Patricia Saucedo-García¹

¹ Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. CDMX, México. ² Facultad de Medicina, Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila. Torreón, Coahuila, México.

ABSTRACT

Association of sleep disturbances with the development of gestational diabetes mellitus.

Sleeping is a fundamental activity for health, and when alterations occur, they increase the risk of metabolic, cardiovascular, endocrine and neurological disorders. Anatomical changes and in respiratory physiology of pregnancy affect the normal course of sleep, which in turn affects the health of the pregnant woman so that alterations in sleep during gestation associate with a greater risk of obstetric complications, such as gestational diabetes mellitus (GDM). GDM affects from 4 to 30% of pregnancies in Mexico, and is associated with short and long term complications for both mother and offspring. A series of recent studies has offered evidence of a relation between sleep disorder and the development of GDM, and proposes oxidative stress, inflammation, activation of the sympathetic nervous system and hormonal deregulation as underlying mechanisms for said relation. This underscores the importance of sleep alteration as a modifiable factor in sight for reduction of the frequency of GDM. The objective of this manuscript is to carry out a descriptive review about different studies published from 2013 to 2022, that have addressed the relationship between sleep disorders and the development of GDM with emphasis on the proposed mechanisms. The databases used were PubMed Central and Scielo, using the keywords: sleep disorders and gestational diabetes mellitus.

RESUMEN

Dormir es una actividad fundamental para la salud, por lo que cuando ocurren alteraciones del sueño aumenta el riesgo de trastornos

Historial del artículo

Recibido: 6 ene 2022

Aceptado: 10 ago 2022

Disponible en línea: 1 sep 2022

Palabras clave

Trastornos del sueño, embarazo, diabetes gestacional

Keywords

Sleep disorders, pregnancy, gestational diabetes mellitus

Copyright © 2022 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Renata Patricia Saucedo-García, Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Avenida Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, CP 06720, CDMX, México. Tel +52 (55) 56276900, ext. 21479.

E-mail: sgrenata@yahoo.com

<https://revistabiomedica.mx>.

metabólicos, cardiovasculares, endocrinos y neurológicos. Los cambios anatómicos y la fisiología respiratoria del embarazo afectan el curso normal del sueño, impactando en la salud de la mujer embarazada a tal grado que las alteraciones del sueño durante la gestación se asocian con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas como la diabetes mellitus gestacional (DMG). La DMG afecta del 4 al 30% de los embarazos en México y se asocia con complicaciones a corto y largo plazo tanto en la madre como en el neonato. Una serie de estudios recientes proporcionan evidencia de una relación entre la alteración del sueño con el desarrollo de DMG y proponen al estrés oxidativo, la inflamación, la activación del sistema nervioso simpático y la desregulación hormonal como mecanismos subyacentes de dicha relación. Ésto pone de relieve la importancia de la alteración del sueño como un factor modificable dirigido a una disminución de la frecuencia de DMG. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión descriptiva de los diferentes estudios publicados desde el año 2013 al 2022, que han abordado la relación entre la alteración del sueño con el desarrollo de DMG con énfasis en los mecanismos propuestos. Las bases de datos utilizadas fueron PubMed Central y Scielo, utilizando las palabras clave: trastornos del sueño y diabetes gestacional.

“El sueño es la única medicina efectiva.”
Sófocles

INTRODUCCIÓN

El sueño es un estado activo de inconsciencia en el cual el cerebro se encuentra en un periodo de reposo relativo reaccionando principalmente a estímulos internos. Una persona pasa alrededor de un tercio de su vida en este estado el cual es esencial para el bienestar cognitivo, físico y emocional, ya que permite la recuperación del organismo después de la realización de las actividades de la vida diaria asegurando un funcionamiento posterior óptimo (1-4). El sueño está integrado por ciclos de ondas lentas o de no movimiento rápido de los ojos (no REM, del inglés non rapid eye movement) y de

movimientos oculares rápidos (REM), los cuales tienen una duración aproximada de 90 minutos y se repiten entre cinco y seis veces durante una noche. De manera general, durante la fase no REM se reparan procesos neuronales y durante la fase REM se consolida la memoria y el desarrollo cognitivo (5).

Dormir una cantidad de tiempo adecuada es fundamental para nuestra salud y seguridad, ya que cuando se presentan alteraciones del sueño afectando su calidad y duración, existe un mayor riesgo de trastornos metabólicos, cardiovasculares, endocrinos y neurológicos (6-9). Según la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño (ICSD-3), existen siete categorías para los trastornos del sueño: (1) trastornos centrales de hipersomnia, (2) insomnio, (3) trastornos respiratorios del sueño (TRS), (4) del ritmo circadiano, (5) parasomnias, (6) de los movimientos relacionados con el sueño y (7) otros (10).

Existen diversos factores que afectan el sueño entre los que se encuentran la edad (las personas mayores tienen mayor afectación), el género (las mujeres tienen mayor predisposición), enfermedades agudas o crónicas, estresores puntuales (cambio de domicilio, proyecto laboral, época de exámenes) y de manera particular el embarazo en el que la ansiedad y los cambios físicos y hormonales favorecen su aparición (11-15).

Embarazo y trastornos del sueño

El embarazo se caracteriza por una serie de cambios fisiológicos y anatómicos, dentro de los que se encuentran modificaciones en la fisiología respiratoria. Algunos de los factores relacionados a los cambios en los volúmenes y capacidades pulmonares son: la ganancia de peso, el incremento de diversas hormonas (estrógenos, progesterona, prolactina y cortisol), el aumento de la circunferencia de la pared torácica, el ensanchamiento del ángulo subcostal, y el acortamiento del tórax (16-17). Este último ocurre a medida que avanza el embarazo y que el útero se va alargando ocasionando alteración en la presión pleural (correspondiente a la presión del líquido que se encuentra entre la pleura parietal

y la pleura visceral) aumentando la posibilidad de un cierre temprano de los bronquios con la consecuente limitación del flujo aéreo. Asimismo, el incremento de los niveles de progesterona durante la gestación se relaciona con una mayor vulnerabilidad a presentar rinitis y alcalosis respiratoria. La rinitis se presenta por hiperemia y edema en nasofaringe y orofaringe, las cuales aumentan la resistencia del paso del aire en las vías respiratorias superiores obstruyéndolas de forma parcial dando lugar a la aparición de ronquidos. Por otra parte, la progesterona estimula los centros de control respiratorio central ocasionando un incremento en la ventilación (una respiración excesiva), lo cual puede dar lugar a la aparición de alcalosis respiratoria (16).

Las alteraciones mencionadas anteriormente como el alargamiento del útero, la hiperventilación y la alcalosis metabólica incrementan el riesgo de que la mujer embarazada sufra de TRS, los cuales se caracterizan por la resistencia que existe en las vías

respiratorias superiores, limitando el paso del aire de una manera parcial o total ocasionando ronquidos, hipoxia intermitente o apnea obstructiva del sueño (AOS) (16,18).

Muchos estudios se han centrado en las posibles consecuencias de un sueño alterado o perturbado tanto en la salud de las mujeres embarazadas como en la de sus productos. Esta relación es clínicamente relevante, ya que puede dilucidar un factor modificable para los resultados adversos del embarazo (19). Se ha señalado que las alteraciones del sueño son un posible factor de riesgo para ciertas afecciones como hipertensión, pre-eclampsia, mayor duración del trabajo de parto o mayor probabilidad del parto por cesárea, partos prematuros, peor estado de ánimo prenatal que puede llevar a la depresión, y finalmente, también se ha asociado con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional (DMG) (Figura 1) (20-26).

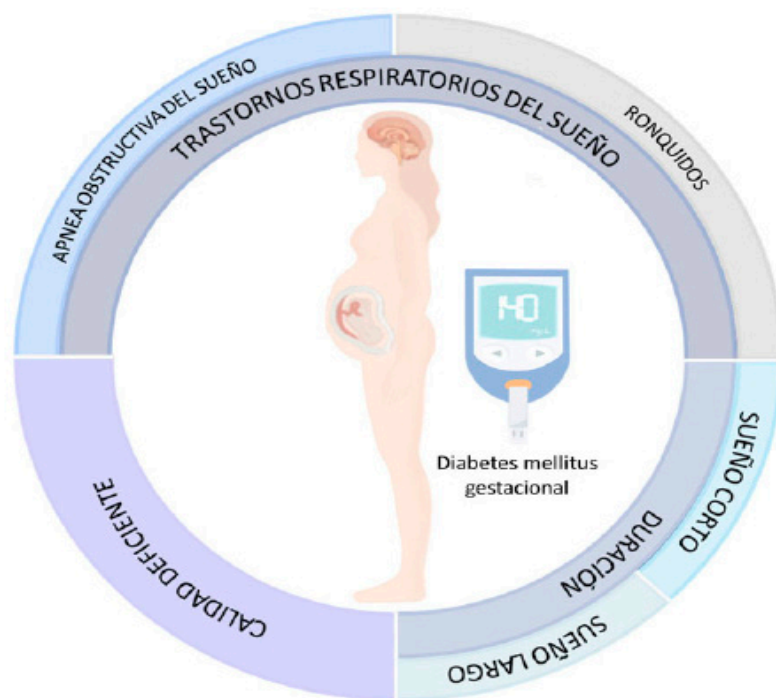


Figura 1. Relación de los trastornos del sueño con la DMG. Los trastornos en la calidad y duración del sueño, así como los trastornos de tipo respiratorio (apnea y los ronquidos) que ocurren durante el embarazo se relacionan a un mayor riesgo de desarrollar DMG, que se caracteriza por niveles elevados de glucosa en el segundo o tercer trimestre de gestación.

Diabetes mellitus gestacional (DMG)

La DMG se define como la diabetes con inicio en el segundo o tercer trimestre del embarazo que claramente no es una diabetes preexistente (27). Es un importante problema sanitario que se presenta en el 1% al 28% de los embarazos a nivel mundial (28-29). En México tiene una prevalencia del 4 al 30% y ha mostrado un incremento en los últimos años en paralelo al incremento de la obesidad (30-31). Además de la obesidad existen múltiples factores de riesgo para su desarrollo entre los que se encuentran: antecedente de DMG, familiares de primer grado con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), multiparidad, glucosuria en el primer trimestre de embarazo, etnicidad con alta prevalencia, edad mayor a 35 años, macrosomía fetal o polihidramnios en embarazo previo, aumento excesivo de peso durante la gestación, síndrome de ovarios poliquísticos, sedentarismo y tabaquismo (32). En México la DMG ha cobrado gran relevancia debido a que las mujeres mexicanas son consideradas un grupo étnico de alto riesgo y a que la frecuencia de sobrepeso y obesidad es elevada. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad entre mujeres de 20 años y más es del 76.8%, correspondiendo el 36.6% a sobrepeso y el 40.2% a obesidad (33-34).

La DMG tiene graves implicaciones tanto para la madre como para el feto. Dentro de las complicaciones maternas se encuentran la hipertensión arterial, pre-eclampsia, infección de vías urinarias y polihidramnios y dentro de las complicaciones fetales se incluye la muerte fetal intrauterina en las últimas 4 a 8 semanas de gestación. El feto de la paciente con DMG está expuesto a un medio metabólico con exceso de glucosa y ácidos grasos libres, ya que se transportan en abundancia de la circulación materna a la fetal, lo que produce sobrealimentación. Por consiguiente, la concentración de insulina fetal se incrementa estimulando el desarrollo fetal y la macrosomía, la cual implica aumento de luxación de hombro, fractura de clavícula, parálisis de los nervios del plexo braquial y un mayor número de nacimientos

por cesárea. Asimismo, la hiperinsulinemia que se desarrolló in útero hace que el recién nacido tenga un mayor riesgo de algunas complicaciones metabólicas como la hipoglucemia (35-39).

Además de lo anterior, la DMG trasciende el embarazo, ya que tiene repercusiones en la vida futura de la madre y del recién nacido. La mayoría de las pacientes con DMG presentan normoglucemia después del parto; sin embargo, tienen un alto riesgo de DMG recurrente, prediabetes (intolerancia a la glucosa o alteración de la glucosa en ayunas) y un riesgo aumentado de 35 a 60% de desarrollar DM2 durante 10 a 20 años después del embarazo. Las mujeres más vulnerables a presentar una alteración en el metabolismo de glucosa en el postparto son aquellas con historia familiar de DM2, de un grupo étnico de alto riesgo (afroamericanas, latinas, asiáticas), con diagnóstico temprano de DMG, con mayor índice de masa corporal previo al embarazo y en el postparto, que requirieron insulina durante la gestación y que pertenecen a un nivel socioeconómico bajo (40-45). Por ello, se recomienda evaluar a las mujeres que cursaron con DMG durante el período de 4 a 12 semanas postparto para detectar cualquier anormalidad en los niveles de glucosa a través de una glucosa plasmática de ayuno o de una prueba de tolerancia oral a la glucosa de dos horas con 75g de glucosa. Si los valores de glucosa son normales, se recomienda la evaluación de la glucosa cada 1 a 3 años. Sin embargo, las mujeres con glucosa de ayuno alterada o con intolerancia a la glucosa deben ser evaluadas anualmente y las mujeres con diagnóstico de DM2 deben iniciar el tratamiento adecuado ya que el historial de DMG también predice un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. Del mismo modo, a lo largo de la vida del recién nacido se generan alteraciones como la obesidad, DM2 y síndrome metabólico como consecuencia del ambiente intrauterino hiperglucémico. Se ha identificado que el riesgo de DM2 es de seis veces más, el de obesidad es de dos veces más y el de síndrome metabólico es de cuatro veces más con respecto a los recién nacidos de madre sin DMG (46-47).

Relación de los trastornos del sueño con la DMG

De manera interesante, un factor que recientemente se ha relacionado con el desarrollo de DMG es el trastorno del sueño, diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas proporcionan evidencia de esta relación. En estos estudios se han evaluado principalmente trastornos en la calidad y duración del sueño, así como trastornos de tipo respiratorio (AOS y ronquidos), y se han empleado medidas de sueño autoinformadas y/u objetivas. La mayoría de los estudios han utilizado diseños prospectivos de cohortes y se han realizado en población norteamericana y asiática (20).

En una revisión sistemática y metaanálisis en que se evaluó la relación entre la duración del sueño y la hiperglucemia en el embarazo, se reveló que las mujeres con periodos disminuidos del sueño (<6-7 h) durante el embarazo tenían más probabilidades de tener DMG que aquellas con mayor duración del sueño (48). También a través de la combinación de resultados de estudios prospectivos y transversales, se ha informado que las duraciones extremas del sueño durante el primer y segundo trimestre de embarazo están estrechamente asociadas con la DMG (49). Además, una revisión narrativa reciente describe que tanto el sueño corto (≤ 4 h, <6 h o <7 h) como el largo (≥ 9 h o ≥ 10 h) puede aumentar las probabilidades de DMG (50).

En cuanto a las alteraciones en la calidad del sueño, se ha observado que al principio del embarazo se asocian con un mayor riesgo de DMG (51-52). Aparte de la DMG, otros estudios han analizado la calidad del sueño y su relación con los valores de glucemia; se ha reportado que una peor calidad del sueño se correlaciona con una mayor hemoglobina glicada (HbA1c); sin embargo, algunos estudios no encuentran ninguna diferencia en los niveles de glucosa en sangre entre mujeres embarazadas con buena y mala calidad del sueño (53-54).

Por otra parte, varias revisiones también apoyan la asociación de los TRS con la DMG. En un metaanálisis se informó que las mujeres con TRS tenían un aumento significativo del riesgo de DMG en comparación con mujeres sin TRS

(55). Un estudio que clasifica a los TRS según su gravedad, revela que el TRS moderado-grave está significativamente asociado con la DMG (56). Otros estudios sugieren que los TRS durante el embarazo aumentan el riesgo de DMG (57).

A pesar de que la mayoría de los estudios revelan una asociación entre los trastornos del sueño y la DMG, algunos han mostrado resultados contradictorios, posiblemente debido a diferencias metodológicas como la edad gestacional en la que se tomó la medida del sueño, las distintas características sociodemográficas de las mujeres evaluadas y el método utilizado para la valoración del sueño (cuestionario, polisomnografía, actigrafía) (12).

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la relación de la alteración del sueño con el desarrollo de DMG

Casi todo ser vivo presenta ritmos circadianos encargados de mejorar la fisiología y la salud al coordinar las funciones celulares, tisulares y conductuales; son los responsables de que todos los sistemas estén sintonizados y trabajando a la par (58). Los ritmos circadianos son producto de un reloj central que se localiza en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo anterior, el cual se encarga de sincronizar relojes periféricos por medio de señales neuronales a partir del sistema nervioso simpático, y por señales humorales rítmicas, que corresponden a la secreción de hormonas como la melatonina. La melatonina es una hormona secretada por la glándula pineal sobre todo durante la noche y además es secretada por la placenta (59-60).

Durante los ciclos circadianos se presentan dos periodos, un periodo de descanso nocturno que se encarga de la reparación homeostática y un periodo activo o de vigilia. En el primero hay una activación inmune: se incrementan los niveles de citocinas proinflamatorias activadoras de macrófagos y linfocitos y ocurre la primera exposición de los linfocitos T y B a antígenos extraños, activándose la respuesta inmune adaptativa. Por otra parte, hay una disminución de diversos componentes del eje hipotalámico-hipofisaria-adrenal (HPA) y del

sistema nervioso simpático al disminuir los niveles sanguíneos de cortisol y de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. En contraste, en la última parte del sueño nocturno se incrementa la actividad del eje HPA incrementándose el cortisol y las catecolaminas, los cuales son inmunomoduladores y suprimen la respuesta proinflamatoria que ocurrió durante la noche (61).

Un regulador importante de los ritmos circadianos es el sueño, por lo que una privación de éste induce una disrupción circadiana con la consecuente alteración de los componentes neuroinmunoendocrinos mencionados anteriormente. El estudio de esta relación durante el embarazo se ha abordado principalmente a través de la investigación de los TRS, los cuales tienen una prevalencia del 3.6 al 22% en las diferentes etapas del embarazo y del 31% en mujeres con DMG (62-63). Numerosos estudios han descrito que los TRS son un factor de riesgo para el desarrollo de DMG (55-57); por ejemplo, Facco FL *et al.* identificaron un riesgo de 3.47 con un intervalo de confianza al 95% de 1.95 a 6.19 (64). Se han propuesto diversos mecanismos para tratar de explicar dicha relación entre los que se encuentran: incremento de la actividad del sistema nervioso simpático, del eje HPA, del estrés oxidativo y del proceso inflamatorio (65-66).

En los TRS hay una obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior que interrumpe la ventilación normal y se acompaña de desaturación arterial de oxígeno intermitente y de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares. La hipoxia intermitente incrementa la actividad del sistema nervioso simpático y los niveles de catecolaminas afectando la regulación del metabolismo de glucosa al promover la gluconeogénesis (66).

Por otra parte, la hipoxia intermitente activa el eje HPA el cual está conformado por la hormona liberadora de corticotropina (CRH) producida por las neuronas del núcleo paraventricular hipotalámico, quien estimula la síntesis de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en la adenohipófisis, que estimula la síntesis de cortisol en las glándulas suprarrenales. El cortisol es un glucocorticoide que estimula la formación de glucógeno hepático y la

gluconeogénesis, siendo diabetogénico. De manera interesante la CRH además de ser sintetizada en el hipotálamo es producida por la placenta y se ha identificado que ante hipoxia intermitente se incrementa su síntesis contribuyendo al estímulo de una mayor producción de cortisol (65). Otro papel del cortisol es que reduce las concentraciones plasmáticas de zinc, micronutriente que estimula a los receptores de insulina para que capten exitosamente a su ligando, alterando su vía de señalización e incrementando la resistencia a la insulina, principalmente en tejido adiposo (66-67).

La hipoxia intermitente también promueve un estrés oxidativo al estimular la producción de especies reactivas de oxígeno, las cuales al acumularse en las células alteran su función. Se ha identificado que el páncreas carece de un adecuado sistema antioxidante, que elimina a las especies reactivas de oxígeno, en comparación con el hígado y músculo por lo que se afecta la producción de insulina. Asimismo, las especies reactivas de oxígeno activan a diversos factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B), que activa la expresión de genes que codifican para las citocinas inflamatorias TNF- α , IL-6 e IL-1 β , fomentando un estado proinflamatorio, el cual puede generar estrés oxidativo. Las citocinas inflamatorias inducen resistencia a la insulina en hígado, músculo y tejido adiposo, incrementando de esta forma la glucosa plasmática. El TNF- α disminuye la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y promueve la fosforilación de serina del sustrato de receptor de insulina, lo cual bloquea la unión de esta molécula al receptor. La IL-1 β por su parte disminuye la expresión del sustrato de receptor de insulina y la IL-6 inhibe la síntesis del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) (66).

Además de que la hipoxia intermitente estimula un estado proinflamatorio a través de la activación de NF- κ B, también provoca un incremento de la quimiocina CCL2 que regula el movimiento e infiltración de monocitos o macrófagos hacia sitios de inflamación. La sobreproducción de CCL2 direcciona el movimiento de monocitos al tejido adiposo, el cual además de ser un depósito de

energía en la forma de triacilglicerol posee actividad de célula secretora y endocrina con producción de numerosas sustancias hormonales denominadas adipocinas. La hipoxia intermitente modifica la síntesis de diversas adipocinas que intervienen en la regulación de la ingesta, el gasto energético y la homeostasis de la glucosa como la leptina y adiponectina. La leptina regula el peso corporal al controlar el apetito, cuando se altera su producción se afecta el peso y también hay mayor resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. La adiponectina es sensibilizante a la insulina y anti-inflamatoria, por lo que la modificación en su síntesis debido a los TRS puede favorecer el desarrollo de DMG (66,68).

De manera adicional, las adipocinas pueden incrementar el proceso inflamatorio al estimular la producción de la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) que, al igual que CCL2,

direcciona el movimiento de monocitos al tejido adiposo y activa a los macrófagos proinflamatorios M1, incrementándose la producción de citocinas inflamatorias. Estas citocinas inducen lipólisis liberando ácidos grasos libres los cuales estimulan a los receptores tipo Toll en los adipocitos y macrófagos estimulando la vía NF- κ B (65).

Por tanto, la hipoxia intermitente promueve en el tejido adiposo estrés oxidativo, un proceso inflamatorio y una alteración tanto en la concentración de zinc como en la producción de adiponectina. Estas modificaciones interfieren en la adecuada señalización de insulina impidiendo la migración del GLUT-4 a la membrana celular para promover la captación de glucosa, incrementando de esta forma los niveles de glucosa en circulación (Figura 2).

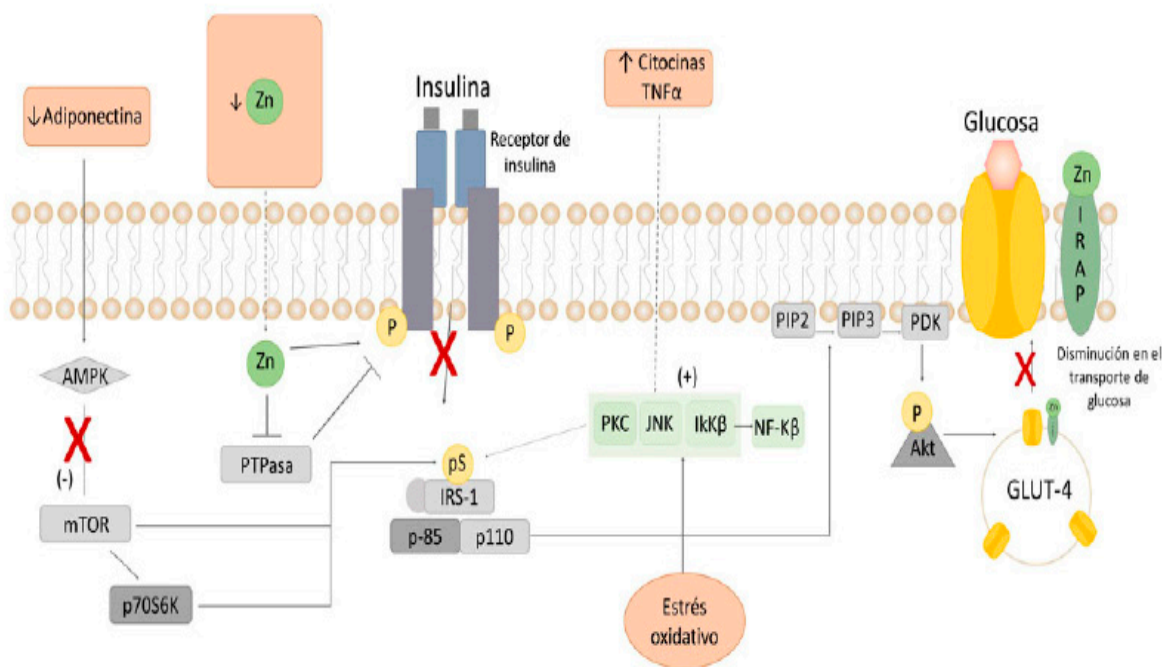


Figura 2. Mecanismos moleculares involucrados en la relación de los TRS durante el embarazo con la DMG. En los TRS hay una hipoxia intermitente que promueve en el tejido adiposo estrés oxidativo, un proceso inflamatorio y una alteración tanto en la concentración de zinc como en la producción de adiponectina. Estas modificaciones interfieren en la adecuada señalización de la insulina impidiendo la migración del transportador de glucosa 4 (GLUT-4) a la membrana celular para promover la captación de glucosa, incrementándose de esta forma los niveles de glucosa en circulación.

Tratamiento de las alteraciones del sueño en el embarazo

Actualmente, las recomendaciones para mejorar la conciliación del sueño en las pacientes embarazadas incluyen: mantener un horario de sueño regular en un entorno de estímulos bajos, reducir la cantidad de líquidos antes de acostarse, evitar la cafeína después del mediodía, hacer ejercicio con regularidad durante al menos 20 minutos, colocar almohadas entre las rodillas, debajo del abdomen y detrás de la espalda para aliviar la presión de la zona lumbar, el empleo de técnicas de relajación y evitar las siestas (69).

Si dichas intervenciones no tienen éxito y la paciente solicita tratamiento farmacológico, se sugiere la melatonina como tratamiento de primera línea. Hasta ahora, la ingesta de melatonina no se ha asociado con toxicidad durante el embarazo; sin embargo, se sabe que atraviesa libremente la placenta. Asimismo, se han utilizado antihistamínicos sedantes o zolpidem para el tratamiento a corto plazo del insomnio durante el embarazo (69).

En cuanto a los TRS, en ausencia de una evidencia científica sólida específica para mujeres embarazadas, se han seguido las recomendaciones dirigidas para el tratamiento en la población general. Las terapias incluyen presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), considerada generalmente como terapia de primera línea, además del empleo de aparatos bucales. En un estudio de mujeres con DMG y AOS, el tratamiento durante 2 semanas con CPAP en el tercer trimestre mejoró la secreción de insulina, aunque no modificó la concentración de glucosa (70). Finalmente, se ha sugerido que el reconocimiento y manejo de las alteraciones del sueño desde el inicio del embarazo puede ayudar a disminuir la frecuencia de DMG (50,65); sin embargo, los estudios son limitados en relación con el tamaño de muestra y el tipo de diseño por lo que son necesarias más investigaciones para esclarecer esta relación.

CONCLUSIONES

La evidencia actual nos permite establecer una relación entre las alteraciones del sueño durante

la gestación con un mayor riesgo de DMG. Estas alteraciones consisten en duraciones extremas del sueño, mala calidad de este y TRS, no obstante, se piensa que convergen en la disrupción de los mecanismos neuroinmunoendocrinos subyacentes al restablecimiento homeostático del descanso nocturno. Los TRS han sido la alteración del sueño más estudiada y se caracterizan por hipoxia intermitente, la cual estimula la producción de cortisol, genera especies reactivas de oxígeno y establece un estado proinflamatorio. En este contexto, distintos mediadores promueven resistencia a la insulina al favorecer la gluconeogénesis hepática, inhibir la producción de insulina, y, en tejidos insulinosensibles, bloquear la señalización de esta hormona a nivel del sustrato de receptor de insulina y disminuir la expresión y traslocación de GLUT-4. En cuanto al tratamiento de las alteraciones del sueño durante el embarazo, la evidencia no es sólida y se requieren más estudios para determinar si el adecuado manejo de las alteraciones del sueño puede prevenir el desarrollo de DMG.

REFERENCIAS

1. Brinkman JE, Reddy V, Sharma S. Physiology of sleep. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>. [en línea] [Fecha de acceso 15 julio 2021].
2. Carrillo-Mora P, Ramírez-Peris J, Magaña-Vázquez K. Neurobiología del sueño y su importancia: antología para el estudiante universitario. *Rev Fac Med.* 2013; 56(4):5-15. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422013000400002&lng=es. [en línea] [Fecha de acceso 15 julio 2021].
3. Franks NP, Wisden W. The inescapable drive to sleep: Overlapping mechanisms of sleep and sedation. *Science.* 2021 Oct; 374(6567): 556-9. doi: 10.1126/science.abi8372
4. Dijk DJ, Landolt HP. Sleep physiology, circadian rhythms, waking performance and the development of sleep-wake therapeutics. *Handb Exp Pharmacol.* 2019; 253: 441–81. doi: 10.1007/164_2019_243.
5. Blumberg MS, Lesku JA, Libourel PA, Schmidt MH, Rattenborg NC. What is REM sleep?. *Curr Biol.* 2020 Jan; 30(1): R38–R49. doi: 10.1016/j.cub.2019.11.045
6. Gao C, Guo J, Gong TT, Lv JL, Li XY, Liu FH, et al. Sleep duration/quality with health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of prospective studies. *Front*

- Med (Lausanne). 2022 Jan; 8:813943. doi: 10.3389/fmed.2021.813943.
7. Korostovtseva L, Bochkarev M, Sviryaev Y. Sleep and cardiovascular risk. *Sleep Med Clin*. 2021 Sep;16(3):485-497. doi: 10.1016/j.jsmc.2021.05.001.
 8. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2015 Mar; 38(3): 529-37. doi: 10.2337/dc14-2073
 9. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat. Commun*. 2021 Apr; 12(1): 2289. doi: 10.1038/s41467-021-22354-2
 10. Ferré-Masó A, Rodríguez-Ulecia I, García-Gurtubay I. Diagnóstico diferencial del insomnio con otros trastornos primarios del sueño comórbidos. *Atención Primaria*. 2020 52(5): 345–54. doi: 10.1016/j.aprim.2019.11.011
 11. Swanson CM, Kohrt WM, Buxton OM, Everson CA, Wright KP, Orwoll, ES, et al. The importance of the circadian system and sleep for bone health. *Metabolism*. 2018 Jul; 84: 28–43. doi: 10.1016/j.metabol.2017.12.002
 12. Lu Q, Zhang X, Wang Y, Li J, Xu Y, Song X, et al. Sleep disturbances during pregnancy and adverse maternal and fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021 Aug; 58: 101436. doi: 10.1016/j.smrv.2021.101436
 13. Polo-Kantola P. Sleep disturbances in pregnancy: Why and how should we manage them? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Mar;101(3):270-272. doi: 10.1111/aogs.14325.
 14. Sedov ID, Cameron EE, Madigan S, Tomfohr-Madsen LM. Sleep quality during pregnancy: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018 Apr;38:168-176. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.005.
 15. Rajagopal A, Sigua NL. Women and Sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun; 197(11): P19-P20. doi: 10.1164/rccm.19711P19
 16. Johns EC, Denison FC, Reynolds RM. Sleep disordered breathing in pregnancy: a review of the pathophysiology of adverse pregnancy outcomes. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2020 Jun; 229(2): e13458. doi: 10.1111/apha.13458
 17. Ran-Peled D, Bar-Shachar Y, Horwitz A, Finkelstein O, Bar-Kalifa E, Meiri G, et al. Objective and subjective sleep and caregiving feelings in mothers of infants: a longitudinal daily diary study. *Sleep*. 2022 Apr; zsac090. doi: 10.1093/sleep/zsac090.
 18. Louis JM, Koch MA, Reddy UM, Silver RM, Parker CB, Facco FL, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 May; 218(5): 521.e1–521.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2018.01.031
 19. Facco FL, Grobman WA, Reid KJ, Parker CB, Hunter SM, Silver RM, et al. (2017). Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Oct; 217(4): 447.e1–447.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.066
 20. Ladyman C, Signal TL. Sleep health in pregnancy: a scoping review. *Sleep Med Clin*. 2018 Sep; 13(3): 307–33. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.004
 21. Doyon M, Pelland-St-Pierre L, Allard C, Bouchard L, Perron P, Hivert MF. Associations of sleep duration, sedentary behaviours and energy expenditure with maternal glycemia in pregnancy. *Sleep Med*. 2020 Jan; 65: 54–61. doi: 10.1016/j.sleep.2019.07.008
 22. Warland J, Dorrian J, Morrison JL, O'Brien LM. Maternal sleep during pregnancy and poor fetal outcomes: A scoping review of the literature with meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018 Oct; 41:197-219. doi: 10.1016/j.smrv.2018.03.004
 23. Sanapo L, Bublitz MH, Bourjeily G. Sleep disordered breathing, a novel, modifiable risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *Curr Hypertens Rep*. 2020 Mar;22(4):28. doi: 10.1007/s11906-020-1035-7.
 24. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan; 210(1): 52.e1-52.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2013.07.033
 25. Okun ML, Obetz V, Feliciano L. Sleep disturbance in early pregnancy, but not inflammatory cytokines, may increase risk for adverse pregnancy outcomes. *Int J Behav Med*. 2021 Feb; 28(1): 48-63. doi: 10.1007/s12529-020-09880-x
 26. Wang L, Jin F. Association between maternal sleep duration and quality, and the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb; 20(1): 125. doi: 10.1186/s12884-020-2814-5
 27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan;45(Suppl.1): 30-3. doi: 10.2337/dc22-S002
 28. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):7. doi: 10.1007/s11892-015-0699-x
 29. Shah NS, Wang MC, Freaney PM, Perak AM, Carnethon MR, Kandula NR, et al. Trends in gestational diabetes at first live birth by race and ethnicity in the US, 2011-2019. *JAMA*. 2021 Aug;326(7):660-669. doi: 10.1001/jama.2021.7217.
 30. López-de la Peña XA, Cájero-Avelar JJ, De León Romo LF. Prevalence of gestational diabetes in a group of women receiving treatment at the Mexican Institute of Social Security in Aguascalientes, Mexico. *Arch Med Res*. 1997; 28(2): 281-4.

31. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2012; 18(2):146-51. doi: 10.4158/EP11167.OR
32. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2019 Jul; 5(1): 47. doi: 10.1038/s41572-019-0098-8
33. Huerta-Chagoya A, Vázquez-Cárdenas P, Moreno-Macías H, Tapia-Maruri L, Rodríguez-Guillén R, López-Vite E, et al. Genetic determinants for gestational diabetes mellitus and related metabolic traits in Mexican women. *PLoS One.* 2015 May; 10(5): e0126408. doi: 10.1371/journal.pone.0126408
34. Shamah-Levy T, Vielma-Orozco E, Heredia-Hernández O, Romero-Martínez M, Mojica-Cuevas J, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19: Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2020. [En línea] 2020 noviembre [consultado 15 julio 2021]. Disponible en: <https://www.insp.mx/produccion-editorial/novedades-editoriales/ensanut-2018-nacionales>
35. Venkatesh KK, Lynch CD, Powe CE, Costantine MM, Thung SF, Gabbe SG, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes among pregnant individuals with gestational diabetes by race and ethnicity in the United States, 2014-2020. *JAMA.* 2022 Apr;327(14):1356-1367. doi: 10.1001/jama.2022.3189.
36. Zou JJ, Wei Q, Shi YY, Wang K, Zhang YH, Shi HJ. Longitudinal associations between maternal glucose levels and ultrasonographic fetal biometrics in a Shanghai Cohort. *JAMA Netw Open.* 2022 Apr;5(4):e226407. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6407.
37. Guo Y, Xu X, Xu W, Liao T, Liang J, Yan J. Subsequent perinatal outcomes of pregnancy with two consecutive pregnancies with gestational diabetes mellitus: A population-based cohort study. *J Diabetes.* 2022 Apr. doi: 10.1111/1753-0407.13263.
38. Gojnic M, Todorovic J, Stanisavljevic D, Jotic A, Lukic L, Milicic T, et al. Maternal and fetal outcomes among pregnant women with diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Mar;19(6):3684. doi: 10.3390/ijerph19063684.
39. Dirar AM, Doups J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes.* 2017;8:489-511. doi: 10.4239/wjd.v8.i12.489
40. Nabi T, Rafiq N, Trigotra S, Mishra S. Clinical characteristics, outcomes, and progression to type 2 diabetes in women with hyperglycemia in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab.* 2021 Nov-Dec;25(6):538-544. doi: 10.4103/ijem.ijem_440_21.
41. O'Shea E, Awang MH, Kgosidialwa O, Tuthill A. Abnormal glucose tolerance in women with prior gestational diabetes mellitus: a 4-year follow-up study. *Ir J Med Sci.* 2022 Apr. doi: 10.1007/s11845-022-03005-x.
42. Benhalima K, Lens K, Bosteels J, Chantal M. The risk for glucose intolerance after gestational diabetes mellitus since the introduction of the IADPSG criteria: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019 Sep;8(9):1431. doi: 10.3390/jcm8091431.
43. Haschka SJ, Gar C, Sacco V, Banning F, Ferrari U, Freiboth I, et al. Pre-diabetes, diabetes and fluctuations of glucose tolerance after gestational diabetes mellitus: 5-year follow-up of a contemporary, prospective study in Germany. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2022 Mar;10(2):e002621. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002621.
44. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361
45. Minooee S, Ramezani Tehrani F, Rahmati M, Mansournia MA, Azizi F. Diabetes incidence and influencing factors in women with and without gestational diabetes mellitus: a 15year population-based follow-up cohort study. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;128:24-31. doi: 10.1016/j.diabetes.2017.04.003
46. Aldridge E, Pathirana M, Wittwer M, Sierp S, Leemaqz SY, Roberts CT, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women after maternal complications of pregnancy: an observational cohort analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar;9:853851. doi: 10.3389/fcvm.2022.853851.
47. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2019 Jun;62(6):905-914. doi: 10.1007/s00125-019-4840-2.
48. Zhu B, Shi C, Park CG, Reutrakul S. Sleep quality and gestational diabetes in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2020 Mar; 67: 47-55. doi: 10.1016/j.sleep.2019.11.1246
49. Xu YH, Shi L, Bao YP, Chen SJ, Shi J, Zhang RL, et al. Association between sleep duration during pregnancy and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018 Dec; 52: 67-74. doi: 10.1016/j.sleep.2018.07.021
50. Abdul JN, Eng DZ, Cai S. Sleep in pregnancy and maternal hyperglycemia: a narrative review. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov; 19(12): 150. doi: 10.1007/s11892-019-1259-6
51. Zhang X, Zhang R, Cheng L, Wang Y, Ding X, Fu J, et al. The effect of sleep impairment on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Sleep Med.* 2020 Oct; 74: 267-77. doi: 10.1016/j.sleep.2020.05.014

52. Wang W, Meng H, Liu Y, Yin W, Li Z, Wan M, et al. Effects of sleep duration and sleep quality in early pregnancy and their interaction on gestational diabetes mellitus. *Sleep Breath*. 2021 Apr. doi: 10.1007/s11325-021-02391-3.
53. Chirwa S, Nwabuisi CR, Ladson GM, Korley L, Whitty JE, Atkinson R, et al. Poor sleep quality is associated with higher hemoglobin A1c in pregnant women: a pilot observational study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct; 15(10): 2287. doi: 10.3390/ijerph15102287
54. Ahmed AH, Hui S, Crodian J, Plaut K, Haas D, Zhang L, et al. Relationship between sleep quality, depression symptoms, and blood glucose in pregnant women. *West J Nurs Res*. 2019 Sep; 41(9): 1222-40. doi: 10.1177/0193945918809714
55. Li L, Zhao K, Hua J, Li S. Association between sleep-disordered breathing during pregnancy and maternal and fetal outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2018 May; 9: 91. doi: 10.3389/fneur.2018.00091
56. Ding XX, Wu YL, Xu SJ, Zhang SF, Jia XM, Zhu RP, et al. A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes. *Sleep Breath*. 2014 Dec;18(4): 703-13. doi: 10.1007/s11325-014-0946-4
57. Luque-Fernández MA, Bain PA, Gelaye B, Redline S, Williams MA. Sleep-disordered breathing and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of 9,795 participants enrolled in epidemiological observational studies. *Diabetes Care*. 2013 Oct; 36(10): 3353-60. doi: 10.2337/dc13-0778
58. Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Res Rev*. 2017 Oct; 39: 59–67. doi: 10.1016/j.arr.2016.12.006
59. Laste G, Silva A, Gheno BR, Rychcik PM. Relationship between melatonin and high-risk pregnancy: a review of investigations published between the years 2010 and 2020. *Chronobiol Int*. 2021 Feb; 38(2): 168–81. doi: 10.1080/07420528.2020.1863975
60. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *N Engl J Med*. 2021 Feb;384(6):550-561. doi: 10.1056/NEJMra1802337.
61. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB. Sueño y sistema inmune. *Rev Alerg Mex*. 2018;65(2):160-170. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.359>
62. Bublitz MH, Monteiro JF, Caraganis A, Martin S, Parker J, Larson L, et al. Obstructive sleep apnea in gestational diabetes: a pilot study of the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Sleep Med*. 2018 Jan;14(1):87–93. doi: 10.5664/jcsm.6888
63. Bisson M, Sériès F, Giguère Y, Pamidi S, Kimoff J, Weisnagel SJ, Marc I. Gestational diabetes mellitus and sleep-disordered breathing. *Obstet Gynecol*. 2014 Mar;123(3):634–41. doi: 0.1097/AOG.000000000000143
64. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, Koch MA, Louis JM, et al. Association between sleep-disordered breathing and hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2017 Jan;129(1):31-41. doi: 10.1097/AOG.0000000000001805
65. Tong X, Yang L, Jiang C, Weng Z, Zu A, Hou Y, et al. A review of the associations between obstructive sleep apnea and gestational diabetes mellitus and possible mechanisms of disease. *Reprod Sci*. 2022 Mar. doi: 10.1007/s43032-022-00904-3.
66. Izci-Balserak B, Pien GW. Sleep-disordered breathing and pregnancy: potential mechanisms and evidence for maternal and fetal morbidity. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Nov; 16(6): 574–82. doi: 10.1097/MCP.0b013e32833f0d55
67. Cruz KJC, de Oliveira ARS, Morais JBS, Severo JS, Mendes PMV, de Sousa Melo SR, et al. Zinc and insulin resistance: biochemical and molecular aspects. *Biol Trace Elem Res*. 2018 Dec; 186(2): 407-12. doi: 10.1007/s12011-018-1308-z
68. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jun;2(6):488-99. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70176-1
69. Choong SYX, Tan XYJ, Cheng LJ, Lau Y. Effectiveness of exercise in improving sleep outcomes among perinatal women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Behav Sleep Med*. 2021 Jun:1-19. doi: 10.1080/15402002.2021.1931221.
70. Izci-Balserak B, Pien GW, Prasad B, Mastrogiannis D, Park C, Quinn LT, et al. Obstructive sleep apnea is associated with newly diagnosed gestational diabetes mellitus. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Jun; 17(6): 754–61. doi: 10.1513/AnnalsATS.201906-473OC