Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 581-587.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8768

Evaluación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARγ en mujeres con diabetes mellitus gestacional

Evaluation of the Pro12Ala polymorphism of the PPARγ gene in women with gestational diabetes mellitus.

Didilia Rodríguez Cruz,[1] Iván Ignacio Mejía,[2] Yanine Anahí Márquez Ayvar,[3] Marco Antonio Vargas Hernández,[4] Virginia Sánchez Monroy[5]

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia del alelo Ala en una muestra de mujeres mexicanas con diabetes mellitus gestacional y asociar su repercusión en la glucemia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio ambispectivo, observacional, transversal y correlacional efectuado en una cohorte de pacientes con diabetes gestacional atendidas entre los meses de enero a junio del 2014 en el Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la Secretaría de la Defensa Nacional en la Ciudad de México. Se evaluó el polimorfismo mediante amplificación de un fragmento de ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y su secuenciación.

RESULTADOS: Se estudiaron 81 pacientes; 3 de ellas con el alelo Ala, con concentraciones de glucosa menores y antecedente de más abortos en comparación con las mujeres sin el alelo Ala.

CONCLUSIONES: La coexistencia del alelo Ala en mujeres embarazadas con diagnóstico de diabetes mellitus gestacional pudiera tener un efecto protector en contra de la hiperglucemia en el embarazo y el riesgo de aborto.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus gestacional; PPARγ; Pro12 Ala; polimorfismo.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of peroxisomal proliferator-activated receptor gamma (PPARg) polymorphism of proline substituted with an alanine in amino acid 12 (Pro12Ala), in women with gestational diabetes mellitus and associate its impact with glycemia.

MATERIALS AND METHODS: An ambispective, observational, cross-sectional and correlational study was carried out in a cohort of women with gestational diabetes that included 81 pregnant women treated at the Military Hospital for Women's Specialties and Neonatology of the Ministry of National Defense in the city from Mexico. Polymorphism was evaluated by amplification of a DNA fragment by PCR Polymerase Chain Reaction and its sequencing.

RESULTS: The results indicated that 13.5% of the women carriers of the Ala allele also had lower blood glucose values and a history with a higher number of abortions compared to women without the Ala allele.

CONCLUSIONS: The presence of the Ala allele in pregnant women with gestational diabetes mellitus could have a protective effect against hyperglycemia in pregnancy and a risk of abortion.

KEYWORDS: Gestational Diabetes Mellitus; PPARγ; Pro12 Ala; Polymorphism.

[1] Pediatra neumóloga, adscrita al Departamento de Urgencias, Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México.
[2] Maestro en Ciencias Biomédicas en Biología Molecular, jefe del Laboratorio de Medicina Traslacional, adscrito a la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.
[3] Especialista en Medicina Interna, residente de la especialidad en Infectología, adscrita al Hospital Central Militar y a la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Ciudad de México.
[4] Maestro en Ciencias Biomédicas en Biología Molecular, Subdirección de Investigación, adscrito a la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México.
[5] Maestra en Ciencias Biomédicas en Biología Molecular, profesora e investigadora, adscrita a la Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

ORCID
Virginia Sánchez Monroy
https://orcid.org/0000-0003-1969-1342

Recibido: octubre 2022
Aceptado: marzo 2023

Correspondencia
Virginia Sánchez Monroy
vsanchezm@ipn.mx

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Cruz D, Ignacio-Mejía I, Márquez-Ayvar Y, Vargas-Hernández MA, Sánchez-Monroy V. Evaluación del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARg en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (8): 581-587.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus gestacional es la que se inicia o diagnostica, de novo, durante el embarazo.[1] Se origina por los cambios en el patrón de secreción de la insulina y las modificaciones en su sensibilidad de acción.[2] La causa de la diabetes mellitus gestacional aún no se ha esclarecido del todo; algunos estudios se han enfocado en explicarla tomando en cuenta la susceptibilidad genética.

Los receptores activados por proliferadores proxisómicos (PPARs) son algunas de las moléculas vinculadas con la causa de la diabetes mellitus gestacional, que son los que controlan la expresión de genes que codifican a las proteínas implicadas en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos.

El principal regulador de la diferenciación celular del adipocito y la modulación intracelular de eventos implicados en la expresión de la insulina es el tipo PPARγ. Está demostrado que éste, y algunas de sus variantes genéticas, además de ser importante para la maduración de la placenta y el buen desarrollo fetal se asocia con: obesidad, diabetes y sensibilidad a la insulina y complicaciones obstétricas,[3-7] específicamente el polimorfismo del PPARγ de la prolina sustituida con una alanina en el aminoácido 12 (Pro12Ala) definida por un cambio del codón CCA de la prolina (Pro) por GCA de la alanina (Ala).[8,9] El alelo Ala también se ha vinculado con una actividad reducida del PPARγ; y en un metanálisis reciente se demostró que esta variante se asocia, también, con diabetes mellitus gestacional, con un riesgo reducido en asiáticas.[10] En México, el polimorfismo y su frecuencia se han evaluado en población general y ha quedado de manifiesto su asociación con la ganancia de peso, obesidad central y alteraciones metabolicas;[11-14] sin embargo, no se ha evaluado en diabetes mellitus gestacional. Por esto, el objetivo de la investigación fue: determinar la frecuencia del alelo Ala en una muestra de mujeres mexicanas con diabetes mellitus gestacional y asociar su repercusión en la glucemia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo, observacional, transversal y correlacional efectuado en una cohorte de pacientes con diabetes gestacional atendidas entre los meses de enero a junio del 2014 en el Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la Secretaría de la Defensa Nacional en la Ciudad de México. *Criterios de inclusión:* mujeres embarazadas, primigestas o multigestas, de cualquier edad, con único diagnóstico de diabetes mellitus gestacional basado en los criterios de la American Diabetes Association,[15] que aceptaron participar voluntariamente en el estudio y que se hospitalizaron en la sala de alojamiento conjunto del Hospital Militar de Especialidades de la Mujer y Neonatología de la Secretaría de la Defensa Nacional en la Ciudad de México. *Criterios de exclusión:* mujeres con diagnósticos o complicaciones adicionales a la diabetes mellitus gestacional, pacientes con expediente obstétrico incompleto. *Criterios de eliminación:* muestras de ADN insuficientes para los análisis o sin amplificación en PCR.

Las pacientes firmaron el consentimiento informado y llenaron el cuestionario de recolección de datos clínicos y antecedentes de importancia. El protocolo fue aprobado por el comité de Bioética del hospital.

Detección del polimorfismo

Se obtuvieron muestras de ADN para evaluar el polimorfismo, a partir de mucosa oral mediante un cepillado del carrillo bucal que se sumergió en un tubo con *buffer* de extracción que se almacenó a -20ºC para su posterior análisis. Todos los procedimientos se llevaron a cabo con apego a los protocolos incluidos en los equipos y reactivos utilizados que describen y recomien-

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8768

dan los fabricantes. La extracción del ADN se efectuó con un equipo DNeasy Blood & Tissue (QIAGEN, UK) y posteriormente se cuantificó por espectrofotometría.[16] Se utilizó como templado para llevar a cabo una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR se llevó a cabo considerando las recomendaciones del fabricante en un volumen final de 25 µL que contenía: 0.5 U *Taq polimerasa* (Invitrogen, Life Technologies, USA), 2.5 mM de $MgCl_2$, 0.2 mM de cada uno de los cuatro dNTPs, *buffer* para la enzima *Taq polimerasa* (Invitrogen, Life Technologies USA),1 M de cada uno de los cebadores sentido (5´CACAGCTGGCTCCTAATAGGACA3´ y antisentido 5´GCGATAGCAACGAGCTAAGCAT3') diseñados en el programa Primer Express 2.0© desarrollado por Applied Biosystem (Applied Biosystems, USA) y 100 ng de ADN proveniente de las muestras. La reacción se efectuó con condiciones de reacción de 94 ºC, 5 min, 32 ciclos a 94 ºC 30 seg, 60 ºC 30 seg y 72 ºC 30 seg y finalizó a 72 ºC 5 min en un termociclador GeneAmp PCR System 9700 de Applied Biosystem (Applied Biosystems, USA).

Los productos de PCR se visualizaron en un gel de agarosa al 2%; posteriormente, los fragmentos se purificaron en un equipo ExoSAP-IT® (Applied Biosystems, US), enseguida se les realizó la PCR de secuencia con el equipo Big Dye (Applied Biosystems, USA), y finalmente se secuenciaron en un secuenciador automático 3130 de Applied Biosystems™ (Applied Biosystems, USA). Las secuencias obtenidas se analizaron en el programa BioEdit Sequence Alignment Editor©. Ver 7.2.

Análisis estadístico de los datos

Los datos clínicos se expresaron con medias ± desviación estándar. La asociación del alelo Ala con la glucemia y otras variables clínicas se estableció por comparación entre los grupos con y sin el alelo Ala. Se aplicó la prueba de t de Student o Mann-Whitney según si las variables cumplían, o no, con la prueba de normalidad, respectivamente. La comparación de frecuencias entre grupos se hizo con la prueba de χ^2. Los análisis estadísticos se procesaron en el programa Sigma Stat ver 2.03 SPSS, Inc. El valor de *p* menor a 0.05 se consideró con significancia.

RESULTADOS

Se estudiaron 81 pacientes; sus características se resumen en el **Cuadro 1**. Destaca el hecho de que las pacientes, a pesar de ser diabéticas, estaban debidamente controladas porque reportaron concentraciones de glucemia (93.5 ± 32.79 mg/dL) y valores de presión arterial (112/72 mmHg) en límites de normalidad. Los resultados del análisis del polimorfismo se representan en la **Figura 1**; se detectaron variantes homocigotas para ambos alelos además de heterocigotas. Las frecuencias de los genotipos encontrados se describen en el **Cuadro 2**, 10 de 81 pacientes eran portadoras del alelo Ala, 70 de 81 en forma heterocigota (Pro/Ala) y una paciente en forma homocigota (Ala/Ala). El **Cuadro 3** compara las características clínicas entre pacientes con el alelo y sin éste; en quienes tenían el alelo Ala los valores de glucemia fueron mayores, lo mismo que los antecedentes de abortos.

Cuadro 1. Características de la población de estudio

Característica	N=81
Glicemia (mg/dL)	93.5 ± 32.7
Edad (años)	29 ± 5.5
IMC (kg/m²)	29.1 ± 4.46
Presión sistólica (mmHg)	112 ± 21.9
Presión diastólica (mmHg)	72 ± 13.8
Embarazos	181
Hijos nacidos a pretérmino	14
Abortos	16
Peso promedio del recién nacido (g)	3322 ± 499

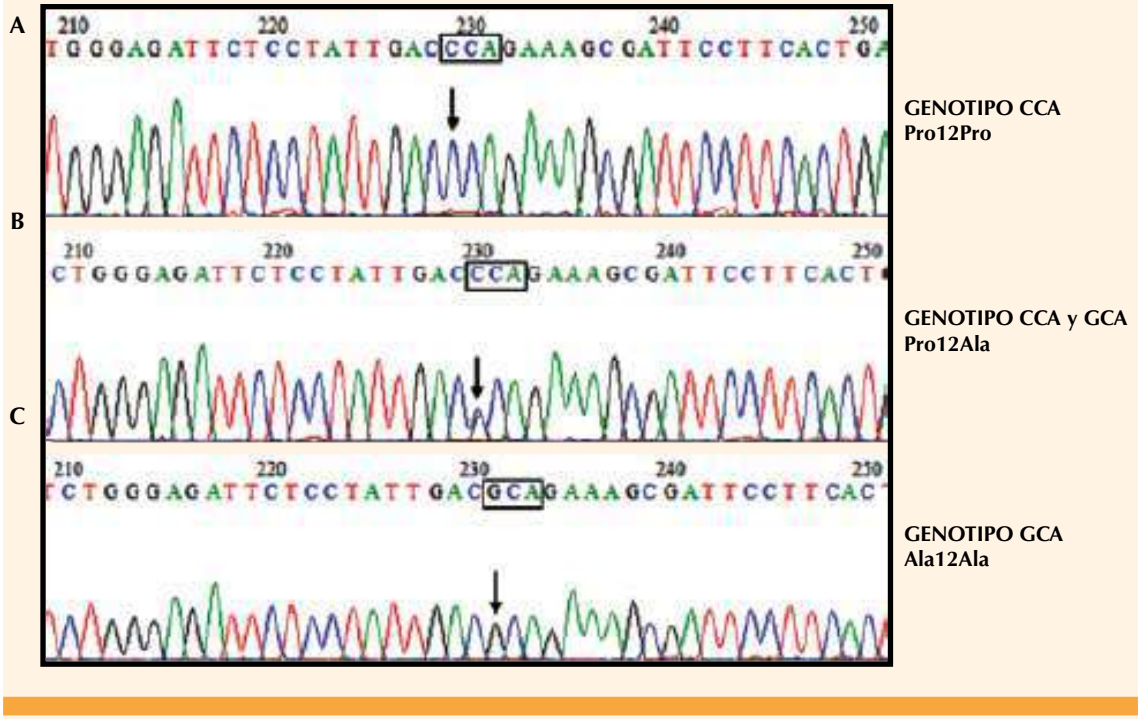

Figura 1. Electroferogramas representativos de los genotipos detectados. **A.** Genotipo Pro12Pro, **B.** Genotipo Pro12Ala, el *remarca los dos nucleótidos empalmados (G y C) en el electroferograma **C.** Genotipo Ala12Ala.

Cuadro 2. Frecuencia de genotipos y frecuencia del allelo Ala para el polimorfismo Pro12Ala del gen PPARγ

Polimorfismo Pro12Ala	Pacientes n (%)
n	81
Pro/Pro (CC)	70 (86.4)
Pro/Ala (CG)	10 (12.3)
Ala/Ala (GG)	1 (1.2)
Frecuencia del alelo Ala	6 (7.4)

DISCUSIÓN

En este estudio se exploró el polimorfismo Pro12Ala del gen PPARγ en una población de mujeres con diabetes mellitus gestacional; se demostró un buen control médico se reflejó en una glucemia dentro de parámetros normales. La frecuencia de la variante Ala reveló valores muy similares a los datos reportados en México en análisis de poblaciones de nativos y mestizos mexicanos.[12,13] Además, las frecuencias genéticas de los genotipos detectados fueron similares a las de mujeres con diabetes mellitus gestacional en algunas otras poblaciones estudiadas, como la española, brasileña y francesa.[17,18,19] La frecuencia de la variante Ala detectada en esta población fue más alta que en los reportes de mujeres con diabetes mellitus gestacional de origen asiático.[10,20] Esto confirma la influencia de la etnia y diversidad de la población cuando coexiste la variante.

Los resultados demostraron menores concentraciones de glucosa en las pacientes con el

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8768

Cuadro 3. Caracteristicas clinicas de pacientes con y sin el alelo Ala

Característica	Genotipo Pro12Pro (n=70)	Genotipo Pro12Ala y Ala12Ala (n=11)	p
Glicemia (mg/dl)	101.1 ± 33.6	70.1 ± 49.7	0.044*
IMC (kg/m^2)	29.5 ± 4.7	28.6 ± 3.2	0.499
Peso del bebe (g)	3284 ± 498	3563 ± 456	0.095
Presión sistólica (mmHg)	112.8 ± 23.1	111.8 ± 12.5	0.783
Presión diastólica (mmHg)	71.6 ± 14.5	73.6 ± 8.1	0.805
Antecedentes de abortos n (%)	11 (7.2)	5 (16)	0.036**
Antecedentes de nacidos pretérmino n (%)	13 (8.6)	1 (3.3)	0.392

$p< 0.05$, significancia estadistica, *cálculo con U de Mann-Whitney ** cálculo con χ^2

alelo Ala. Este resultado sugiere que el alelo Ala puede tener un efecto protector en contra de la hiperglucemia en el embarazo. Prácticamente está descrito lo mismo en otros trabajos, como el de Taylor y colaboradores, en población brasileña.[18] Quizá este comportamiento en el alelo Ala se deba a la influencia de la cercanía genética con esa población. Aunque también puede deberse a la interacción con otros genes, como se demostró en un estudio en el que se evaluó, en una población méxico-americana la interacción del alelo Ala con polimorfismos del gen HNF4, en el que se observó influencia en la sensibilidad de la insulina.[21]

Por lo que se refiere al índice de masa corporal, en este ensayo se observó similar en mujeres con y sin el alelo Ala, en contraste con otros reportes que han puesto en evidencia la ganancia de peso en madres con la variable Ala en el embarazo respecto de las madres sin el alelo.[9,22] En reportes de población general mexicana que señalan a los portadores del alelo Ala asociados con ganancia de peso e, incluso, sobrepeso y obesidad.[11-14] En ese estudio debe considerarse que el peso está modulado porque las mujeres tenían control de su dieta. En ese estudio solo se detectó un peso ligeramente mayor en hijos de madres portadoras del alelo Ala, pero no se demostró una diferencia estadísticamente significativa.

Por lo que se refiere a los antecedentes de las pacientes estudiadas, no se detectaron diferencias significativas entre la frecuencia del parto pretérmino entre mujeres con y sin el alelo Ala, pero sí se detectaron antecedentes de un mayor porcentaje de abortos en mujeres portadoras del alelo Ala que en las no portadoras. Este hallazgo pudiera respaldarse con el hecho de que se conoce que la variante Ala disminuye la actividad de PPARγ [5] y se ha reportado en un modelo murino que la deficiencia de PPARγ interfiere con la diferenciación terminal del trofoblasto y la vascularización placentaria, lo que lleva a un adelgazamiento miocárdico severo y a la muerte.[23] Sin embargo, lo aquí encontrado contrasta con el reporte de Meirhaeghe y colaboradores del 2007 en el que se muestra la asociación entre el alelo Ala con mayor riesgo de parto pretérmino y la evidencia de que el alelo Ala puede proteger, moderadamente, del aborto.[24] Entonces, debido a que la información reportada al respecto de la variante Ala en este tipo de estudios es limitada, se requieren más evidencias para confirmar este hallazgo. Una limitante importante de este estudio fueron las pocas muestras exploradas.

CONCLUSIÓN

La coexistencia del alelo Ala en mujeres embarazadas con diabetes mellitus gestacional

pudiera tener un efecto protector en contra de la hiperglucemia en el embarazo y riesgo de aborto.

Conflictos de interés

Los autores declaramos que no existen conflictos de intereses y que el presente trabajo fue financiado por el "Programa de Igualdad entre Mujeres y Hombres SDN 2012".

REFERENCIAS

1. Ray JG, Berger H, Lipscombe LL, Sermer M. Gestational prediabetes: a new term for early prevention? Indian J Med Res 2010; 132 (3): 251-55. https://journals.lww.com/ijmr/Abstract/2010/32030/Gestational_prediabetes__a_new_term_for_early.4.aspx
2. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. Diabetes Care 2007; 30 (2:S11-9). https://doi.org/10.2337/dc07-s202
3. Fournier T, Tsatsaris V, Handschuh K, Evain-Brion D. PPARs and the placenta. Placenta 2007; 28 (2-3): 65-76. https://doi.org/10.1016/j.placenta.2006.04.009
4. Schaiff WT, Barak Y, Sadovsky Y. The pleiotropic function of PPAR gamma in the placenta. Mol Cell Endocrinol 2006; 249 (1-2): 10-15. https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.02.009
5. Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkänen L, Kuusisto J, et. al. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. Nat Genet 1998; 20 (3): 284-7. https://doi.org/10.1038/3099
6. Doney ASF, Fischer B, Cecil JE, Boylan K, McGuigan FE, Ralston SH, et al. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARG and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. Diabetologia 2004; 47 (3): 555-58. https://doi.org/10.1007/s00125-003-1323-1
7. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P, Dallongeville J, et al. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. Hum Mol Genet 1998; 7 (3): 435-40. https://doi.org/10.1093/hmg/7.3.435
8. Wieser F, Waite L, Depoix C, Taylor RN. PPAR Action in Human Placental Development and Pregnancy and Its Complications. PPAR Res 2008; 2008:527048. https://doi.org/10.1155/2008/527048
9. Ostafiichuk S, Henyk N, Rossokha Z. The role of Pro12Ala polymorphism of the PPAR-γ gene in the genesis of the gestational weight gain. Georgian Med News 2018;(285):86-92. https://europepmc.org/article/med/30702076
10. Lin PC, Chou PL, Wung SF. Geographic diversity in genotype frequencies and meta-analysis of the association between rs1801282 polymorphisms and gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2018; 143: 15-23. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.050
11. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG, Rodríguez-Cruz M, Villarreal-Molina MT, Coral-Vázquez R, et al. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. Hum Biol 2007; 79 (1): 111-9. doi: 10.1353/hub.2007.0022
12. Aguayo-Armendáriz J, Montalvo-Corral M, González-Martínez KA, Grijalva-Haro MI, Ballesteros-Vásquez MN, Caire-Juvera G, at al. Central obesity and body fat, but not body mass index, are associated with the Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor γ gene in a population with a high consumption of saturated and trans-fatty acids. Nutr Res 2018; 57: 28-35. https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.05.003
13. Carrillo-Venzor MA, Erives-Anchondo NR, Moreno-González JG, Moreno-Brito V, Licón-Trillo A, González-Rodríguez E, et al. Pro12Ala PPAR-γ2 and +294T/C PPAR-δ Polymorphisms and Association with Metabolic Traits in Teenagers from Northern Mexico. Genes (Basel) 2020; 1011(7): 776. https://doi.org/10.3390/genes11070776
14. Stryjecki C, Peralta-Romero J, Alyass A, Karam-Araujo R, Suarez F, Gomez-Zamudio J, et al. Association between PPAR-γ2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children. Sci Rep 2016; 14 (6): 24472. https://doi.org/10.1038/srep24472
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022; 45 (Suppl 1): S232-S243. https://doi.org/10.2337/dc22-S015
16. Shim SM, Kim JH, Jung SE, Kim DJ, Oh JH, Han BG, et al. Multilaboratory assessment of variations in spectrophotometry-based DNA quantity and purity indexes. Biopreserv Biobank 2010; 8 (4): 187-92. https://doi.org/10.1089/bio.2010.0016
17. García-Ricobaraza M, García-Bermúdez M, Torres-Espinola FJ, Segura Moreno MT, Bleyere MN, Díaz-Prieto LE, et al. Association study of rs1801282 PPARG gene polymorphism and immune cells and cytokine levels in a spanish pregnant women cohort and their offspring. J Biomed Sci 2020; 27 (1): 101. https://doi.org/10.1186/s12929-020-00694-3
18. Taylor K, Lima P, Gelaleti R, Hirata M, Sinzato Y, Calderon I, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism of PPARγ2 with mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2013; 208 (1): S125. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.439
19. Heude B, Pelloux V, Forhan A, Bedel JF, Lacorte JM, Clément K, et al. Association of the Pro12Ala and C1431T variants

https://doi.org/10.24245/gom.v91i8.8768

of PPARgamma and their haplotypes with susceptibility to gestational diabetes J Clin Endocrinol Metab 2011; 96 (10): E1656-60. https://doi.org/10.1210/jc.2011-0381

20. Yan Y, Yang X, Zhao T, Zou Y, Li R, Xu Y. The association between serum resistin and PPARγ Pro12Ala polymorphism in patients with gestational diabetes mellitus. Pak J Pharm Sci 2020; 33 (6): 2553-556. http://dx.doi.org/10.36721/PJPS.2020.33.6.REG.2553-2556.1
21. Black MH, Fingerlin TE, Allayee H, Zhang W, Xiang AH, Trigo E, et al. Evidence of interaction between PPARG2 and HNF4A contributing to variation in insulin sensitivity in Mexican Americans. Diabetes 2008; 57 (4): 1048-56. https://doi.org/10.2337/db07-0848
22. Tok EC, Ertunc D, Bilgin O, Erdal EM, Kaplanoglu M, Dilek S. PPAR-gamma2 Pro12Ala polymorphism is associated with weight gain in women with gestational diabetes mellitus. Eur J Obset Gynecol Reprod Biol 2006; 129 (1): 25-30. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.03.016
23. Barak Y, Nelson MC, Ong ES, Jones YZ, Ruiz-Lozano P, Chien KR, et al. PPAR gamma is required for placental, cardiac, and adipose tissue development. Mol Cell 1999; 4 (4): 585-95. https://doi.org/10.1016/S1097-2765(00)80209-9
24. Meirhaeghe A, Boreham CA, Murray LJ, Richard F, Davey Smith G, Young IS, et al. A Possible Role for the *PPARG* Pro12Ala Polymorphism in Preterm Birth. Diabetes 2007; 56 (2): 494-98. https://doi.org/10.2337/db06-0915

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).