



<https://doi.org/10.24245/gom.v90i5.7134>

## Relación entre hierro y diabetes mellitus gestacional: una revisión narrativa

### Relationship between iron and gestational diabetes mellitus: a narrative review.

Adriana Alejandra Márquez-Ibarra,<sup>1,2</sup> Blanca Estela Mariscal-Ramírez,<sup>2</sup> Ana María González-Ponce,<sup>3</sup> Edith Valbuena-Gregorio<sup>4</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Evaluar la evidencia científica acerca de la relación entre el hierro y la diabetes mellitus gestacional.

**METODOLOGÍA:** Revisión narrativa, fundamentada en la búsqueda de artículos publicados de 2000 a 2021 en las bases de datos de PubMed, LILACS, BIREME, NICE, SIGN y CENETEC con los MeSH: Iron, iron and diabetes, Iron overload, Gestational Diabetes and Iron overload and Gestational Diabetes. Se seleccionaron los relacionados con el tema de interés.

**RESULTADOS:** Se encontraron 119 artículos y solo 34 se consideraron adecuados para el objetivo de la revisión porque estaban directamente relacionados con el metabolismo del hierro, diabetes gestacional y el hierro como causa de diabetes gestacional. Se obtuvieron estudios transversales, casos y controles, cohortes, ensayos, revisiones y metanálisis.

**CONCLUSIONES:** La relación entre hierro y diabetes mellitus gestacional no está debidamente establecida; sin embargo, se ha relacionado con la capacidad oxidativa del hierro por diferentes mecanismos que acentúan la resistencia a la insulina. Se sugiere que las concentraciones elevadas de hierro podrían ser un factor de riesgo de diabetes mellitus gestacional.

**PALABRAS CLAVES:** Hierro; diabetes gestacional; estrés oxidativo; resistencia a la insulina; factores de riesgo.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To evaluate the scientific evidence about the relationship between iron and gestational diabetes mellitus.

**METHODOLOGY:** Narrative review, based on the search for articles published from 2000 to 2021 in the PubMed, LILACS, BIREME, NICE, SIGN and CENETEC databases with the MeSH: Iron, iron and diabetes, Iron overload, Gestational Diabetes and Iron Overland and Gestational Diabetes. Those related to the topic of interest were selected.

**RESULTS:** 119 articles were found and only 34 were considered adequate for the purpose of the review because they were directly related to iron metabolism, gestational diabetes and iron as a cause of gestational diabetes. Cross-sectional studies, cases and controls, cohorts, trials, reviews and meta-analyses were obtained.

**CONCLUSIONS:** The relationship between iron and gestational diabetes mellitus is not properly established; however, it has been related to the oxidative capacity of iron through different mechanisms that accentuate insulin resistance. It is suggested that high iron concentrations could be a risk factor for gestational diabetes mellitus.

**KEYWORDS:** Iron; Gestational diabetes; Oxidative Stress; Insulin resistance; Risk factors. iron overload; gestational diabetes; iron; insulin resistance.

<sup>1</sup> Profesora investigadora de tiempo completo, Universidad de Sonora, campus Cajeme.

<sup>2</sup> Nutrióloga, NUTRIAB Centro, Guadalupe, Jalisco.

<sup>3</sup> Profesora investigadora de tiempo completo, Universidad del Papaloapan, campus Tuxtepec, Oaxaca, México.

<sup>4</sup> Técnica académica universitaria y licenciada en Ciencias Nutricionales, Universidad de Sonora, campus Cajeme.

#### ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-5693-9197>

<https://orcid.org/0000-0001-8216-1059>

<https://orcid.org/0000-0003-1093-4280>

<https://orcid.org/0000-0002-8771-1109>

**Recibido:** noviembre 2021

**Aceptado:** marzo 2022

#### Correspondencia

Ana María González Ponce  
amgonzalez@unpa.edu.mx

#### Este artículo debe citarse como:

Márquez-Ibarra AA, Mariscal-Ramírez BE, María González-Ponce AM, Valbuena-Gregorio E. Relación entre hierro y diabetes mellitus gestacional: una revisión narrativa. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (5): 434-42.



## ANTECEDENTES

Durante el embarazo, la mujer suele padecer anemia por dilución o fisiológica debido a cambios propios de la gestación; por lo tanto, la demanda nutricional de hierro aumenta significativamente durante esta etapa y es difícil alcanzar las dosis diarias recomendadas solo a través de la alimentación. El requerimiento promedio diario de hierro de la embarazada aumenta alrededor de 1000-1200 mg para satisfacer la necesidad materna y fetoplacentaria de eritropoyesis, crecimiento y desarrollo.<sup>1</sup>

Puesto que la deficiencia de hierro puede causar anemia y aumento de la mortalidad perinatal, es necesaria la suplementación como un procedimiento estándar en mujeres embarazadas. No obstante, la indicación de esta suplementación debe hacerse con reserva porque la evidencia sugiere que hay efectos adversos cuando las concentraciones de hierro se elevan más allá de las requeridas y son perjudiciales para el desarrollo del feto e incrementan el riesgo de diabetes mellitus gestacional.<sup>1</sup> Los estudios epidemiológicos, y en animales, han demostrado una asociación significativa entre concentraciones séricas altas de ferritina y los trastornos del metabolismo de la glucosa. La sobrecarga de hierro puede conducir a la toxicidad de las células beta del páncreas, particularmente susceptibles al estrés oxidativo y que alteran el metabolismo de la glucosa.<sup>2</sup> Aunado a lo anterior está documentado que la obesidad aumenta el riesgo de diabetes mellitus gestacional y, también, se asocia con mayor riesgo de deficiencia de hierro, atribuible a mediadores inflamatorios relacionados con la adiposidad en las vías reguladoras del hierro. La interleucina 6 induce la expresión de la hormona hepcidina, que controla la absorción y el reciclaje del hierro y se expresa no solo en el hígado sino también en el tejido adiposo.<sup>3</sup>

El principal factor que influye en la situación del hierro corporal es la dieta y puesto que su

excreción es escasa, el exceso es el reflejo de la ingesta dietaria por vía oral o suplementación. Por lo tanto, es posible que la asociación entre la ingesta de hierro y diabetes mellitus gestacional pueda estar mediada por el estrés oxidativo en las células  $\beta$ .<sup>2</sup>

Se plantea que la suplementación con hierro debe indicarse con cautela porque puede contribuir a desenlaces negativos durante el embarazo al aumentar el riesgo de trastornos hipertensivos o diabetes mellitus gestacional,<sup>4</sup> en particular al inicio del embarazo y que la determinación temprana de las concentraciones de hierro y ferritina podría mejorar la detección de diabetes mellitus gestacional.<sup>5,6</sup>

El objetivo de esta revisión fue: evaluar la evidencia científica acerca de la relación entre el hierro y la diabetes mellitus gestacional.

## METODOLOGÍA

Revisión narrativa, fundamentada en la búsqueda de artículos publicados entre el año 2000 y septiembre de 2021 en las bases de datos de PubMed, LILACS, BIREME, NICE, SIGN y CENETEC. Los descriptores en ciencias de la salud, en términos MeSH, fueron: hierro, hierro y diabetes, sobrecarga de hierro y diabetes, sobrecarga de hierro y Diabetes Gestacional, Iron, iron and diabetes, Iron overload, Gestational Diabetes y Iron overload and Gestational Diabetes.

## RESULTADOS

Se encontraron 119 artículos y los autores analizaron las citas y resúmenes para seleccionar solo los que estuvieran directamente relacionados con el objetivo de la revisión y pudiera accederse al texto completo. Se excluyeron 85 artículos porque no se asociaban con la relación hierro y diabetes gestacional, metabolismo del hierro o generalidades de diabetes gestacional,

otros por estar duplicados. Se seleccionaron 34 artículos relacionados con el metabolismo del hierro, diabetes gestacional y el vínculo entre hierro y diabetes gestacional. Se incluyeron estudios transversales, casos y controles, cohortes, ensayos, revisiones y metanálisis.

### **Diabetes mellitus gestacional y criterios diagnósticos**

La diabetes mellitus gestacional se define como: cualquier grado de hiperglucemia reconocido por primera vez durante el embarazo, incluidos los casos de diabetes mellitus no diagnosticada, "diabetes manifiesta", la identificada al principio del embarazo y la diabetes mellitus gestacional que se inicia en el transcurso de la gestación. En el 2017 se sugirió que el término diabetes la diabetes mellitus gestacional y diabetes pregestacional tipo 2 y tipo 1.<sup>7</sup> Los criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional propuestos por la American Diabetes Association (ADA) 2021 se muestran en el **Cuadro 1**.<sup>8</sup>

### **Regulación del metabolismo del hierro durante el embarazo**

El hierro es un metal que puede reaccionar con otros compuestos, por su posibilidad de transición química; por lo tanto, su regulación debe ser estricta, con la finalidad de disminuir reacciones incontroladas que propicien la peroxidación lipídica o daño a las membranas celulares por especies reactivas de oxígeno.<sup>9</sup> La regulación de la disponibilidad del hierro se modula, principalmente, por la hepcidina y su síntesis se induce cuando las concentraciones de hierro sistémico son altas; en consecuencia, las concentraciones se regulan a la baja.<sup>10</sup>

En el periodo del embarazo la regulación del hierro también depende, en gran parte, de las concentraciones de hepcidina, hormona que se sintetiza en el hígado y controla la distribución

### **Cuadro 1.** Detección y diagnóstico de diabetes mellitus gestacional<sup>8</sup>

#### Estrategia de un solo paso

Prueba de tolerancia a la glucosa de 75 g, con medición de la glucosa en plasma en ayunas y a 1 y 2 h, a las 24-28 semanas de gestación en mujeres sin diagnóstico previo de diabetes.

La prueba de tolerancia a la glucosa debe realizarse por la mañana, después de un ayuno nocturno de al menos 8 horas.

El diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se establece cuando se cumple o se supera alguno de los siguientes valores de glucosa plasmática:

- En ayunas: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 h: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

#### Estrategia en dos pasos

Paso 1: Realizar una prueba con carga de glucosa de 50 g (sin ayuno), con medición de la glucosa en plasma a 1 h, a las 24-28 semanas de gestación en mujeres no diagnosticadas previamente con diabetes.

Si la concentración de glucosa cuantificada 1 h después de la carga es de 130, 135 o 140 mg/dL (7.2, 7.5 o 7.8 mmol/L, respectivamente), proceda a una prueba con carga de 100 g.

Paso 2: La prueba con carga de 100 g debe practicarse cuando la paciente esté en ayunas.

El diagnóstico de diabetes mellitus gestacional se establece cuando al menos dos\* de las siguientes cuatro concentraciones de glucosa en plasma (cuantificadas en ayunas y a las 1, 2 y 3 h durante la prueba de tolerancia a la glucosa se alcanzan o superan (criterios Carpenter-Coustan):

- En ayunas: 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
- 1 h: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 2 h: 155 mg/dL (8,6 mmol/L)
- 3 h: 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

tisular y las concentraciones plasmáticas de hierro (Fe). Su acción guarda relación estrecha con la ferroportina (FNP), proteína que se expresa en los tejidos que exportan hierro. Así, la hepcidina puede ejercer su acción uniéndose a la ferroportina y facilitar su degradación con efecto subsecuente: el secuestro de hierro intracelular y la disminución de éste en el plasma. Existe una relación inversamente proporcional entre las concentraciones de hepcidina y el suministro de hierro a los tejidos: médula ósea, placenta, etc.<sup>9,11</sup>



Los estudios en mujeres embarazadas han demostrado que las concentraciones de hepcidina disminuyen durante el segundo y tercer trimestres, lo que favorece el mayor suministro de hierro celular.<sup>12,13,14</sup> La hepcidina, materna y fetal, puede determinar la tasa de transferencia de hierro en la placenta. La hepcidina de la madre regula la cantidad de hierro para la absorción en la placenta y la hepcidina fetal la exportación de hierro de la placenta a la circulación fetal.<sup>11</sup> Los mecanismos por los que disminuye la síntesis de hepcidina durante el embarazo se desconocen.<sup>9,11</sup>

El hierro lo transporta la transferrina (Tf) y se forma el complejo Tf-Fe con el receptor 1 de transferrina (TfR1), mismo que se endocita. Posteriormente, el hierro se libera en el endosoma y se exporta en la membrana basal del lado del sincitiotrofoblasto placentario, a través de la ferroportina a la circulación fetal.<sup>9,10</sup> En las células, la homeostasis del hierro se regula por las proteínas reguladoras de hierro 1 y 2 (IRP1, IRP2), que ejercen su acción mediante el control de la estabilidad o la traducción de ARNm que contienen los elementos sensibles de hierro (IRE) 3' o 5'. Cuando hay deficiencia de hierro, las proteínas reguladoras se unen a los elementos sensibles de hierro, con la represión de traducción del ARNm codificante de proteínas relacionadas con la absorción, transporte y exportación de hierro, como ferritina, ferroportina, transportador de metales divalentes-1 (diabetes mellitus tipo 1) y receptores de transferrina 1.<sup>9,10</sup>

#### **Adaptaciones en indicadores del estatus de hierro durante el embarazo**

Durante el embarazo suceden diversas adaptaciones que el organismo materno realiza con la finalidad de satisfacer los requerimientos de la placenta y el feto. El sistema hematológico tiene modificaciones, el volumen sanguíneo total aumenta entre 30 a 50% en comparación

con las mujeres no embarazadas para facilitar el suministro de nutrimentos y oxígeno a la placenta y al feto y solventar las pérdidas de sangre durante el parto.

Por lo que se refiere a los glóbulos rojos, la masa total también aumenta, pero su vida media disminuye ligeramente; las concentraciones de eritropoyetina aumentan casi al doble al final de los dos primeros trimestres. El feto tiene su propia producción de glóbulos rojos y la eritropoyetina no atraviesa la placenta, alrededor de las 30 semanas de gestación se empieza a producir en el riñón.<sup>11</sup>

La anemia que surge como adaptación fisiológica durante el embarazo es el resultado del mayor volumen plasmático en función del aumento de la masa de eritrocitos.<sup>11</sup> La OMS establece, como punto de corte para la hemoglobina en mujeres embarazadas clasificadas sin anemia: 11.0 g/L o más. Se insiste en la falta de puntos de corte de hemoglobina para anemia por trimestre de gestación y se reconoce que durante el segundo trimestre las concentraciones disminuyen, aproximadamente, 5 g/L.<sup>15</sup> Ohuma y su grupo analizaron la distribución de la hemoglobina en mujeres embarazadas sanas, provenientes del estudio INTERGROWTH-21. En ese documento los autores sugieren puntos de corte según las semanas de gestación con el sistema de percentiles del P3° al P97°, fluctuando el P50 desde 12.1 g/L para la semana 14 y 11.9 g/L para la semana 40.<sup>16</sup>

La concentración sérica de ferritina es el indicador más utilizado porque refleja, en mayor medida, la cantidad de hierro almacenado; sin embargo, la estimulación de su síntesis también responde a citocinas inflamatorias; por lo tanto, no necesariamente indica las reservas de hierro en estatus de inflamación.<sup>17</sup> Durante el embarazo es de esperarse que las concentraciones disminuyan a lo largo del tiempo hasta

alcanzar las más bajas en el tercer trimestre.<sup>11</sup> La OMS estipula el punto de corte para definir deficiencia de hierro en mujeres embarazadas, el único parámetro de ferritina es el menor de 15 µg/L en el primer trimestre del embarazo en mujeres aparentemente sanas.<sup>17</sup>

Por lo que se refiere al compartimento del hierro plasmático éste es más pequeño en relación con la ferritina y su variabilidad es amplia, en función de la ingestión de hierro, hora del día, etc. En relación con los receptores solubles de transferrina (sTfR) estos reflejan la cantidad de eritrocitos jóvenes y el nivel de deficiencia de hierro. Su concentración está regulada por las concentraciones de hierro intracelular a través de IRP1 e IRP2. Durante el embarazo, las concentraciones de sTfR parecen no cambiar en relación con mujeres no embarazadas, solo cuando hay deficiencia de hierro o levemente durante el tercer trimestre en mujeres con reservas repletas de hierro, los sTfR no responden las condiciones inflamatorias; por lo tanto, resulta un mejor indicador.<sup>11,18</sup>

#### **Relación hierro y diabetes mellitus gestacional**

La diabetes mellitus gestacional es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo; afecta, en promedio, a 7% de éstos y 14% en los de alto riesgo. Los mecanismos fisiopatológicos no están del todo dilucidados pero aun así se sugiere que el principal defecto es la disminución en la secreción de insulina acompañada de la resistencia a la insulina propia del embarazo.<sup>2</sup> El hierro, por su parte, es el metal de transición que más abunda y esta característica lo hace, potencialmente, un elemento que puede reaccionar. En este sentido se ha observado, durante mucho tiempo, que la sobrecarga de hierro puede aumentar la posibilidad de diabetes, sobre todo en sujetos con hemocromatosis y con talasemia por transfusiones recurrentes.<sup>19,20,21</sup>

La relación entre diabetes mellitus gestacional y el hierro aún no es clara: se piensa que las altas concentraciones de ferritina pueden ser un reflejo de un proceso inflamatorio que repercute en la diabetes mellitus gestacional.<sup>22</sup> También se ha planteado la hipótesis que una sobrecarga de hierro puede conducir a toxicidad y disfunción en las células beta pancreáticas y, consecuentemente, alteración del metabolismo de la glucosa<sup>2,23-27</sup> a través de la generación de especies reactivas del oxígeno a partir del peróxido e inhibir la superóxido dismutasa 2. Se ha observado que las células beta son sensibles a las especies reactivas del oxígeno por la baja expresión de antioxidantes: catalasa y superóxido dismutasa 2. Además, las especies reactivas del oxígeno pueden causar disfunción de las células beta por diversos mecanismos: disminución de la expresión del gen de la insulina como consecuencia secundaria de la disminución de la expresión de factores de transcripción necesarios para la diferenciación, mantenimiento y transcripción del gen de la insulina, así como deterioro en la función mitocondrial.<sup>19,20,27</sup> La evidencia sugiere que puede afectar, directamente, a la insulina circulante por la hidroxilación de residuos de la fenilalanina que da como resultado una menor afinidad al receptor de la insulina.<sup>20</sup> Por su parte, las especies reactivas del oxígeno también pueden inducir resistencia a la insulina a través de la activación de los factores de transcripción FOXO.<sup>20</sup> La sobrecarga de hierro, además de favorecer la formación de especies reactivas del oxígeno puede generar especies de nitrógeno reactivo que pueden desencadenar modificaciones de macromoléculas.<sup>20</sup>

Los factores inducibles de hipoxia (HIF-1 y HIF-2) que regulan la respuesta celular a concentraciones bajas de oxígeno y regulan la transcripción de proteínas implicadas en la angiogénesis, eritropoyesis y flujo glucolítico, también regulan el metabolismo del hierro y, en condiciones de bajas concentraciones de



hierro HIF-2 regula el transportador de hierro DMT-1 y el citocromo duodenal b (DCYTB). Los factores inducibles de hipoxia aumentan DMT-1 y disminuyen la ferritina. Se ha observado que en las células beta tratadas con quelante de hierro aumenta los factores inducibles de hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), mientras el tratamiento con hierro lo disminuye. La disminución de los HIF-1 $\alpha$  también da como resultado una regulación a la baja de transportadores de glucosa como GLUT-1 y GLUT-2.<sup>20</sup> Además, se ha observado que en ratones alimentados con una dieta rica en hierro y adipocitos cultivados tratados con hierro se observaba una disminución del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) y de la proteína de adiponectina. Se ha encontrado que la adiponectina es regulada, negativamente, por el hierro mediante represión en la transcripción mediada por factores de transcripción FOXO.<sup>23</sup>

### Hierro de la dieta

El hierro de la dieta es la principal fuente de adquisición de un ser humano. Éste existe en dos formas: hierro hem (en alimentos de origen animal) o hierro no hem (alimentos de origen vegetal). En estudios se ha demostrado una asociación positiva entre el hierro hem dietético y la diabetes gestacional tipo 2. La evidencia es que las células beta pancreáticas son sumamente susceptibles al estrés oxidativo y, al tener altas concentraciones de hierro libre, éste puede reaccionar y ocasionar especies reactivas del oxígeno. En este sentido, el cuerpo excreta poco hierro y, en condiciones normales, el exceso se deriva de la dieta o la ingesta de suplementos.<sup>2</sup> Diversos estudios insisten en su relación con el consumo de hierro, principalmente hem, y la posibilidad de relacionarse con diabetes mellitus gestacional.<sup>2,19,28,29</sup>

En 2011, Bowers y su grupo analizaron los datos de una cohorte de mujeres para deter-

minar si la ingesta dietética y suplementaria de hierro antes del embarazo se asociaba con el riesgo de diabetes mellitus gestacional. En el estudio se identificó que durante 10 años de seguimiento (1991-2001), 867 mujeres informaron un primer diagnóstico de diabetes mellitus gestacional y la ingesta de hierro hem se asoció, significativamente, con diabetes mellitus gestacional en modelos ajustados por edad y en modelos totalmente ajustados por covariables. El riesgo relativo (RR) ajustado por edad entre quintiles extremos de hierro hem fue 2.13 (IC95%: 1.70-2.67,  $p > 0.0001$ ), que se atenuó a 1.58 (1.21-2.08;  $p > 0.0001$ ) en el modelo totalmente ajustado.<sup>2</sup> Esta tendencia también se muestra en la cohorte prospectiva OMEGA, donde encontraron que la ingesta de hierro hem se asoció positiva y significativamente con el riesgo de diabetes mellitus gestacional ( $p > 0.04$ ). Después de ajustar por factores de confusión, las mujeres que informaron las concentraciones más altas de ingesta de hierro hem ( $\geq 1.52$ /día) experimentaron un riesgo de diabetes mellitus gestacional 3.31 veces mayor (IC95%: 1.02-10.72). En modelos completamente ajustados notaron que un aumento de 1 mg por día en el hierro hem se asoció con un aumento del 51% del riesgo de diabetes mellitus gestacional (RR 1,51 [IC95%: 0.99-2.36]).<sup>28</sup>

Helin y colaboradores llevaron a cabo un estudio con el propósito de investigar la posible asociación entre la ingesta diaria total de hierro proveniente de alimentos y el de suplementos durante el embarazo, con concentraciones de hemoglobina al principio del embarazo y el riesgo de diabetes gestacional. Sus desenlaces sugieren que la ingesta elevada de hierro aumenta el riesgo de diabetes mellitus gestacional sobre todo en mujeres sin anemia al inicio del embarazo. Por eso sugieren reconsiderar la suplementación de hierro en este grupo.<sup>30</sup>

### Ferritina, sTfR, hepcidina

En 2010 Sharifi y su grupo emprendieron un estudio de casos y controles para comparar las concentraciones de ferritina sérica de mujeres embarazadas sin y con diabetes mellitus gestacional. Ellos identificaron que la concentración de ferritina sérica fue, significativamente, mayor en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional ( $112 \pm 28.4$  pmol/L en comparación con  $65 \pm 16.9$  pmol/L en controles  $p > 0.001$ ). Además de relaciones lineales entre ferritina sérica con glucosa plasmática en ayunas a mitad del embarazo ( $r = 0,241$ ,  $p > 0.01$ ) y correlación negativa entre ferritina y concentración sérica de insulina en ayuno ( $r = -0.332$ ,  $p > 0.02$ ). Se calculó una concentración de ferritina de 84.7 pmol/L para el percentil 75 en mujeres embarazadas sanas. El riesgo de tener diabetes mellitus gestacional con concentraciones altas de ferritina se calculó en 2.3 veces mayor que las 31 mujeres con concentraciones de ferritina más bajas OR 2.3 (IC95: 1.06–5.1).<sup>31</sup> Otros estudios han evidenciado que el aumento en las concentraciones de ferritina puede asociarse con diabetes mellitus gestacional. Además, se plantea la hipótesis de que podría utilizarse como biomarcador para predecir el riesgo de diabetes mellitus gestacional; sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos aún no se conocen del todo.<sup>25,26,27</sup>

En relación con los receptores solubles de transferrina (sTfR), Yang y su grupo, en 2016, llevaron a cabo un estudio de casos y controles en China, con la finalidad de detectar las concentraciones de receptores solubles de transferrina en sangre y cordón umbilical, así como las concentraciones de ferritina y la expresión de hepcidina, receptor de transferrina (TfR1) y FPN en la placenta de mujeres embarazadas con y sin diabetes mellitus gestacional a término. Los hallazgos evidenciaron que las concentraciones de sTfR en el suero

materno fueron significativamente mayores en el grupo con diabetes mellitus gestacional en comparación con el grupo sin diabetes mellitus gestacional ( $p = 0.003$ ). Las concentraciones de ferritina sérica en el cordón umbilical, en el grupo con diabetes mellitus gestacional, fueron significativamente mayores en comparación con el grupo sin diabetes mellitus gestacional ( $p = 0.003$ ). Las concentraciones de hemoglobina y ferritina sérica maternas y de receptores solubles de transferrina del cordón umbilical no fueron diferentes entre los grupos y en el tejido placentario la expresión de FPN fue mayor y la de hepcidina fue menor en el grupo con diabetes mellitus gestacional comparado con el grupo sin ésta ( $p = 0,000$  y  $p = 0.044$ , respectivamente).<sup>21</sup> Bowers y su grupo emprendieron un estudio de casos y controles con el propósito de determinar si los biomarcadores de reservas corporales de hierro al principio del embarazo se asociaban con diabetes mellitus gestacional. Encontraron que la ferritina se asoció positiva y significativamente con el riesgo de diabetes mellitus gestacional incluso después de ajustar por factores de riesgo de diabetes mellitus gestacional, incluido el IMC previo al embarazo. Los OR en quintiles de ferritina fueron 1.00 (referencia), 1.25 (IC95%: 0.70-2.22), 1.89 (IC95%: 1.06- 3.37), 0.82 (IC95%: 0.46, 1.48) y 2.34 (IC95%: 1.30-4.21) (tendencia P-lineal = 0.02).<sup>32</sup>

Kataria y coautores (2018) efectuaron un metanálisis con la finalidad de investigar la asociación entre biomarcadores de hierro, ingesta dietética y diabetes mellitus gestacional. Los investigadores encontraron diferencias en las medias estandarizadas en las mujeres con diabetes mellitus gestacional en comparación con las que no la padecían. La concentración de hierro fue: 0.25 g/dL (IC95%: 0.001-0.50), 1.54 ng/mL (IC95%: 0.56-2.53) para ferritina, 1.05% (0.02-2.08) para saturación de transferrina. El OR ajustado para diabetes mellitus gestacional fue 1.58 (IC95%:



1.20-2.08) para la ferritina, 1.30 (1.01-1.67) para la hemoglobina y 1.48 (1.29-1.69) para la ingesta dietética de hem.<sup>33</sup>

En el 2019, en una revisión acerca de las repercusiones de la sobrecarga de hierro y ferroptosis en alteraciones reproductivas se señala que, en mujeres con sobrecarga de hierro, la suplementación durante el embarazo puede suprimir la producción o la actividad de la hepcidina materna, lo que llevaría a una absorción continua de hierro dietético, concentraciones más altas de hemoglobina y aumento en la viscosidad sanguínea, lo que afecta el flujo placentario. Se señala que la ingesta excesiva de hierro dietético podría provocar un aumento posprandial de las concentraciones de hierro libre, lo que contribuye al estrés oxidativo, la peroxidación de lípidos y daño al ácido desoxirribonucleico en células placentarias, así como alterar la respuesta sistémica materna a la inflamación y la infección con consecuentes desenlaces adversos en el parto.<sup>34</sup>

## CONCLUSIONES

La relación entre hierro y diabetes mellitus gestacional no está suficientemente establecida; sin embargo, se ha relacionado con la capacidad oxidativa del hierro con diferentes mecanismos que acentúan la resistencia a la insulina. Las especies reactivas del oxígeno pueden generar disfunción en las células beta pancreáticas, disminución de los factores de transcripción del gen de la insulina y deterioro de la función mitocondrial. Por esto se sugiere que las concentraciones elevadas de hierro podrían ser un factor de riesgo de diabetes mellitus gestacional. Se insiste en la necesidad de investigar aún más acerca de los puntos de corte de ferritina en mujeres embarazadas por trimestre y en estatus de inflamación o infección, así como evaluar el efecto de intervenciones nutricionales en las concentraciones de ferritina durante el embarazo.

## REFERENCIAS

- García A, Roschel H, Ramos S, Benatti F. Suplementação de ferro e sua associação com a incidência de diabetes mellitus gestacional. *Nutrire Rev Soc Bras Aliment Nutr* 2012; 37 (2): 215-26. doi:10.4322/nutrire.2012.017
- Bowers K, Yeung E, Williams M, Qi L, Tobias D, Hu F, et al. A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(7): 1557-63. doi:10.2337/dc11-0134
- Mintz J, Mirza J, Young E, Bauckman K. Iron Therapeutics in Women's Health: Past, Present, and Future. *Pharmaceuticals* 2020; 13 (12): 449. doi:10.3390/ph13120449
- Zgliczynska M, Kosinska-Kaczynska K. Micronutrients in multiple pregnancies- the knowns and unknowns: A systematic review. *Nutrients* 2021; 13 (2): 386. doi:10.3390/nu13020386
- Guo W, Wang H, Liu Q, Yuan Y, Jing Y, Yang X. Analysis of the correlation of gestational diabetes mellitus and peripheral ferritin with iron levels in early pregnancy. *Minerva Endocrinol* 2019; 44 (1): 91-96. doi:10.23736/S0391-1977.18.02734-7
- Fernández-Cao JC, Aranda N, Ribot B, Tous M, Arija V. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr* 2017; 13 (4). doi:10.1111/mcn.12400
- Mirghani A, Doupis J. Gestational diabetes from A to Z. *World J Diabetes* 2017; 8 (12): 489-511. doi:10.4239/wjd.v8.i12.489
- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Supplement 1): S15-33. doi:10.2337/dc21-S002
- Gambling L, Lang C, McArdle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2011; 94 (6 Supplement): 1903S-1907S. doi:10.3945/ajcn.110.000885
- Sangkhue V, Fisher AL, Wong S, Koenig MD, Tussing-Humphreys L, Chu A, et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron homeostasis. *J Clin Invest* 2020; 130 (2): 625-40. doi:10.1172/JCI127341
- Fisher A, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106 (Suppl 6): 1567S-1574S. doi:10.3945/ajcn.117.155812
- Bah A, Pasricha SR, Jallow MW, Sise EA, Wegmuller R, Armitage AE, et al. Serum hepcidin concentrations decline during pregnancy and may identify iron deficiency: Analysis of a longitudinal pregnancy cohort in The Gambia. *J Nutr* 2017; 147 (6): 1131-37. doi:10.3945/jn.116.245373
- Millard KN, Frazer DM, Wilkins SJ, Anderson GJ. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut* 2004; 53 (5): 655-60. doi:10.1136/gut.2003.031153
- Van Santen S, Kroot JJ, Zijderveld G, Wiegerinck ET, Spaanderman ME, Swinkels DW. The iron regulatory hormone

- hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med*. 2013; 51 (7): 1395-401. doi:10.1515/cclm-2012-0576
15. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [15/09/2021].
  16. Ohuma O, Young M, Martorell R, Ismail L, Peña-Rosas J, Purwar M, et al. International values for haemoglobin distributions in healthy pregnant women. *EclinicalMedicine* 2020; 29-30 (100660):100660. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100660
  17. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed [22/09/2021].
  18. Akinsooto V, Ojwang PJ, Govender T, Moodley J, Connolly CA. Soluble transferrin receptors in anaemia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21 (3): 250-52. doi:10.1080/01443610120046341
  19. Shah S, Fonseca V. Iron and diabetes revisited. *Diabetes Care*. 2011; 34 (7): 1676-77. doi:10.2337/dc11-0700
  20. Simcox J, McClain D. Iron and diabetes risk. *Cell Metab* 2013; 17 (3): 329-41. doi:10.1016/j.cmet.2013.02.007
  21. Yang A, Zhao J, Lu M, Gu Y, Zhu Y, Chen D et al. Expression of Hcpidin and Ferroportin in the Placenta, and Ferritin and Transferrin Receptor 1 Levels in Maternal and Umbilical Cord Blood in Pregnant Women with and without Gestational Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016; 13 (8): 766. doi:10.3390/ijerph13080766
  22. Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The relationship between body iron status, iron intake and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (2): e2383. doi:10.1097/MD.0000000000002383
  23. Gabrielsen JS, Gao Y, Simcox JA, Huang J, Thorup D, Jones D, et al. Adipocyte iron regulates adiponectin and insulin sensitivity. *J Clin Invest* 2012; 122 (10): 3529-40. doi:10.1172/JCI44421
  24. Amstad G, Vogt D, Hoesli I. Serum hepcidin and iron status parameters in pregnant women and the association with adverse maternal and fetal outcomes: a study protocol for a prospective cohort study. *BMJ Open* 2019; 9 (11): e032280. doi:10.1136/bmjopen-2019-032280
  25. Sun C, Wu Q, Gao S, Ma Z, Liu Y, Zhang J, et al. Association between the ferritin level and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Investig*. 2020; 11 (3): 707-18. doi:10.1111/jdi.13170
  26. Feng Y, Feng Q, Lv Y, Song X, Qu H, Chen Y. The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes* 2020; 10 (17): 1-6. doi:10.1038/s41387-020-0122-9
  27. Amiri F, Basirat Z, Omidvar S, Sharbatdaran M, Tilaki KH, Pouramir M. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4 (2): 302-5. doi:10.4103/0976-9668.116977
  28. Qiu C, Zhang C, Gelaye B, Enquobahrie D, Frederick I, Williams M. Gestational diabetes mellitus in relation to maternal dietary heme iron and nonheme iron intake. *Diabetes Care* 2011; 34 (7): 1564-69. doi:10.2337/dc11-0135
  29. Darling A, Mitchell A, Werler M. Preconceptional iron intake and gestational diabetes mellitus. *Int J Environ Res Public Health* 2016; 13 (6): 525. doi:10.3390/ijerph13060525
  30. Helin A, Kinnunen TI, Raitanen J, Ahonen S, Virtanen SM, Luoto R. Iron intake, haemoglobin and risk of gestational diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2012; 2 (5): e001730. doi:10.1136/bmjopen-2012-001730
  31. Sharifi F, Ziaee A, Feizy A, Mousavinasab N, Anjomshoaa A, Mokhtari P. Serum ferritin concentration in gestational diabetes mellitus and risk of subsequent development of early postpartum diabetes mellitus. *Diabet Metab Syndr Ob* 2010; 3: 413-19. doi:10.2147/dmso.s15049
  32. Bowers KA, Olsen SF, Bao W, Halldorsson TI, Strøm M, Zhang C. Plasma concentrations of ferritin in early pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus in women in the danish national birth cohort. *J Nutr* 2016; 146 (9): 1756-61. doi:10.3945/jn.115.227793
  33. Kataria Y, Wu Y, Horskjær P, Mandrup-Poulsen T, Ellervik C. Iron status and gestational diabetes. A meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10 (5): 621. doi:10.3390/nu10050621
  34. Ng S, Norwitz S, Norwitz E. The impact of iron overload and ferroptosis on reproductive disorders in humans: Implications for preeclampsia. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (13): 3283. doi:10.3390/ijms20133283