



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

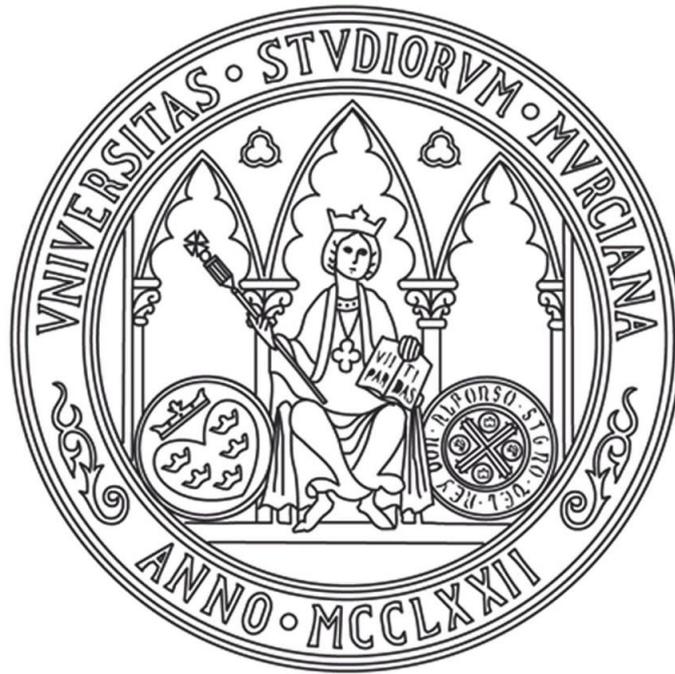
## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Tratamiento Flexible de la Diabetes Mellitus Gestacional  
Ajustado según el Crecimiento Fetal Intrateurino vs  
Tratamiento según Parámetros Glucémicos Maternos  
Estrictos**

**D<sup>a</sup> Manuela Fernández López**

**2021**





# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Tratamiento Flexible de la Diabetes Mellitus Gestacional  
ajustado según el Crecimiento Fetal Intrauterino vs  
Tratamiento según Parámetros Glucémicos Maternos Estrictos.

Tesis doctoral de

**D<sup>a</sup>. Manuela Fernández López**

Dirigida por

**D. Antonio Miguel Hernández Martínez**

**D. José Eliseo Blanco Carnero**

2021



A mi madre

Que hace cuarenta años dio a luz a su séptimo hijo,  
una niña de 4750g con fractura de clavícula y paresia braquial derechas,  
tras un parto traumático con distocia de hombros, desgarro de segundo  
grado y hemorragia postparto por diabetes gestacional.

A todas las madres que han participado en este estudio

Por su desinteresada colaboración  
para mejorar el tratamiento de la diabetes gestacional.

A toda mi familia



A mis padres, Consuelo y Juan,  
por la educación y la familia que me han dado.

A mis hermanos mayores,  
Consuelo, José Antonio, Juana y M<sup>ª</sup> Dolores,  
por mostrarme el camino.

A mi hermano mellizo, Vicente,  
mi estrella del cielo.

A mi hermana pequeña, Inmaculada,  
por su complicidad y su generosidad.

A mi marido, Antonio,  
por acompañarme y apoyarme  
personal y profesionalmente.

A mis hijos, Vicente, Manuel e Isabel,  
la razón para superarme día a día.



Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A mi tutor, Antonio Miguel Hernández Martínez,  
por su apoyo desde el inicio de este proyecto.

A mis directores de tesis,  
Antonio Miguel Hernández Martínez y José Eliseo Blanco Carnero,  
por su interés y dedicación en la realización de esta tesis.

A José Eliseo Blanco Carnero,  
por proponerme un tema de estudio tan interesante.

A Juan Manuel Guardia Baena,  
por iniciar el reclutamiento de las pacientes.

A M<sup>a</sup> Dolores González Pina y Vicenta Dólera López,  
por su colaboración en el desarrollo del estudio.

A José Diego Gutiérrez Sánchez,  
por su asesoramiento en el área pediátrica.

A Guadalupe Ruiz Merino,  
por el trabajo estadístico realizado.

A Claudia Gambín García,  
por su ayuda con la recogida de los datos.



# **ÍNDICE Y ABREVIATURAS**



**ÍNDICE**

<b>ÍNDICE Y ABREVIATURAS</b>	<b>1</b>
Índice	3
Abreviaturas	7
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>11</b>
1. Definición, diagnóstico y prevalencia de la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG)	13
2. Cambios metabólicos en la gestación normal	25
3. Fisiopatología y cambios metabólicos en la DMG	37
4. Repercusiones de la DMG sobre la madre y el feto	49
5. Obesidad y DMG	56
6. Programación fetal y DMG	59
7. Tratamiento actual de la DMG	68
8. Tratamiento modificado de la DMG según el crecimiento fetal	74
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>85</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>91</b>
1. Diseño del estudio	93
2. Lugar del estudio	93
3. Duración del estudio	93
4. Población del estudio	93
5. Protocolo del estudio	95
6. Recogida de datos	98

6.1	Datos maternos	98
6.1.1.	Historia clínica materna	98
6.1.2.	Datos analíticos maternos	99
6.2	Complicaciones de la gestación	100
6.3	Datos ecográficos	101
6.4	Datos del parto	102
6.5	Datos del recién nacido	103
6.6	Datos de la reevaluación postparto	104
7.	Análisis estadístico	106
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>107</b>
1.	Datos maternos	109
1.1	Edad y antropometría maternas	109
1.2	Antecedentes personales y familiares maternos	109
1.3	Datos analíticos maternos	111
1.3.1.	Analítica del primer trimestre de la gestación	111
1.3.2.	Analítica del segundo trimestre de la gestación	112
1.3.3.	O'Sullivan y sobrecarga de glucosa 100 g	113
1.3.4.	Analítica del estudio	113
1.4	Datos de control del seguimiento materno	114
2.	Complicaciones de la gestación	117
3.	Datos ecográficos	118
4.	Datos del parto	120
5.	Datos del recién nacido	122
6.	Análisis cruzado	126
7.	Datos de la reevaluación postparto materna	131

7.1	Cumplimentación de la reevaluación postparto	131
7.2	Datos clínicos maternos de la reevaluación postparto	131
7.3	Datos analíticos maternos de la reevaluación postparto	132
7.4	Diagnóstico materno de la reevaluación postparto	133
8.	Análisis por subgrupos	135
8.1	Subgrupos según la paridad	135
8.2	Subgrupos según el IMC materno	138
<b>V.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>143</b>
1.	Análisis de los datos maternos	145
2.	Análisis de las complicaciones de la gestación	148
3.	Análisis de los datos ecográficos	149
4.	Análisis de los datos del parto	150
5.	Análisis de los datos del recién nacido	152
6.	Análisis del “análisis cruzado”	159
7.	Análisis de los datos de la reevaluación postparto	162
8.	Análisis del “análisis por subgrupos”	166
8.1	Subgrupos según la paridad	166
8.2	Subgrupos según el IMC materno	168
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>173</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>179</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS</b>	<b>211</b>

## Índice

Índice de Tablas	213
Índice de Figuras	216
Consentimiento informado	217
Recomendaciones de la dieta	223
Hoja de registro de glucemias capilares	225

**ABREVIATURAS****A**

AA	Ácido araquidónico
ABAC1	Isoform A1 of ATP-binding cassette
ACOG	American College of Obstetricians and Gynaecologists
ADA	American Diabetes Association
ADIPOQ	Gen de la adiponectina
ADIPS	Australasian Diabetes In Pregnancy Society
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEG	Adecuado a la edad gestacional
AF	Antecedentes familiares
ARN	Ácido ribonucleico
AGL	Ácidos grasos libres
AGPL-CL	Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
AL	Ácido linoleico
ALA	Ácido $\alpha$ -linolénico

**B**

$\beta$ HCG	$\beta$ -Human chorionic gonadotropin
BM	Basal membrane
BMP7	Bone morphogenetic protein 7

**C**

CA	Circunferencia abdominal
CC	Circunferencia cefálica
CD	Cluster of differentiation

CDA	Canadian Diabetes Association
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
CpG	Dinucleótido citosina-fosfatidil-guanina
CTB	Citotrofoblasto

## **D**

DBP	Diámetro biparietal
DFU	Doppler útero-placentario
DHA	Docosahexaenoic acid
DLK1	Protein delta homolog 1
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DOHAD	Developmental Origins of Health and Adult Disease
DPF	Desproporción pelvis-fetal
DUP	Doppler fetal-umbilical

## **E**

EASD	European Association for the Study of Diabetes
EC	Endothelial cell
EHE	Enfermedad hipertensiva del embarazo
EL	Endothelial lipase
EEUU	Estados Unidos

**F**

FABP	Fatty acid binding protein
FABPpm	Plasma membrane fatty acid binding protein
FAT	Fatty acid translocase
FATP	Fatty acid transport protein
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
FIH	Factor inducible por hipoxia

**G**

GBA	Glucemia basal alterada
GEDE	Grupo Español de Diabetes y Embarazo
GEG	Grande para la edad gestacional
GH-v	Variante de la hormona de crecimiento humana placentaria
GLUT	Glucose transporter
GOT	Glutamic oxaloacetic transaminase
GPT	Pyruvic glutamic transaminase
GTL2	Glycosyltransferase-like protein 2

**H**

HAPO	Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	High density lipoprotein
HC	Hidrato de carbono
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HOMA-IR	Homeostatic model assessment- Insulin resistance
HTA	Hipertensión arterial

**I**

IADPSG	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
IGF-1	Insulin-like growth factor-1
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IRS-1	Insulin receptor substrate 1
ISCI	Infusión subcutánea continua de insulina
ITG	Intolerancia a la glucosa

**L**

LA	Líquido amniótico
LDL	Low density lipoprotein
LEP	Gen de la leptina
LF	Longitud de fémur
LP	Lipoproteína
LPL	Lipoproteína lipasa

**M**

MEST	Mesoderm-specific transcript homolog protein
MFSD2a	Major facilitator superfamily domain-containing protein 2
mm	Múltiplo de la mediana
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
MVM	Microvillus membrane

**N**

NDDG	National Diabetes Data Group
------	------------------------------

NEFA	Non-esterified fatty acids
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	National Institute of Health
NPH	Neutra-protamina-Hagedorn
NPP	No progresión de parto

## **O**

OMS	Organización Mundial de la Salud
-----	----------------------------------

## **P**

PAPPA	Pregnancy-associated plasma protein A
PBF	Pérdida de bienestar fetal
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PEG1	Paternally expressed gene 1
p-FABPpm	Placental plasma membrane fatty acid binding protein
PFE	Peso fetal estimado
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinasa
PPAR- $\gamma$	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
PPARGC1 $\alpha$	Peroxisome proliferator activated receptor gamma 1-alpha coactivator
PRDM16	PR domain containing 16

## **R**

RN	Recién nacido
RPBF	Riesgo de pérdida de bienestar fetal
RPP	Revaluación postparto
RXR	Receptor X retinoide

**S**

SG	Semana de gestación
SOP	Síndrome de ovario poliquístico
STB	Sincitiotrofoblasto

**T**

THS	Thyroid-Stimulating Hormone
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
TTOG	Test de tolerancia oral a la glucosa

**U**

UCI	Unidad de cuidados intensivos
UI	Unidades internacionales

**V**

VLDL	Very low density lipoprotein
VS	Villous stromal cell

# **I. INTRODUCCIÓN**



## **1. DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y PREVALENCIA DE LA DMG**

### **DEFINICIÓN DE DMG**

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), término que utilizó por primera vez Carrington en 1957<sup>1</sup>, se ha definido históricamente como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico o de su persistencia después de la gestación<sup>2</sup>.

La creciente prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 no diagnosticada en mujeres en edad fértil, relacionada con la epidemia actual de obesidad<sup>3</sup>, ha llevado a que la mayoría de las sociedades recomienden descartar diabetes preexistente al inicio de la gestación en mujeres con factores de riesgo.

En la actualidad, la American Diabetes Association (ADA), la define como la hiperglucemia diagnosticada durante el segundo o tercer trimestre del embarazo que no es diabetes claramente manifiesta antes de la gestación<sup>4</sup>.

El Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE), considera DMG toda diabetes diagnosticada durante la gestación que no cumple criterios de DM preexistente<sup>5</sup>.

### **DIAGNÓSTICO DE LA DMG**

El diagnóstico de la DMG es un tema controvertido, pues no existe acuerdo en cuanto las prácticas de detección, los métodos de estudio y los criterios diagnósticos.

En 1964, O'Sullivan y Mahan<sup>6</sup>, propusieron los primeros criterios diagnósticos de DMG. Estos criterios se obtuvieron de aplicar el test de tolerancia oral con 100 g de glucosa (TTOG) y 3 horas de duración a una cohorte de 752 gestantes. Los valores

umbrales se calcularon a partir de dos desviaciones estándar por encima de la media para cada determinación y después se redondearon los valores a las 2 y 3 horas. Se consideró conveniente requerir dos o más valores elevados para el diagnóstico. Los autores aplicaron estos criterios a una cohorte de 1013 mujeres que participaron en un estudio de seguimiento a largo plazo y encontraron que un diagnóstico de DMG era fuertemente predictivo del desarrollo posterior de diabetes (el 22% de las mujeres diagnosticadas de DMG desarrollaron DM en los siguientes 8 años y un 50% a los 20 años). Con estos criterios el 1,9% de las mujeres embarazadas eran diagnosticadas de DMG, porcentaje similar a la prevalencia de DM en la sociedad americana de ese momento.

En 1979, la National Diabetes Data Group (NDDG)<sup>7</sup> incrementó un 15% los valores originales en sangre total para adaptarlos a las determinaciones de glucosa en plasma.

Y en 1982, Carpenter y Coustan<sup>8</sup> realizaron una segunda adaptación debido a la aplicación de métodos enzimáticos más precisos para determinar la glucosa (el método Somogy-Nelson, a diferencia del método glucosa oxidasa, medía aproximadamente 5mg/dl de sustancias reductoras distintas a la glucosa).

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 100g de glucosa

<b>TTOG 100g glucosa</b>	<b>O'Sullivan y Mahan</b> Valores originales (sangre total)	<b>O'Sullivan y Mahan</b> Valores redondeados (sangre total)	<b>NDDG</b> Valores modificados (plasma)	<b>Carpenter y Coustan</b> Valores modificados métodos enzimáticos (plasma)
<b>Ayunas</b>	90	90	105	95
<b>1 h</b>	165	165	190	180
<b>2 h</b>	143	145	165	155
<b>3 h</b>	127	125	145	140

Valores umbrales de glucosa expresados en mg/dl.

Todos estos criterios se basaron en una prueba de TTOG con 100 g y 3 horas, después de una prueba de carga de glucosa con 50 g y determinación a la hora, con valores de corte entre 130 y 140 mg/dl (tabla 1).

En 1980, la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>9</sup>, recomendó que la DMG se diagnosticara con los mismos criterios que la DM y la intolerancia a la glucosa, utilizando el TTOG con 75 g y 2 horas de duración. En 1999, la OMS<sup>10</sup> clarificó que la DMG incluía la intolerancia a la glucosa y la diabetes (recomendación que se ha mantenido hasta diciembre de 2013).

En 1991, el Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)<sup>11</sup> estudió la influencia del embarazo en el TTOG con 75 g aplicándolo a 1009 gestantes de toda Europa. Encontró que el 10% de las gestantes tenía un valor a las 2 horas > 144 mg/dl y estableció un valor de corte de 162 mg/dl que correspondía al percentil 95. Se establecieron valores de corte en ayunas y a la hora bajo el mismo criterio, y al menos uno de ellos debía estar elevado, además del valor a las dos horas, para el diagnóstico.

Y en 1995, Sacks<sup>12</sup> publicó los resultados de aplicar el TTOG con 75 g a 3.505 gestantes. Los valores umbrales calculados a partir de la normalidad estadística, media más dos desviaciones estándar, eran más elevados que los de Carpenter y Coustan, probablemente porque la población a estudio tenía una alta prevalencia de obesidad y antecedentes familiares de DM tipo 2. Se calcularon nuevos valores umbrales 1,5 desviaciones estándar por encima de la media para cada determinación, sin embargo el valor a las dos horas se elevó para que se correspondiese mejor con los valores de la EASD y los de Carpenter y Coustan (tabla 2).

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 75g de glucosa

<b>TTOG 75g glucosa</b>	<b>OMS 1980</b>	<b>OMS 1999</b>	<b>EASD</b>	<b>Sacks Valores originales</b>	<b>Sacks Valores modificados</b>
<b>Ayunas</b>	140	126	125	100	95
<b>1 h</b>			200	195	180
<b>2 h</b>	140	140	162	160	155

Valores umbrales de glucosa expresados en mg/dl.

Debido a que los criterios O'Sullivan y los umbrales que se derivan de ellos, fueron validados únicamente sobre su capacidad para predecir la diabetes posterior en la madre, y a que el uso de diferentes métodos y diferentes criterios diagnósticos dificultaba comparar las prevalencias de la DMG y las repercusiones de su tratamiento, se planteó la necesidad de unificar criterios diagnósticos validados por su predicción de resultados adversos perinatales.

Para esto, fue diseñado el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes)<sup>13</sup>. Un gran estudio observacional y prospectivo, en el que participaron 23.316 embarazadas, en 15 centros de 9 países, que se sometieron a un TTOG con 75 g con determinación de glucemia en ayunas, a 1 hora y a las 2 horas, entre la 24 y 32 semanas de gestación (se excluyeron las que tenía glucemia en ayunas > 105 mg/dl o a las 2 horas > 200 mg/dl). Los resultados, publicados en mayo de 2008, demostraron la existencia de una relación continua entre los valores de glucemia materna y los resultados adversos perinatales.

Con los datos del estudio HAPO y dada la falta de un punto de inflexión en la relación de la glucemia materna con los resultados adversos del embarazo, la Association of Diabetes In Pregnancy Study Groups (IADPSG)<sup>14</sup> elaboró en 2010, unos nuevos criterios diagnósticos basándose en los valores umbrales para la glucemia en ayunas, a la hora y a las 2 horas, que se relacionaban con un riesgo 1,75 veces superior a la media de

resultados adversos perinatales (tabla 3). Debido a que cada valor de glucemia elevado confería un exceso de riesgo, se decidió que un solo valor elevado era suficiente para el diagnóstico.

**Tabla 3.** Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 75g de glucosa propuestos por la IADPSG

<b>TTOG 75g glucosa</b>	<b>Ayunas</b>	<b>1 hora</b>	<b>2 horas</b>
	92	180	153

Valores umbrales de glucosa expresados en mg/dl.

Los criterios diagnósticos de la IADPSG fueron adoptados por la ADA<sup>15</sup> en 2011 y por la OMS<sup>16</sup> en 2013.

En ese mismo año, el National Institute of Health (NIH)<sup>17</sup> realizó una conferencia de consenso con el fin de considerar criterios diagnósticos para la DMG y concluyó después de analizar las evidencias disponibles que no se podía establecer la superioridad de un criterio diagnóstico sobre otro.

En la actualidad, la DMG se puede diagnosticar según dos estrategias:

- Estrategia “en dos pasos”, que combina una prueba de cribado que se aplica a toda la población y en el caso de que sea positiva se realiza una prueba diagnóstica (TTOG con 75 g o 100 g).
- Estrategia “en un paso” que realiza directamente la prueba diagnóstica.
- **Estrategia “en dos pasos”**
  - Primer paso: Cribado. Se realiza mediante una prueba de carga de glucosa con 50 g y determinación de la glucemia a la hora (test de

O'Sullivan), sin necesidad de estar en ayunas. Si el valor de la glucemia a la hora es superior al punto de corte establecido debe realizarse una prueba diagnóstica. La eficiencia del test de O'Sullivan se ha evaluado en función de su capacidad para predecir TTOG patológico<sup>18</sup>. Su sensibilidad y su especificidad varía en función del punto de corte establecido (un valor de corte de 140 mg/dl aporta una sensibilidad 70-88% y una especificidad 69-89%, mientras que un valor de 130 mg/dl aporta una sensibilidad 88-99% y una especificidad 66-77%)<sup>19</sup>. El valor predictivo positivo depende de la prevalencia de la DMG en la población estudiada y del valor de corte establecido.

- Segundo paso: Prueba diagnóstica. Consiste en un TTOG. El TTOG puede realizarse con 75 g de dos horas de duración o con 100 g de tres horas. Aunque normalmente el TTOG como segundo paso se realiza con 100 g de tres horas de duración, esto es una decisión arbitraria. De hecho, la Canadian Diabetes Association (CDA)<sup>20</sup> sugiere el TTOG con 75 g de dos horas como segundo paso del enfoque en dos pasos. No hay consenso sobre los umbrales para una prueba positiva.
- **Estrategia en "un paso"**. Consiste en un TTOG con 75 g de dos horas.

La detección universal de la DMG entre la 24 y 28 semanas de gestación, es la práctica más utilizada<sup>21</sup>. Pero prestigiosas guías como la NICE<sup>22</sup> recomiendan la detección selectiva por factores de riesgo (tabla 4). La detección selectiva por factores de riesgo dejaría sin diagnosticar un 20% de mujeres con DMG, mientras que están presentes en el 75% de pacientes sin DMG<sup>23</sup>.

**Tabla 4.** Factores de riesgo de DMG<sup>23,24,25,26</sup>

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Relación de probabilidades<sup>24</sup></b>
Edad:	
· > 35 años	2,3
· > 25 años	1,4
Obesidad (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	3,7
Obesidad mórbida (IMC $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> )	7
Sobrepeso (IMC $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> )	2
DMG previa	23
Alteraciones previa del metabolismo de la glucosa	-
Macrosomía previa	3,3
Malos resultados perinatales previos (pérdidas gestacionales sin causa conocida o malformaciones fetales)	-
Historia familiar de primer grado de DM:	
· Hermano	7,1
· Padre	3,2
Origen familiar:	
· Asiático	7,6 <sup>a</sup>
· Hispano	2,4 <sup>a</sup>
· Afroamericano	1,8 <sup>a</sup>
· Indoamericano	-
Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	2,9
Tratamiento con glucocorticoides	-
Hipertensión arterial (HTA) o estados hipertensivos inducidos por el embarazo (EHE)	-
Hiperlipemia	-
Glucosuria	-
Gestación múltiple	2,2
Multiparidad	-
Enfermedad periodontal	2,6
Bajo peso materno al nacimiento	1,9

<sup>a</sup> Riesgo relativo en comparación con la raza blanca.

Como se mencionó anteriormente, una proporción cada vez mayor de mujeres en edad fértil tienen DM tipo 2 o algún grado menor de alteración del metabolismo hidrocarbonado no reconocido, debido a la creciente prevalencia de obesidad<sup>3</sup>. La hiperglucemia al principio del embarazo se asocia con mayor riesgo de malformaciones congénitas<sup>27</sup>. Por este motivo, se recomienda realizar la detección en el primer trimestre a las mujeres con factores de riesgo<sup>28</sup>. Las mujeres que cumplan criterios diagnósticos de DM deben ser clasificadas como diabetes preexistente (pregestacional) (tabla 5) y las que cumplan criterios de DMG deben recibir este diagnóstico<sup>5</sup>. Si esta detección es negativa, se repetirá entre la 24 y 28 semanas de gestación.

**Tabla 5.** Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes

	<b>DIABETES</b>		<b>PREDIABETES</b>	
	<b>ADA IADPSG</b>	<b>OMS</b>	<b>ADA IADPSG</b>	<b>OMS</b>
<b>Glucosa en ayunas</b>	≥ 126*	≥ 126*	100-125 (GBA)	100-125 (ITG)
<b>Glucosa 2 horas tras TTOG 75g</b>	≥ 200*	≥ 200*	140-200	140-200
<b>Síntomas de hiperglucemia y glucosa al azar</b>	≥ 200	≥ 200		
<b>HbA1c</b>	6,5%*		5,7-6,5%	

Valores de glucosa en mg/dl. GBA: Glucemia basal alterada. ITG: Intolerancia a la glucosa. \* En ausencia de síntoma de hiperglucemia, para el diagnóstico se requiere dos resultados anómalos de la misma prueba o de dos pruebas diferentes.

En nuestro medio, el método diagnóstico más utilizado y recomendado por el Grupo Español de Diabetes y embarazo (GEDE)<sup>5</sup> es la estrategia en dos pasos con un punto de corte para el test de O'Sullivan en 140 mg/dl y los criterios diagnósticos del NDDG para el TTOG.

En 2006, el GEDE desestimó el cambio a los criterios de Carpenter y Coustan en base a los resultados del Estudio Multicéntrico Español<sup>29</sup>, que no demostró diferencias en los

resultados de mujeres tratadas con DMG según criterios del NDDG vs mujeres no tratadas con DMG según criterios de Carpenter y Coustan. Posteriormente, y según también datos del mismo estudio, desestimó el cambio a los criterios IADPSG, pues utilizando como categoría de referencia las mujeres con tolerancia normal a la glucosa, la *odds ratio* de resultados adversos perinatales asociada a la Categoría de Carpenter y Coustan era 1,44 lo que supone un riesgo inferior al 1,75 de los criterios IADPSG.

Las principales estrategias diagnósticas en la actualidad se recogen en la tabla 6.

**Tabla 6.** Principales estrategias diagnósticas en la actualidad

Organismo	Detección	Método cribado	Umbral cribado	Test diagnóstico	Criterios diagnósticos
<b>GEDE 2020</b>	Universal	Test O'Sullivan	≥140 mg/dl	TTOG 100 g	NDDG
<b>ACOG 2018</b>	Universal	Test O'Sullivan	≥135 o 140 mg/dl	TTOG 100 g	NDDG o CC*
<b>IADPSG 2010</b>	Universal	-	-	TTOG 75 g	IADPSG
<b>ADA 2020</b>	Universal	-	-	TTOG 75 g	IADPSG
<b>OMS 2013</b>	Universal	-	-	TTOG 75 g	IADPSG
<b>NICE 2015</b>	Factores de riesgo	Factores de riesgo	-	TTOG 75 g	Prediabetes
<b>ADIPS 2013</b>	Universal	-	-	TTOG 75 g	IADPSG
<b>CDA 2013</b>	Universal	Test O'Sullivan	≥140 mg/dl	TTOG 75 g	CDA**

GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo. ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists. IADPSG: International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups. ADA: American Diabetes Association. OMS: Organización Mundial de la Salud. NICE: National Institute for Health and Care Excellence. ADIPS: Australasian Diabetes In Pregnancy Society. NDDG: National Diabetes Data Group. CC: Carpenter y Coustan. \*El ACOG ha dado la opción de diagnosticar DMG con un sólo punto elevado, en lugar de dos. \*\*La CDA utiliza valores umbrales derivados del estudio HAPO que se corresponden con una *odds ratio* de 2 (ayunas 95 mg/dl, 1 hora 190 mg/dl, 2 horas 165 mg/dl).

## **PREVALENCIA DE LA DMG**

La prevalencia varía en todo el mundo según las características de la población y entre los diferentes grupos raciales y étnicos, generalmente en paralelo con la prevalencia de la DM tipo 2<sup>30</sup>. La prevalencia ha ido aumentando en el tiempo, probablemente debido al aumento en la edad y el peso materno, particularmente por el aumento de la obesidad<sup>31</sup>.

La prevalencia también varía en función de las prácticas de detección, los métodos de estudio y los criterios diagnósticos.

Utilizando los criterios diagnóstico más estrictos, propuestos por la IADPSG, la prevalencia mundial de la DMG aumentaría al 17%, con estimaciones regionales que varían entre el 10% en América del Norte y el 25% en el sudeste asiático<sup>32</sup>.

En nuestro país, el Estudio Multicéntrico Español<sup>29</sup>, en el que participaron 16 hospitales con 9270 gestantes, publicó en 2005 una prevalencia del 8,8% según los criterios diagnósticos de la NDDG y del 11,6% aplicando los criterios de Carpenter y Coustan. En 2014, un estudio del Hospital San Carlos (Madrid), mostró un aumento de la prevalencia del 10,6% utilizando criterios de Carpenter y Coustan al 35,5% al utilizar los criterios del IADPSG<sup>33</sup>.

## 2. CAMBIOS METABOLICOS EN LA GESTACIÓN NORMAL

Durante la gestación, en el metabolismo de la madre se producen una serie de cambios con el objetivo de cubrir las demandas nutricionales del feto y prepararse para la lactancia.

En la **primera parte de la gestación** la sensibilidad a la insulina aumenta para aumentar el depósito de grasa materno (anabolismo materno) necesario para cubrir las necesidades energéticas posteriores. La sensibilidad a la insulina disminuye progresivamente durante la **segunda parte de la gestación**, dando lugar a un estado de resistencia a la insulina que disminuye la utilización materna de glucosa y aminoácidos para que puedan ser utilizados por el feto como fuente energética y elementos plásticos para su crecimiento (anabolismo fetal), mientras que la madre utilizará como combustible energético los depósitos de grasa previamente establecidos (catabolismo materno).

Estas adaptaciones metabólicas están mediadas principalmente por la placenta. La placenta es una estructura de origen fetal, con dos funciones fundamentales: como órgano endocrino contribuir a la adaptación metabólica de la madre al embarazo y como barrera reguladora favorecer el paso de nutrientes para el desarrollo fetal. La placenta está constituida principalmente por dos tipos de trofoblastos: citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. Los sincitiotrofoblastos están en íntimo contacto con la circulación materna, permiten el paso de nutrientes desde la madre a la placenta y son los principales productores de hormonas<sup>34</sup>.

La **placenta como órgano endocrino-metabólico** actúa a través de la síntesis y secreción de numerosas hormonas, citocinas y adipocinas, entre las que cabe destacar progesterona, estrógenos, lactógeno placentario, variante de la hormona de crecimiento humana placentaria (GH-v), TNF- $\alpha$ , IL-6 y leptina<sup>34,35</sup>.

## A. CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA GESTACIÓN.

A lo largo de la gestación, se produce un descenso progresivo de la glucemia basal debido al aumento del volumen plasmático materno y al consumo fetal de glucosa, y un aumento de la glucemia postprandial en relación con la disminución de la sensibilidad a la insulina<sup>36,37</sup>. La insulinemia basal aumenta, y también la respuesta insulinémica que además presenta un pico más precoz<sup>38,39,40</sup>.

La sensibilidad a la insulina aumenta en el primer trimestre para luego disminuir progresivamente hasta el final de la gestación<sup>38,39,40</sup>. La sensibilidad a la insulina en la primera mitad del embarazo puede aumentar hasta un 10% en gestantes de peso normal, pero disminuye hasta un 15% en gestantes obesas. En la segunda mitad de la gestación la sensibilidad a la insulina disminuye tanto en gestantes con normopeso como en obesas, desde un 33 hasta un 78%<sup>38,39,40</sup>.

La resistencia a la insulina, principalmente muscular y adipocitaria, también se localiza a nivel hepático, dando lugar a una mayor producción hepática de glucosa en la fase final del embarazo a pesar del hiperinsulinismo existente (especialmente en gestantes obesas)<sup>37,39,40</sup>.

Esta resistencia a la insulina está condicionada por hormonas, citocinas y adipocinas placentarias y maternas y por el incremento de ácidos grasos libres (AGL) plasmáticos (catabolismo materno) (tabla 7)<sup>34,35,41,42</sup>.

A nivel molecular, la resistencia a la insulina es debida a una alteración postreceptor (disminución de la fosforilación de tirosina, aumento de la fosforilación de serina o disminución de la actividad de la fosfatidilinositol-3 quinasa) que disminuye la translocación de los transportadores de glucosa (GLUT-4) en el músculo y en el tejido adiposo<sup>43</sup>.

**Tabla 7.** Factores condicionantes de resistencia a la insulina en el embarazo<sup>41</sup>

<p><b>Madre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonas: Prolactina, Glucagón, Cortisol...</li> <li>• Tejido adiposo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ácidos grasos libres (AGL)</li> <li>○ Citocinas: TNF-<math>\alpha</math>, Interleucina 6,...</li> <li>○ Adipocinas: Leptina, Resistina, disminución de Adiponectina...</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Placenta</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonas: Lactógeno placentario, Hormona de crecimiento placentaria, Progesterona...</li> <li>• Citocinas: TNF-<math>\alpha</math>, Interleucina 6...</li> <li>• Adipocinas: Leptina, Resistina,...</li> </ul>

En relación con el aumento de la resistencia a la insulina se produce un aumento de la secreción de insulina durante la gestación, tanto basal como postprandial<sup>39</sup>, a expensas de una hipertrofia e hiperplasia de las células  $\beta$  pancreáticas, mediadas por el efecto citotrópico de la progesterona y el lactógeno placentario<sup>44</sup>. Este aumento en la secreción de insulina se produce tanto en gestantes con normopeso como en gestantes obesas, pero en gestantes obesas el aumento es menor, sobre todo en la segunda parte del embarazo<sup>40</sup>. Además, se ha descrito una mayor sensibilidad de la célula  $\beta$  al estímulo insulinoscretor de diferentes nutrientes y una mejor señalización paracrina entre las células de los islotes pancreáticos<sup>43,45</sup>.

## B. CAMBIOS EN EL METABOLISMO LIPÍDICO EN LA GESTACIÓN.

En la primera parte de la gestación se produce un aumento de los depósitos de triglicéridos maternos por incremento de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y disminución de la lipólisis como consecuencia de un ligero aumento de la actividad insulínica (anabolismo materno)<sup>36,42</sup>.

En la segunda parte del embarazo (sobre todo en el tercer trimestre), durante el periodo de ayuno, se produce un aumento de los niveles plasmáticos de AGL y de glicerol por disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y aumento de la lipólisis, debido a la resistencia a la insulina (catabolismo materno)<sup>36,42</sup>.

Como hemos visto, el aumento de los AGL así como otros factores derivados del tejido adiposo, las adipocinas (TNF- $\alpha$ , IL-6, leptina, resistina,... aumentan y otras como la adiponectina disminuyen al final del embarazo) contribuyen a la resistencia a la insulina al final del embarazo<sup>41,42</sup> (tabla 7). Además, el PPAR- $\gamma$  (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma), regulador de la adipogénesis y la lipogénesis, que se expresa en gran medida en el tejido adiposo, también está implicado en la regulación de la sensibilidad a la insulina. Su disminución en la gestación contribuye a la resistencia a la insulina<sup>42,46</sup>.

Los AGL son transferidos al feto a través de la placenta y utilizados por la madre para obtener energía a nivel muscular y para producir triglicéridos a nivel hepático que posteriormente se liberaran en forma de VLDL (very low density lipoproteins) o bien, en situación de ayuno prolongado se transformaran en cuerpos cetónicos y el glicerol proveniente de la lipólisis favorecerá la neoglucogénesis hepática. Las lipoproteinas de mayor densidad, LDL (low density lipoproteins) y HDL (high density lipoproteins) que normalmente no llevan triglicéridos, también se enriquecen en triglicéridos al final del embarazo debido al aumento de la actividad de la CETP (proteína transferidora de ésteres de colesterol) y a la disminución de la actividad de la lipasa hepática<sup>42</sup>.

El importante aumento de triglicéridos se acompaña de pequeños aumentos de fosfolípidos y colesterol<sup>42</sup>.

### C. CAMBIOS EN EL METABOLISMO PROTEICO EN LA GESTACIÓN.

Los aminoácidos son fundamentales como material estructural para la formación de tejidos maternos, placentarios y fetales. Durante la gestación aumenta la retención de nitrógeno a nivel materno y fetal. La oxidación de aminoácidos disminuye a lo largo de la gestación y a partir del segundo trimestre se produce un aumento progresivo de la síntesis proteica. Los aminoácidos plasmáticos disminuyen, tanto en ayunas como en situación postprandial debido a su transferencia al feto<sup>41</sup>.

La **placenta como barrera reguladora del paso de nutrientes** de madre a feto.

#### A. TRANSPORTE PLACENTARIO DE GLUCOSA.

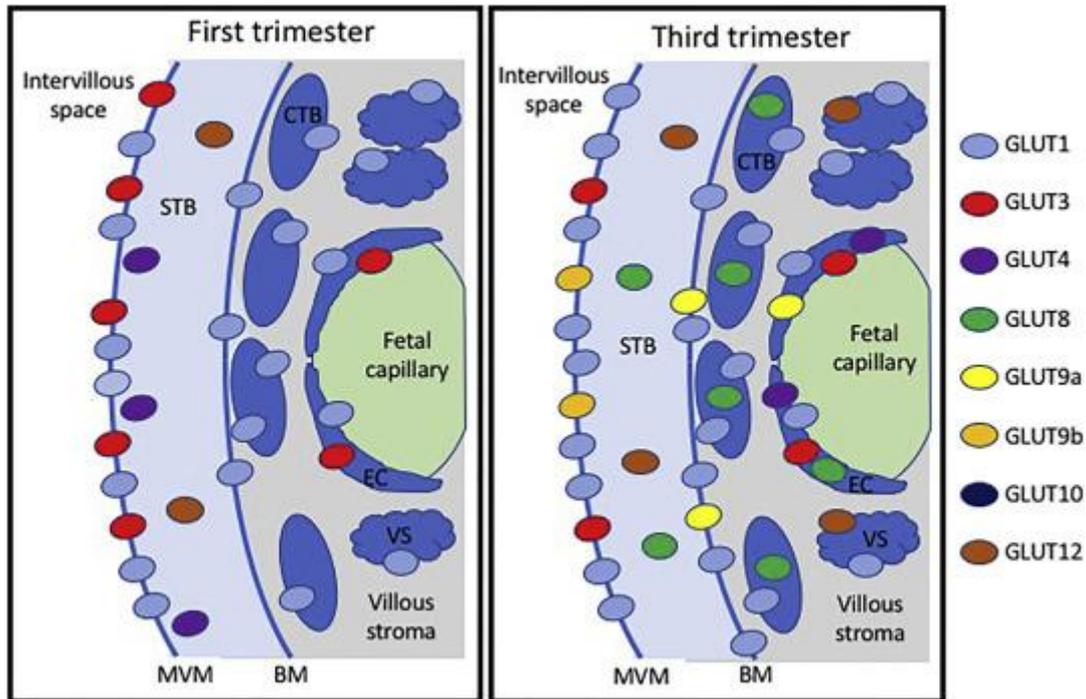
La glucosa atraviesa la placenta mediante un mecanismo de difusión facilitada por medio de transportadores de glucosa (GLUT)<sup>47</sup>.

El más importante a nivel placentario es el **GLUT-1** que se expresa mayoritariamente en el sincitiotrofoblasto, pero también en el citotrofoblasto, en el endotelio capilar fetal y en las células del estroma veloso. En el sincitiotrofoblasto, este transportador se distribuye de forma asimétrica. La membrana apical más próxima a los capilares maternos tiene mayor número de transportadores que la membrana basal. Este aumento de transportadores en la membrana apical se debe a una mayor densidad de transportadores (aproximadamente 3 veces mayor) y a su naturaleza microvellosa que expande su superficie (factor de agrandamiento de la superficie que varía con la edad gestacional entre 9,5 a las 25 semanas y 7,5 a las 36 semanas). La expresión de GLUT-1 en la membrana basal aumenta durante la gestación (dos veces entre los periodos de 16-22 y 27-30 semanas), mientras que en la membrana apical permanece constante. Esta asimetría actúa como factor limitante en la transferencia placentaria de glucosa de la madre al feto<sup>47</sup>.

También se expresa en la placenta **GLUT-3**, principalmente en la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto, pero también en el endotelio capilar fetal. La expresión de GLUT-3 en la membrana microvellositaria disminuye de manera importante después del primer trimestre (al 48% del valor del primer trimestre en el segundo y al 34% del valor del primer trimestre en el tercero). Esto sugiere que su función en el primer trimestre es más importante. La presencia de la isoforma GLUT-3 de alta afinidad permitiría una captación suficiente de glucosa en las primeras etapas de desarrollo placentario, en ausencia de una circulación materna completamente formada, en las que probablemente las concentraciones de glucosa extracelular sean más bajas que las concentraciones de glucosa plasmática. La naturaleza hipóxica del ambiente placentario en el primer trimestre, explicaría esta teoría, ya que la expresión de GLUT-3 está regulada por la hipoxia<sup>47</sup>.

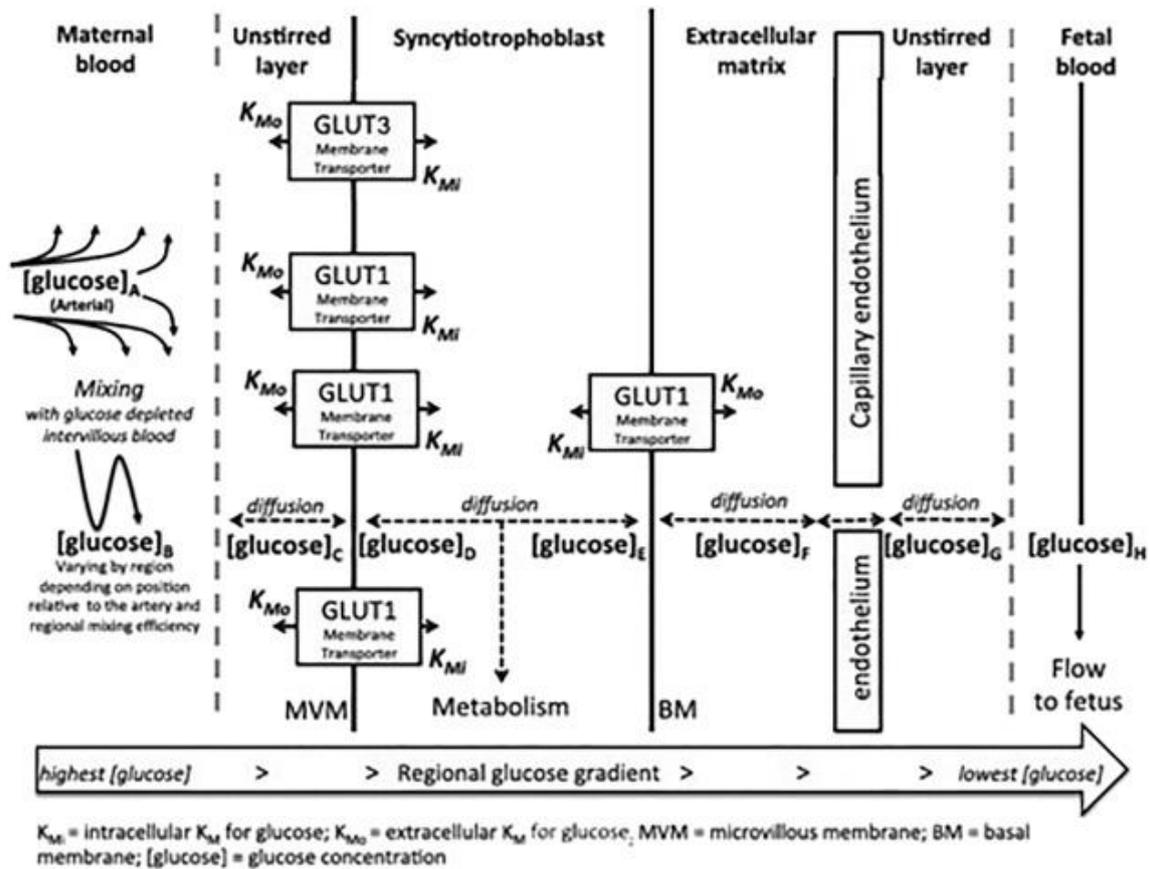
El transportador **GLUT-4** regulado por la insulina, se expresa en la placenta principalmente en el sincitiotrofoblasto durante el primer trimestre, en concordancia con la expresión del receptor de insulina que se expresa en la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto en el mismo momento. También se expresa en las células del estroma veloso<sup>47</sup>.

Otros transportadores de glucosa que se expresan en la placenta son **GLUT-8** (de localización citoplasmática, por lo que se ha sugerido que se encarga de suministrar glucosa a los orgánulos intracelulares), **GLUT-9** (de alta afinidad por la fructosa y con dos subisoformas principales GLUT-9a y GLUT-9b que se expresan diferencialmente en células polarizadas, GLUT-9b en la membrana apical y GLUT-9a en la basal), **GLUT-10** (de localización intracelular en el retículo endoplásmico y la mitocondria) y **GLUT-12** (de características similares a GLUT-4, pero el transporte de glucosa está acoplado al movimiento de iones)<sup>47</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Distribución de los transportadores de glucosa en la placenta humana en el primer y tercer trimestre<sup>47</sup>. MVM: membrana microvellositaria. BM: membrana basal. STB: sincitiotrofoblasto. CTB: citotrofoblasto. EC: célula endotelial. VS: célula estromal vellosa.

El transporte de glucosa se clasifica como “de flujo limitado”, es decir, el transporte transplacentario de glucosa es lo suficientemente rápido como para que la transferencia de la madre al feto esté regulada por la velocidad a la que se entrega la glucosa (flujo sanguíneo materno) y la velocidad a la que se extrae (flujo sanguíneo fetal). El transporte de glucosa es relativamente resistente a reducciones iniciales del flujo, sin embargo, se vuelve más susceptible a tasas de flujo más bajas. Por tanto, en ausencia de reducciones sustanciales en el flujo sanguíneo materno y/o fetal, la transferencia de glucosa a través de la placenta dependerá de la concentración de glucosa en la sangre materna y fetal y en las diferentes capas de la placenta, de la densidad de los transportadores y del área de la superficie de la membrana<sup>47</sup> (figura 2).



**Figura 2.** Factores que afectan la transferencia de glucosa a través de la placenta humana<sup>47</sup>.

La información sobre la regulación de la expresión de los transportadores de glucosa en la placenta es relativamente escasa. La expresión y actividad de GLUT1 parecen estar inversamente relacionadas con la concentración de glucosa extracelular, sin embargo, dentro del rango fisiológico, la expresión de GLUT1 es relativamente refractaria a la concentración de glucosa. Otros factores implicados en la regulación de los transportadores de glucosa son insulina, IGF-1, adiponectina, resistina, leptina, TNF- $\alpha$  y glucocorticoides<sup>47</sup>.

## B. TRANSPORTE PLACENTARIO DE LÍPIDOS.

Para el transporte de los lípidos, las lipoproteínas deben unirse a sus receptores placentarios específicos, situados en la superficie del sincitiotrofoblasto. Solamente entre el 1% y el 3% de los ácidos grasos de la circulación materna están como AGL<sup>42</sup>.

La LDL, es absorbida por el sincitiotrofoblasto mediante endocitosis mediada por receptores. Después de su absorción, los triglicéridos y los ésteres de colesterol son hidrolizados por las lipasas y las hidrolasas de ésteres de colesterol intracelulares para contribuir a la reserva de ácidos grasos intracelulares. Otras lipoproteínas, como VLDL y HDL, tras unirse a sus receptores se hidrolizan extracelularmente. La lipasa endotelial (EL) y la lipoproteinlipasa (LPL) liberan los AGL de la hidrólisis de los triglicéridos<sup>42,48</sup>. Los fosfolípidos también pueden hidrolizarse por acción de la fosfolipasa A2 tipo II extracelular<sup>48</sup>.

Los AGL entran en el sincitiotrofoblasto por difusión simple o mediante transportadores de ácidos grasos: proteínas transportadoras de ácidos grasos (FATP-1 y 4), translocasas de ácidos grasos (FAT/CD36) y proteínas de unión a ácidos grasos de la membrana plasmática (p-FABPpm). p-FABPpm es exclusiva de la placenta y se localizada únicamente en la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto. Estos transportadores tienen especificidades superpuestas para los diversos ácidos grasos y se desconoce su contribución relativa a la absorción de los mismos<sup>42,48</sup>.

El transporte de lípidos depende del gradiente de concentración de AGL y de los sitios de unión en las membranas placentarias. El gradiente de concentración de AGL entre la madre y el feto aumenta de manera constante durante el embarazo. Es este gradiente el que impulsa el transporte de ácidos grasos materno-fetales<sup>48</sup>.

Una vez dentro del sincitiotrofoblasto los AGL deben unirse a proteínas de unión a ácidos grasos (FABP). A partir de este punto, los AGL pueden ingresar en las diversas rutas metabólicas, oxidarse a nivel mitocondrial para producir energía, convertirse en eicosanoides o reesterificarse para formar fosfolípidos y triglicéridos. Estos últimos pueden almacenarse formando gotitas de lípidos en el sincitiotrofoblasto. Para la

formación de estas gotitas de lípidos se precisa de una proteína, denominada adipofilina<sup>42</sup>.

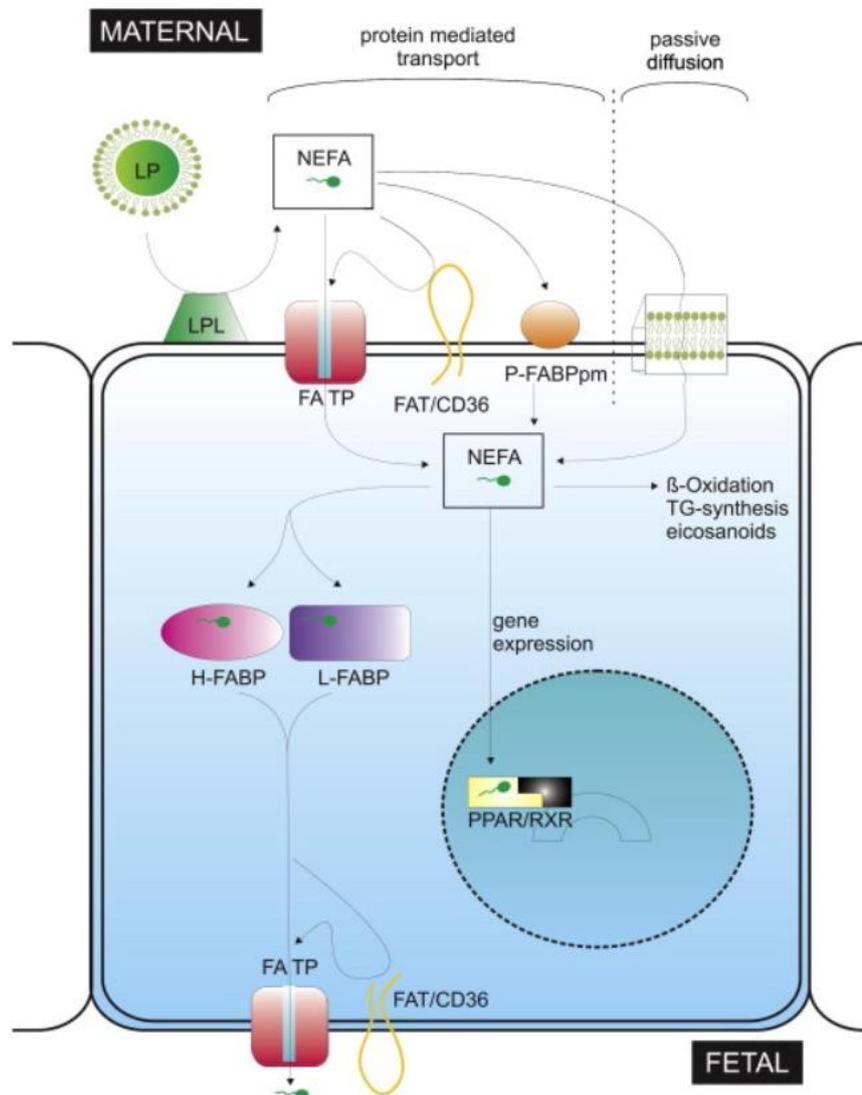
Los AGL también pueden activar factores de transcripción nuclear como PPAR $\gamma$  implicados en el control del transporte de los ácidos grasos<sup>48</sup>.

Los AGL pueden atravesar el citoplasma del sincitiotrofoblasto y ser transferidos a la circulación fetal por difusión simple o mediante transportadores de ácidos grasos situados en la membrana basal (FATP y FAT/CD36)<sup>48</sup> (figura 3).

La existencia de un sistema de transporte de ácidos grasos específico que incluya múltiples proteínas de transporte placentario parece crucial para facilitar el transporte preferencial de los ácidos grasos del plasma materno para satisfacer las necesidades del feto. Debido a que la placenta carece de actividad desaturasa y la actividad enzimática fetal en el útero es muy limitada, el feto depende de la transferencia placentaria de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL). La placenta humana tiene preferencia por el transporte de ácido docosahexaenoico (DHA) sobre el ácido araquidónico (AA), el ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA) y el ácido linoleico (AL) (orden de preferencia DHA > AA > ALA > AL). Esto reflejaría la alta demanda de DHA por el feto en crecimiento para la formación de membranas del cerebro y la retina<sup>47,48</sup>.

Recientemente, se ha informado de la presencia del transportador de dominio 2a de la super-familia facilitadora (MFSD2a) en la placenta. Este transportador de lisofosfolípidos podría ser una fuente adicional de DHA, puesto que los lisofosfolípidos son portadores preferente de DHA<sup>49</sup>.

Glicerol, cuerpos cetónicos y colesterol cruzan libremente la placenta por difusión simple<sup>41</sup>.



**Figura 3.** Modelo de transporte de ácidos grasos placentarios<sup>48</sup>. LP: lipoproteína. LPL: lipoproteína lipasa. NEFA: ácido graso no esterificado. FATP: proteína transportadora de ácidos grasos. FAT: translocasa de ácido graso. P-FABPpm: proteína de unión a ácidos grasos de la membrana plasmática placentaria. FABP: proteína de unión a ácidos grasos. PPAR: receptor activado por proliferador de peroxisomas. RXR: receptor X de retinoides.

### C. TRANSPORTE PLACENTARIO DE AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos (AA) se transportan a través de la placenta de manera activa. Es un proceso complejo porque en el sincitiotrofoblasto se expresan más de 20 transportadores de aminoácidos diferentes con especificidades superpuestas<sup>50</sup>.

El transporte de aminoácidos neutros se realiza principalmente a través de los sistemas A y L. El sistema A transporta aminoácidos de cadena no ramificada (alanina, glicina, serina, metionina). El sistema L transporta aminoácidos de cadena ramificada (valina, leucina, isoleucina) y aromáticos (fenilalanina, tirosina). El transportador de taurina media específicamente la captación de taurina, un aminoácido neutro esencial durante la vida fetal<sup>50</sup>.

### 3. FISIOPATOLOGÍA Y CAMBIOS METABÓLICOS EN LA DMG.

La DMG como todas las formas de hiperglucemia se caracteriza por niveles de insulina que son insuficientes para satisfacer las demandas. Esta insuficiencia relativa de insulina se debe tanto al aumento de la resistencia como a una secreción alterada.

#### A. RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA DMG.

En las mujeres que desarrollan DMG existe una disminución significativa de la sensibilidad a la insulina antes de la gestación<sup>51</sup>.

Durante el primer trimestre la sensibilidad a la insulina aumenta discretamente en la DMG, al igual que en la gestación normal, en mujeres normopeso<sup>39</sup>. En gestantes obesas con DMG la sensibilidad a la insulina no varía con respecto a la previa a la gestación, sin embargo, aumenta en obesas con tolerancia normal a la glucosa<sup>40</sup>.

Conforme avanza la gestación hay una disminución uniforme de la sensibilidad a la insulina que en el tercer trimestre es del 50-60% tanto en la DMG como en la gestación normal<sup>39,40</sup>. Esta disminución de la sensibilidad a la insulina es mayor en la DMG, pero la diferencia sólo es significativa entre ambos grupos en el caso de gestantes obesas<sup>39,40</sup>.

Existe también en el tercer trimestre de la gestación una menor supresión de la liberación de glucosa hepática en la DMG en comparación con la gestación normal. Esta supresión es menor en la DMG con normopeso que en la DMG con obesidad, aunque en las gestantes con tolerancia normal a la glucosa es menor en las obesas<sup>39,40</sup>.

La resistencia a la insulina en la DMG se relaciona con un estado de inflamación metabólica crónica de bajo grado, al igual que la obesidad, frecuentemente asociada a ella. Muestra de este estado inflamatorio se ha evidenciado en la DMG una elevación de la proteína C reactiva, en relación con el grado de obesidad<sup>52</sup>. Así mismo, determinadas

citocinas pro-inflamatorias tienen un papel importante en la génesis de la DMG, fundamentalmente TNF- $\alpha$  e IL-6, relacionadas con la resistencia a la insulina. Otras adipocinas implicadas son leptina, resistina,... y la disminución de adiponectina, que ya se encuentra disminuida antes de la gestación en la DMG<sup>43</sup>.

El mecanismo molecular de la resistencia a la insulina en la DMG se localiza a nivel post-receptor. A nivel muscular, se ha confirmado una mayor disminución de la fosforilación de tirosina del receptor de insulina y del sustrato 1 de receptor de insulina (IRS-1) que en la gestación normal y un aumento de la fosforilación de la serina del receptor de insulina y del IRS-1<sup>53,54</sup>. El aumento de la subunidad p85 $\alpha$  de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), que se acompaña de una disminución de su actividad, es similar al que se produce en la gestación normal<sup>54,55</sup>.

Un año después del parto no hay una mejora significativa de la sensibilidad a la insulina en las mujeres que han tenido DMG. A nivel muscular, persiste el aumento de la fosforilación de la serina del receptor de insulina y del IRS-1 en relación con la persistencia de la elevación del TNF- $\alpha$ <sup>54,56</sup>. Esto sugiere que la resistencia crónica a la insulina en la DMG está relacionada con la inflamación que afecta a la cascada de señalización de la insulina post-receptor.

En resumen, en la segunda parte de la gestación la resistencia a la insulina en la DMG es mayor que en la gestación normal y también lo es antes y después del embarazo en comparación con mujeres que no desarrollan DMG. Esta resistencia a la insulina se ha evidenciado a nivel muscular, adipocitario y hepático<sup>43</sup>.

Por tanto, existen dos formas de resistencia a la insulina en la DMG. La **resistencia fisiológica del embarazo**, que se desarrolla a partir de la segunda mitad y desaparece después del parto. Y una **resistencia crónica**, presente antes del embarazo, que se ve exacerbada por los cambios fisiológicos responsables de la resistencia a la insulina

durante el embarazo. Por tanto, la mayoría de mujeres con DMG, tienen una combinación de resistencia a la insulina, adquirida y crónica, y son como grupo más resistentes a la insulina al final de la gestación<sup>57</sup>.

## B. SECRECIÓN DE INSULINA EN LA DMG.

La secreción de insulina en la DMG aumenta a lo largo de la gestación<sup>39,40</sup>. En las gestantes con normopeso el aumento es menor en la DMG que en la gestación normal<sup>39</sup>. Sin embargo, en las gestantes obesas el aumento es mayor en la DMG que en la gestación normal<sup>40</sup>. En la gestación normal el aumento es menor en las gestantes obesas<sup>40</sup>.

A pesar del aumento de la secreción de insulina en la DMG existe una hiposecreción de insulina relativa, que se objetiva al compararla con la sensibilidad a la insulina, con la que tiene una relación hiperbólica. De este modo se comprueba en la DMG una respuesta insulínica disminuida un 40% y un 50% en comparación con la gestación normal durante y después de la gestación<sup>58</sup>.

Por tanto, la respuesta compensadora de la célula beta pancreática a la progresiva resistencia a la insulina en la DMG, a expensas de su hipertrofia e hiperplasia, es insuficiente para mantener la normogluceemia<sup>57,58</sup>.

Esta respuesta a corto plazo, ocurre en un contexto de **deterioro de la función de la célula beta pancreática en relación con resistencia crónica a la insulina** que, a lo largo plazo conduce a la hiperglucemia progresiva y a la DM tipo 2<sup>57</sup>.

La mayoría de las mujeres que desarrollan DMG tienen disfunción de la célula beta pancreática relacionada con la resistencia crónica a la insulina, pero una minoría importante no. Algunas de estas mujeres (10%) tienen una **disfunción celular autoinmune**. Estas pacientes presentan autoanticuerpos pancreáticos y representan un

subtipo específico de DMG distinto: DM tipo 1 en evolución. La frecuencia de esta autoinmunidad tiende a ser paralela a la frecuencia de la DM tipo 1 fuera del embarazo en cada grupo étnico. No presentan factores de riesgo de DMG y pueden experimentar un deterioro metabólico relativamente rápido durante o después del embarazo. Otras, con menor frecuencia (5%) tienen **formas monogénicas** de la diabetes, por mutaciones en los autosomas, la diabetes de inicio en la madurez (MODY) ("Maturity Onset Diabetes of the Young") con herencia autosómica dominante o por mutaciones en el ADN mitocondrial, la diabetes mitocondrial con herencia materna a menudo asociada a otras manifestaciones clínicas. Estas mutaciones producen alteraciones en la masa de células  $\beta$  pancreáticas y/o en su función. Ambos casos, tienen generalmente una edad temprana al inicio (en relación con la DM tipo 2) e hiperglucemia relativamente leve, al menos inicialmente, por lo que pueden ser detectadas por primera vez por las pruebas rutinarias de glucosa durante el embarazo, y no tienen evidencia de resistencia a la insulina<sup>57</sup>.

### C. LA PLACENTA EN LA DMG

La placenta, por su ubicación entre la circulación sanguínea materna y fetal, está expuesta a las alteraciones metabólicas maternas características de la DMG que afectan negativamente su desarrollo estructural y funcional, cómo órgano endocrino-metabólico y cómo barrera transportadora de nutrientes al feto. Las alteraciones metabólicas fetales derivadas de la disfunción placentaria también tienen repercusiones sobre la misma placenta.

La DMG se asocia con **alteraciones placentarias estructurales** específicas, como aumento de peso, aumento de la angiogénesis y retraso de la maduración de las

vellosidades. Estos cambios están relacionados con el momento de inicio de la DMG y con el nivel de control glucémico durante el embarazo<sup>59</sup>.

Las **alteraciones en la función endocrino-metabólica placentaria** en la DMG se deben a que esta estimula en la placenta la expresión de genes implicados en la respuesta inflamatoria<sup>60</sup>. En la DMG hay una sobreproducción placentaria de TNF- $\alpha$  y leptina. Esta mayor producción de citocinas y adipocinas placentarias puede estar asociada con la hiperglucemia, ya que la concentración alta de glucosa estimula la síntesis de TNF- $\alpha$  en los trofoblastos *in vitro*<sup>61</sup>. También está aumentados los receptores de IL-1, IL-8 y leptina<sup>60</sup>. Además, la placenta a término en la DMG tiene mayor número de macrófagos CD14+ y CD68+ que se acompaña de una mayor expresión de TNF- $\alpha$  e IL-6<sup>62</sup>. El aumento de estas citocinas proinflamatorias y de sus receptores, inducen respuestas pleiotrópicas sinérgicas que favorecen la inflamación, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y alteran el metabolismo y el transporte placentario de nutrientes al feto<sup>59</sup>.

### **Alteraciones en el transporte placentario de nutrientes.**

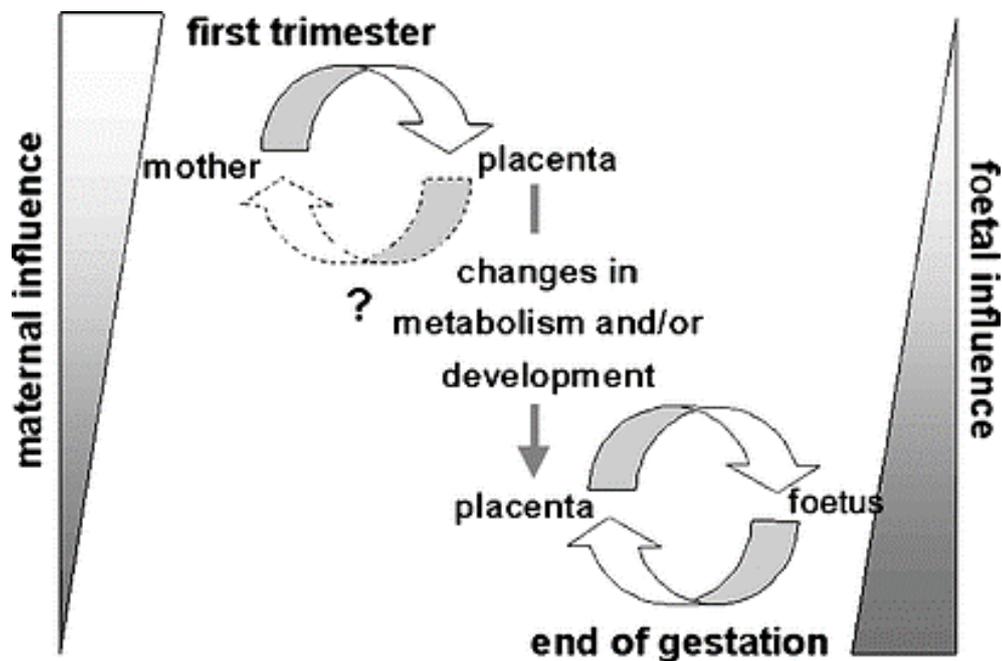
#### **C.1. ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE PLACENTARIO DE GLUCOSA.**

En la DMG la densidad de GLUT-1 en la membrana basal del sincitiotrofoblasto es aproximadamente 2 veces mayor que en la gestación normal, mientras que no se encontraron cambios para la membrana microvellositaria. La captación de glucosa a través de la membrana basal se incrementó un 40%, sin observarse cambios para la membrana microvellositaria. Este aumento en la expresión y la actividad de GLUT-1 en la membrana basal se observó en DMG tratada con dieta y con dieta e insulina, y persiste a pesar de la falta de evidencia de hiperglucemia materna<sup>63</sup>.

La hiperglucemia extrema regula negativamente la expresión y la actividad de GLUT-1 *in vitro*, pero las concentraciones fisiológicas de glucosa no tienen ningún efecto<sup>64</sup>.

El papel de los transportadores de glucosa distintos de GLUT-1 en la DMG no está claro<sup>47</sup>.

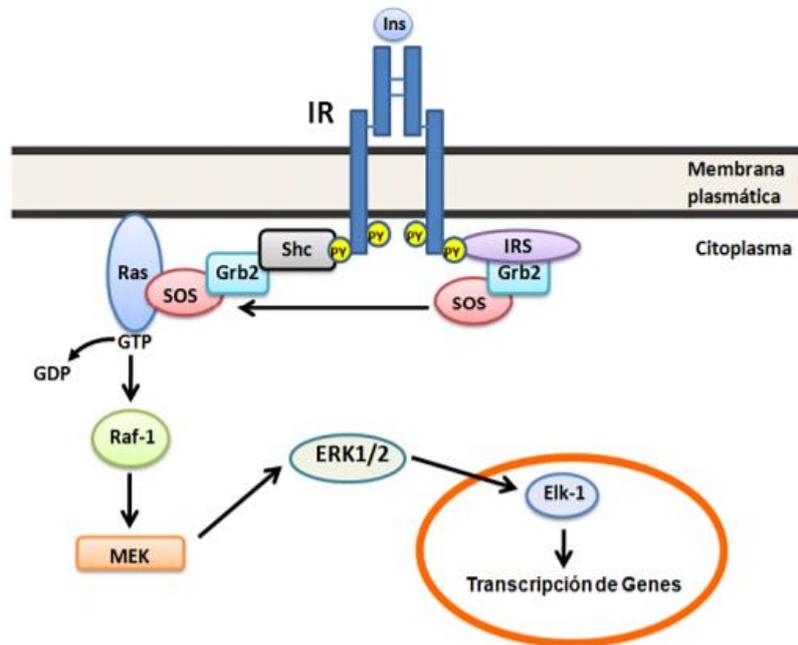
La placenta expresa receptores de insulina y su ubicación cambia a lo largo de la gestación. Al inicio de la gestación, se localizan en la membrana microvellositaria del sincitiotrofoblasto, y al final predominan en el endotelio vascular<sup>65</sup>. Este cambio espacio-temporal del receptor de la insulina implica un cambio en el control de los procesos dependientes de la insulina de la madre al inicio de la gestación, al feto al final<sup>66</sup> (figura 4).



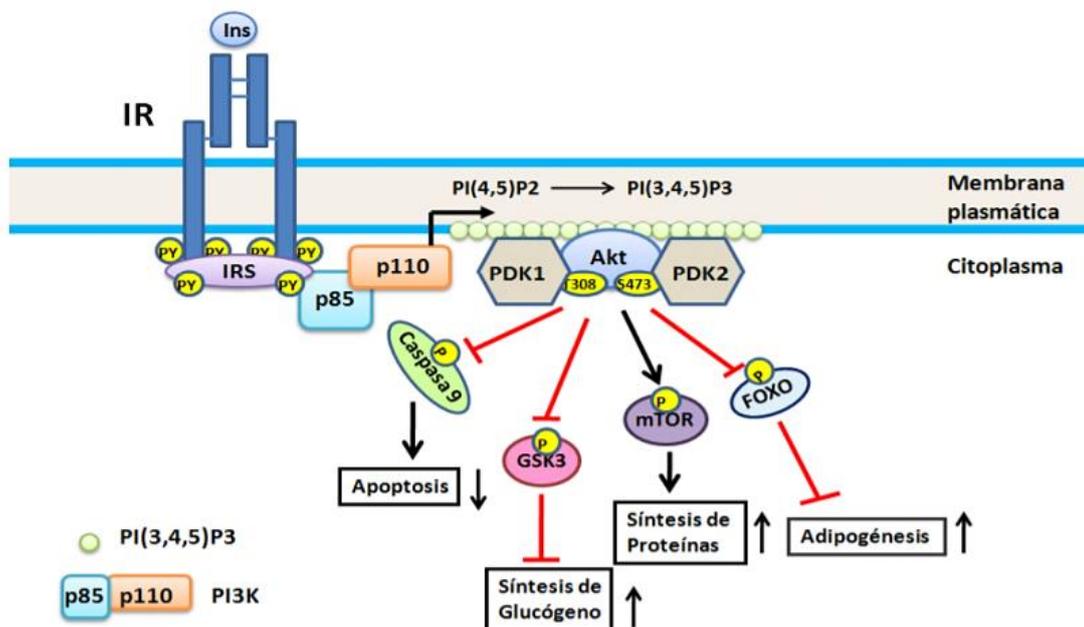
**Figura 4.** Cambio espacio-temporal de los efectos de la insulina sobre la placenta<sup>66</sup>

Los receptores de insulina en las diferentes ubicaciones placentarias activan preferentemente diferentes vías de señalización intracelular. En el trofoblasto se activa

preferentemente la vía RAS-ERK, mientras que en el endotelio lo hace la vía IRS/PI3K-Akt-mTOR (figuras 5 y 6). De esta manera la insulina sobre el trofoblasto desencadena un efecto mitogénico, predominante al comienzo del embarazo, mientras que la insulina fetal estimulará procesos metabólicos en el endotelio<sup>66</sup>.



**Figura 5.** Vía Ras/ERK de activación del receptor de la insulina. Tomado de redalyc.org



**Figura 6.** Vía IRS/PI3K-Akt-mTOR de activación del receptor de la insulina. Tomado de redalyc.org

En la DMG el número de receptores de insulina en el sincitiotrofoblasto es menor en las tratadas con dieta y mayor en las tratadas con insulina que en la gestación normal<sup>67</sup>.

La insulina materna al comienzo de la gestación está fuertemente asociada con el peso placentario a término<sup>68</sup>. Pero también se ha encontrado asociación entre los niveles de insulina materna al comienzo del tercer trimestre y la puntuación z de la circunferencia abdominal fetal<sup>69</sup>. La insulina materna induce la expresión de genes placentarios implicados en el transporte y metabolismo de los lípidos y los aminoácidos, lo que puede favorecer su transferencia al feto y contribuir al sobrecrecimiento fetal<sup>70</sup>.

La insulina fetal puede tener efectos directos e indirectos sobre la placenta especialmente en la DMG por la hiperinsulinemia fetal.

Como efectos directos, además de alterar la expresión de genes<sup>66</sup>, **estimula la síntesis de glucógeno endotelial**<sup>71</sup>. Aunque la DMG tratada con dieta se asocia con niveles de glucógeno incluso más bajos de lo normal, en la DMG tratada con insulina los niveles de glucógeno placentario están aumentados<sup>72</sup>. La insulina no cambia los niveles de glucógeno en el trofoblasto. Los incrementos de glucógeno en la diabetes se encuentran alrededor de los vasos y capilares vellosos, lo que sugiere que las reservas de glucógeno acumulan glucosa derivada de la circulación fetal<sup>73</sup>. Así, en el endotelio vascular no sólo se expresa el transportador de glucosa GLUT-1, sino también el transportador de alta afinidad GLUT-3, junto con la glucogenina, proteína cebadora para la síntesis de glucógeno<sup>74</sup>. La expresión de glucogenina en la placenta está aumentada en la DMG<sup>60</sup>. Además, el transportador sensible a insulina GLUT-4 está en el endotelio<sup>75</sup>. En el endotelio vascular la glucosa fetal se puede transportar de regreso a la placenta. La placenta puede almacenar el exceso de glucosa fetal estimulada por la insulina fetal. Esto da lugar a la hipótesis de que algunos casos de macrosomía fetal son el resultado de la incapacidad placentaria para almacenar el exceso de glucosa fetal<sup>76</sup>.

Como efectos indirectos, la insulina fetal **estimula el metabolismo aeróbico de la glucosa fetal**, y por tanto, aumenta la demanda de oxígeno del feto<sup>59,73</sup>. Si no se puede adecuar el suministro de oxígeno al aumento de la demanda, se producirá hipoxemia fetal<sup>77</sup>. La hipoxia estimula los factores de transcripción sensibles a la hipoxia, como el factor inducible por hipoxia (FIH), que conducirán a la expresión y síntesis de diferentes moléculas implicadas especialmente en la angiogénesis<sup>73</sup>.

Uno de los rasgos característicos de la placenta en la DMG es su aumento de peso, que se acompaña del aumento del área de superficie de intercambio en el lado materno (sincitiotrofoblasto) y fetal (endotelio)<sup>72</sup>. Puede parecer paradójico que en una situación de sobreoferta nutricional materna, la placenta aumente su superficie, contribuyendo así potencialmente a un mayor transporte materno-fetal, pero esto refleja la importancia primordial del suministro adecuado de oxígeno al feto y el efecto de los factores de crecimiento como la insulina, que en conjunto dirigen algunos de los cambios placentarios a costa incluso de efectos secundarios adversos<sup>73</sup>.

## C.2. ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE PLACENTARIO DE LÍPIDOS.

La lipasa endotelial (EL) está aumentada en la DMG con obesidad, pero no en la DMG con peso normal<sup>78</sup>. En la DMG tratada con insulina está aumentada la EL y disminuida la lipoprotein lipasa (LPL)<sup>69</sup>. También están aumentadas las proteínas de transporte de lípidos de membrana (FATP y FAT) y citosólicas (FABP)<sup>69,79</sup>. Existe una tendencia similar en la obesidad<sup>80</sup>. Así, en la DMG las concentraciones de AGL en la sangre del cordón umbilical son más altas que en la gestación normal, a pesar de concentraciones similares de lípidos maternos<sup>81</sup>.

La insulina reduce la expresión de LPL<sup>82</sup>. La insulina y los ácidos grasos también aumentan la adipofilina<sup>83</sup> y las proteínas transportadoras de lípidos citoplasmáticas

(FABP)<sup>79</sup> favoreciendo la acumulación placentaria de lípidos en gotitas de lípidos. TNF- $\alpha$  y leptina aumentan la expresión de EL<sup>59</sup> y de fosfolipasa A2<sup>84</sup>. La activación de la fosfolipasa A2 puede favorecer la síntesis y acumulación de DHA en la placenta<sup>84</sup>.

En la DMG la placenta contiene más triglicéridos y fosfolípidos que en la gestación normal. Estos depósitos se localizan principalmente en el sincitiotrofoblasto como gotitas de lípidos. Esta ubicación sugiere que el origen de los lípidos es fundamentalmente de origen materno<sup>42</sup>.

El contenido de DHA en la placenta y en la sangre del cordón umbilical en la DMG es menor que en la gestación normal, a pesar de concentraciones normales en la sangre materna. Estos datos sugieren que el transporte hacia la placenta desde la sangre materna está alterado en la DMG<sup>85</sup>.

En este sentido, recientemente se ha descrito la disminución de FATP-4 y MFSD2a, transportadores selectivos de DHA, en la DMG<sup>49</sup>.

En la DMG tratada con insulina los niveles de DHA en el cordón umbilical son menores que en la DMG tratada con dieta, probablemente debido a que la insulina favorece su acumulación en la placenta<sup>85</sup>.

En resumen, el ambiente metabólico de la DMG (aumento de insulina, ácidos grasos, adipocinas y citocinas proinflamatorias) induce la expresión de genes placentarios implicados en el transporte y el metabolismo de los lípidos.

### C.3. ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE PLACENTARIO DE AMINOÁCIDOS.

Las concentraciones de varios aminoácidos esenciales y no esenciales están aumentadas en la sangre del cordón umbilical (arterial y venosa) de gestaciones con DMG bien controlada<sup>86</sup>. Las concentraciones de dichos aminoácidos no estaban

aumentadas en la sangre materna<sup>86</sup>, lo que demuestra que el transporte o el metabolismo placentario de los aminoácidos se modifica en la DMG.

El sistema A aumentó en la DMG independientemente del crecimiento fetal, mientras que el sistema L sólo aumentó en la DMG con macrosomía<sup>87</sup>.

La vía de señalización mTOR es uno de los principales mecanismos relacionados con la síntesis de proteínas. Su importancia radica en el reciente descubrimiento de su función como sensor de nutrientes placentario, que vincula la disponibilidad de nutrientes maternos con el crecimiento fetal, al regular el transporte de aminoácidos a través de la placenta<sup>88</sup>. Los propios aminoácidos pueden aumentar la expresión de sus transportadores a través de esta vía.

En la DMG el exceso de nutrientes (aminoácidos, glucosa), además de otros factores (insulina), aumenta la expresión de los transportadores de aminoácidos a través de esta vía contribuyendo así al sobrecrecimiento fetal<sup>88</sup>.

La hipótesis fisiopatológica que integra todos los cambios metabólicos implicados en la DMG es la propuesta por Catalano en sustitución de la clásica hipótesis de Pedersen:

- **Hipótesis de Pedersen** (1961) "hiperglucémica-hiperinsulinémica"<sup>89</sup>: "la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal y la hiperglucemia fetal estimulación excesiva de las células  $\beta$  pancreáticas e hiperinsulinemia fetal". La hiperglucemia materna sería la causa principal de la acumulación de grasa en el feto. Apoya la hipótesis de Pedersen el estudio HAPO que mostró una relación lineal entre el aumento de la glucosa materna y el péptido C del cordón con el peso al nacer<sup>13</sup>.

- **Hipótesis de Catalano** (2011) "obesogénica-diabetogénica"<sup>90</sup>: debido al aumento de la obesidad en la población gestante, esta hipótesis propone que "la hipertrigliceridemia materna (obesidad) produce aumento de AGL fetales y la hiperglucemia materna (diabetes) produce hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal que favorece la esterificación de AGL fetales y su acumulación en el tejido adiposo". Además, "el aumento del tejido adiposo fetal favorecería la producción de citocinas proinflamatorias que contribuirían a aumentar la resistencia insulínica en el feto y la adiposidad fetal". Esta hipótesis integra la alteración del metabolismo de los lípidos y el componente inflamatorio presentes en las gestaciones complicadas con diabetes.

#### 4. REPERCUSIONES DE LA DMG SOBRE LA MADRE Y EL FETO

La DMG se asocia con un mayor riesgo de complicaciones para la madre y para el hijo tanto durante la gestación y el periodo perinatal, como después a largo plazo.

Las **repercusiones a corto plazo para la madre y para el hijo** son<sup>13,91,92</sup>:

- Macrosomía fetal, que puede dar lugar en el momento del parto a:
  - Distocia de hombros.
  - Lesiones traumáticas:
    - Fractura de clavícula.
    - Lesión del plexo braquial.
    - Desgarro perineal.
    - Hemorragia postparto.
  - Cesárea.
- Polihidramnios.
- Estados hipertensivos del embarazo.
- Pérdida de bienestar fetal.
- Inmadurez fetal y prematuridad, que pueden manifestarse como:
  - Síndrome de distrés respiratorio.
  - Alteraciones metabólicas:
    - Hipoglucemia.
    - Hipocalcemia.
- Alteraciones hematológicas
  - Policitemia.
  - Hiperbilirrubinemia
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Muerte fetal y perinatal.

Estas complicaciones aumentan el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y son más frecuentes en gestaciones con mal control metabólico.

Las **repercusiones a largo plazo** son para la **madre**, mayor riesgo de desarrollo de DM tipo 2<sup>93</sup> y para los **hijos** mayor riesgo a partir de la adolescencia de obesidad, alteraciones de la tolerancia a la glucosa y DM tipo 2<sup>93,94</sup>.

## A. REPERCUSIONES DE LA DMG A CORTO PLAZO EN EL HIJO

### A.1. MACROSOMÍA

Con los términos **macrosomía** o **grande para la edad gestacional (GEG)** expresamos el concepto de crecimiento fetal excesivo que es el resultado neonatal adverso más común asociado a la DMG. Macrosomía se define como peso al nacer mayor de 4000 g y GEG como peso al nacer mayor del percentil 90 para la edad gestacional.

La DMG aumenta el aporte al feto de glucosa y otros nutrientes (ácidos grasos y aminoácidos) que inducen hiperinsulinemia fetal, y esto conduce a un crecimiento fetal excesivo y asimétrico, a expensas principalmente de tejidos sensibles a la insulina (tejido adiposo, hepático, muscular y miocárdico).

La **macrosomía diabética** se caracteriza por exceso de grasa corporal, aumento de la masa muscular y visceromegalia (hepatomegalia y cardiomegalia), sin aumento del tamaño del cerebro, lo que aumenta desproporcionadamente los hombros, el tórax y el abdomen con respecto a la cabeza y a la talla.

Esta macrosomía diabética asimétrica se asocia con un mayor riesgo de complicaciones como distocia de hombros, lesiones traumáticas (fractura de clavícula, lesión del plexo braquial,...) y cesárea, que la macrosomía no diabética para un mismo peso fetal<sup>91</sup>.

## A.2. POLIHIDRAMNIOS

El aumento del líquido amniótico es más frecuente en la DMG. Su etiología no está clara, aunque se ha sugerido la poliuria fetal secundaria a la hiperglucemia fetal.

El polihidramnios en sí mismo no se asocia con mayor morbimortalidad fetal, pero puede desencadenar amenaza y parto prematuro, rotura prematura de membranas, y desprendimiento prematuro de placenta<sup>92</sup>.

## A.3. PREMATURIDAD

La **amenaza de parto prematuro**, es decir, contracciones uterinas antes de la semana 37 que no acaban en trabajo de parto, y el **parto prematuro**, parto que se produce antes de la 37 semana de gestación, son más frecuentes en la DMG.

Puede ser inducida por otras complicaciones como el polihidramnios y los estados hipertensivos del embarazo<sup>92</sup>.

## A.4. SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO

El síndrome de distrés respiratorio neonatal secundario al déficit de surfactante es una complicación asociada con la inmadurez y la prematuridad en la DMG. La inmadurez pulmonar se debe a la hiperinsulinemia fetal que interfiere la maduración pulmonar mediada por glucocorticoides.

Es más frecuente en fetos macrosómicos.

El buen control de la DMG disminuye el riesgo de distrés respiratorio neonatal hasta casi igualarlo al de gestaciones normales<sup>91</sup>.

## A.5. HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia neonatal se define como glucosa sérica < 40 mg/dl. Es la complicación metabólica más frecuente. Suele ocurrir en las primeras horas de vida. Está causada por la hiperinsulinemia del recién nacido tras la suspensión del suministro intrauterino de glucosa de la madre.

Es más frecuente en fetos macrosómicos y en gestaciones con mal control metabólico<sup>91</sup>.

#### A.6. HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia neonatal se define como calcio sérico  $< 7$  mg/dl. Aparece entre las 24 y las 72 horas de vida. Se atribuye a un hipoparatiroidismo funcional transitorio y la suspensión del suministro materno de calcio. Puede asociarse con hipomagnesemia, definida como magnesio sérico  $< 1,5$  mg/dl, que contribuye al hipoparatiroidismo funcional. Suelen ser transitorias y asintomáticas<sup>91</sup>.

#### A.7. POLICITEMIA

La policitemia se define como un hematocrito venoso  $> 65\%$  o una hemoglobina  $> 20$  mg/dl.

La hiperinsulinemia fetal estimula el metabolismo, lo que conlleva un aumento del consumo de oxígeno e hipoxemia fetal si la placenta no puede satisfacer las crecientes demandas. La hipoxemia fetal aumenta la síntesis de eritropoyetina. La eritropoyetina aumenta la hematopoyesis, favoreciendo la aparición de focos extramedulares, la redistribución del hierro hacia la síntesis de eritrocitos, con déficit de hierro en otros órganos y la policitemia. La policitemia se asocia con el grado de exposición fetal al estrés oxidativo.

La policitemia puede provocar síndrome de hiperviscosidad y complicaciones trombóticas<sup>91</sup>.

#### A.8. HIPERBILIRRUBINEMIA

La hiperbilirrubinemia se define como bilirrubina total sérica  $> 13$  mg/dl si lactancia artificial y  $> 15$  mg/dl si lactancia materna. Está relacionada con la inmadurez hepática, la policitemia y la hemólisis asociada.

Es más frecuente en prematuros, fetos macrosómicos y gestaciones con mal control metabólico<sup>91</sup>.

#### A.9. MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica de la DMG se caracteriza por engrosamiento del tabique y de las paredes ventriculares. Se relaciona con la hiperinsulinemia fetal, con el aumento de las catecolaminas secundario a la hipoxemia fetal y con el déficit de hierro por aumento de la hematopoyesis. Es transitoria y se resuelve a los 6-12 meses de vida.

Puede ser causa de muerte fetal y perinatal<sup>91</sup>.

#### A.10. MUERTE FETAL Y PERINATAL

Los pacientes con mal control metabólico tienen mayor riesgo de muerte fetal. La causa de la muerte es desconocida, pero se atribuye a la incapacidad de adaptación a la hipoxemia fetal.

La mortalidad perinatal está en relación con la mayor frecuencia de prematuridad, inmadurez y traumatismos obstétricos (macrosomía).

La miocardiopatía hipertrófica puede ser causa de muerte fetal y perinatal<sup>91</sup>.

### B. REPERCUSIONES DE LA DMG A CORTO PLAZO EN LA MADRE

#### B.1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Los estados hipertensivos del embarazo son la **hipertensión gestacional** y la **preeclampsia**. La preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial, y proteinuria o lesión de órgano diana. Ambas, especialmente la preeclampsia, aumentan la morbimortalidad materna y fetal.

La DMG aumenta el riesgo de desarrollar hipertensión gestacional y preeclampsia.

La resistencia a la insulina también parece estar asociada con el desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia, lo que puede explicar esta asociación<sup>92</sup>.

### C. REPERCUSIONES DE LA DMG A LARGO PLAZO EN LA MADRE

La mayoría de mujeres con DMG son normoglucémicas después del parto. Sin embargo, tienen un alto riesgo de DMG en gestaciones posteriores y de prediabetes y DM tipo 2 a lo largo de la vida.

El riesgo de **recurrencia de DMG** en un embarazo posterior es del 25-45%. Este riesgo aumenta con la edad materna, la paridad, el peso materno y su aumento entre gestaciones y el antecedente de feto macrosoma<sup>95,96</sup>.

A largo plazo las mujeres con DMG tienen mayor riesgo de desarrollar **DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular**<sup>93</sup>. Por eso, la DMG se considera un fuerte "marcador de riesgo" de DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares.

Hasta un 30% de mujeres con DMG tiene alterada la tolerancia a la glucosa después del parto<sup>97</sup>.

Las mujeres con DMG tienen un riesgo relativo de DM tipo 2 posterior casi 10 veces mayor. Los riesgos absolutos son del 9% a los 5 años, del 12% a los 10 años y del 16% a partir de los 10 años, en comparación con el 1-2% de las mujeres sin DMG<sup>98</sup>.

El desarrollo de DM tipo 2 en mujeres con DMG está fuertemente asociado con la obesidad. El 50% de las mujeres con DMG y obesidad desarrollan DM tipo 2 después del parto, frente al 25% de las mujeres con normopeso<sup>99</sup>. Otros factores asociados con el desarrollo posterior de diabetes son el diagnóstico de DMG a una edad gestacional temprana, glucemia basal y valores de TTOG elevados, necesidad de tratamiento con insulina durante la gestación, hipoglucemia neonatal y DMG en más de un embarazo<sup>97,100,101</sup>. Una gestación adicional con DMG aumentó al triple el riesgo de DM tipo 2<sup>102</sup>.

Las mujeres con DMG tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y a una edad más temprana, en relación con el desarrollo de DM tipo 2<sup>97</sup>.

#### D. REPERCUSIONES DE LA DMG A LARGO PLAZO EN EL HIJO

Los hijos de madres con DMG tiene mayor riesgo a partir de la infancia de obesidad, alteraciones de la tolerancia a la glucosa y DM tipo 2<sup>93,94</sup>.

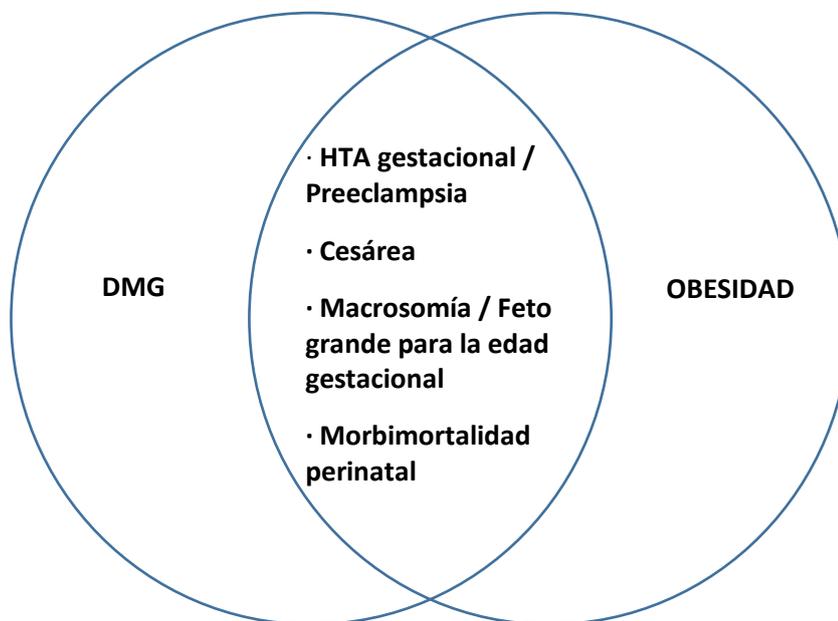
El riesgo de desarrollar DM tipo 2 de los hijos de madres con DMG está influenciado por la susceptibilidad genética. Los antecedentes familiares de primer grado aumentan de 5 a 10 veces el riesgo de DM tipo 2<sup>103</sup>.

Sin embargo, el riesgo de DM tipo 2 en los hijos de madres con DMG es aproximadamente el doble para los mismo antecedentes familiares, edad e índice de masa corporal (IMC). Esto sugiere que el entorno intrauterino contribuyó al desarrollo de diabetes, además de los factores genéticos. El ambiente intrauterino en la DMG también aumenta el riesgo de obesidad a partir de la infancia en los hijos<sup>93,94</sup>.

## 5. OBESIDAD Y DMG

La obesidad es un factor de riesgo de DMG<sup>104</sup> y ambas patologías se asocian con frecuencia, debido a que comparten una base fisiopatológica común, la resistencia a la insulina y la inflamación crónica de bajo grado<sup>105</sup>.

La obesidad en la gestación y la DMG presentan una serie de complicaciones comunes en la madre y el hijo durante la gestación, siendo difícil de dilucidar en la DMG la influencia específica ejercida por cada una de ellas<sup>105</sup> (figura 7).



**Figura 7.** Repercusiones materno-fetales de la DMG y la obesidad<sup>106</sup>.

Diferentes estudios parecen evidenciar la participación independiente de la DMG y la obesidad en las complicaciones materno-fetales en las mujeres con DMG<sup>107</sup> (tabla 8).

La **hipertensión arterial gestacional**, la **preeclampsia** y la **cesárea** están influidas fundamentalmente por la obesidad<sup>107</sup>.

**Tabla 8.** Riesgo de resultados adversos materno-fetales en gestaciones con DMG, obesidad y sobrepeso versus gestaciones normales<sup>107</sup>.

	<b>DMG</b>	<b>OBESIDAD</b>	<b>SOBREPESO</b>
<b>Macrosomía</b>	1,65-3,27	1,5-4,5	1,2-1,6
<b>HTA gestacional</b>	2,7	3,8-10,6	1,9-2,6
<b>Preeclampsia</b>	1,61-1,69	2,1-3,9	1,3-2,0
<b>Parto prematuro</b>	1,28-2,18	0,9-2,1	0,8-1,1
<b>Cesárea</b>	1,47-1,88	1,5-2,5	1,2-1,5
<b>Hipoglucemia</b>	2,75-15,07	0,9-2,6	0,8-1,2
<b>Ictericia</b>	1,68-3,87	1,0-1,0	1,0
<b>Muerte fetal</b>	1,17	1,2-2,4	1,2-1,5
<b>Muerte perinatal</b>	*	1,0-2,7	1,0-1,8

\* No se encontraron estudios que muestren relación de riesgo real.

En el estudio HAPO, tras ajustar por glucemia y otros factores de confusión, la elevación progresiva del IMC materno se asociaba con un riesgo progresivo de preeclampsia, cesárea, neonato grande para la edad gestacional, aumento de la adiposidad neonatal y de los valores del péptido C en el cordón umbilical<sup>108</sup> (tabla 9).

**Tabla 9.** Contribución de la DMG y la obesidad en los resultados adversos del embarazo en el Estudio HAPO<sup>108</sup>

	<b>DMG</b>	<b>OBESIDAD</b>	<b>DMG+OBESIDAD</b>
<b>Preeclampsia</b>	1,74 (1,43-2,11)	3,01 (3,31-4,62)	5,98 (4,81-7,43)
<b>Cesárea</b>	1,25 (1,12-1,4)	1,51 (1,33-1,71)	1,71 (1,44-2,04)
<b>Peso neonatal (p&gt;90)</b>	2,19 (1,93-2,47)	1,73 (1,5-2)	3,62 (3,04-4,32)
<b>% grasa fetal (p&gt;90)</b>	1,98 (1,73-2,27)	1,65 (1,41-1,93)	3,69 (3,06-4,04)
<b>Péptido C cordón (p&gt;90)</b>	2,49 (2,17-2,85)	1,77 (1,49-2,11)	3,61 (2,94-4,42)
<b>Distocia hombros</b>	1,14 (0,81-1,62)	1,03 (0,7-1,53)	1,84 (1,84-2,86)

OR (IC 95%) con respecto a gestantes sin obesidad y sin DMG.

A largo plazo la obesidad materna asociada a la DMG también participa de forma independiente en los resultados adversos tanto para la madre como para el hijo.

El desarrollo de DM tipo 2 en mujeres con DMG está fuertemente asociado con la obesidad. El 50% de las mujeres con DMG y obesidad desarrollan DM tipo 2 después del parto, frente al 25% de las mujeres con normopeso<sup>99</sup>.

En los hijos la obesidad materna durante la gestación aumenta el riesgo de desarrollar DM tipo 2 y obesidad<sup>109,110</sup> (tablas 10 y 11).

**Tabla 10.** Proporción de DM tipo 2 en jóvenes atribuible a la exposición intrauterina a diabetes materna y/o sobrepeso-obesidad<sup>109</sup>

<b>DM TIPO 2</b>	<b>DMG</b>	<b>SOBREPESO-OBESIDAD</b>	<b>DMG + SOBREPESO-OBESIDAD</b>
<b>OR*</b>	3,9 (1,1-14,5)	2,5 (1,3-5,0)	19,2 (6,1-60,8)
<b>RIESGO ATRIBUIBLE (%)</b>	4,7	19,7	22,8

OR (IC 95%) con respecto a gestantes sin obesidad y sin DMG.

**Tabla 11.** Estimaciones del riesgo de sobrepeso y obesidad en la adolescencia atribuible a la exposición intrauterina a la DMG y/o el sobrepeso-obesidad<sup>110</sup>

	<b>DMG</b>	<b>SOBREPESO-OBESIDAD</b>	<b>DMG + SOBREPESO-OBESIDAD</b>
<b>SOBREPESO</b>	0,73 (0,26-2,08)	2,56 (1,69-3,88)	4,05 (1,90-8,62)
<b>OBESIDAD</b>	1,22 (0,43-3,48)	2,60 (1,62-4,17)	3,82 (1,66-8,82)

OR (IC 95%) con respecto a gestaciones sin obesidad y sin DMG.

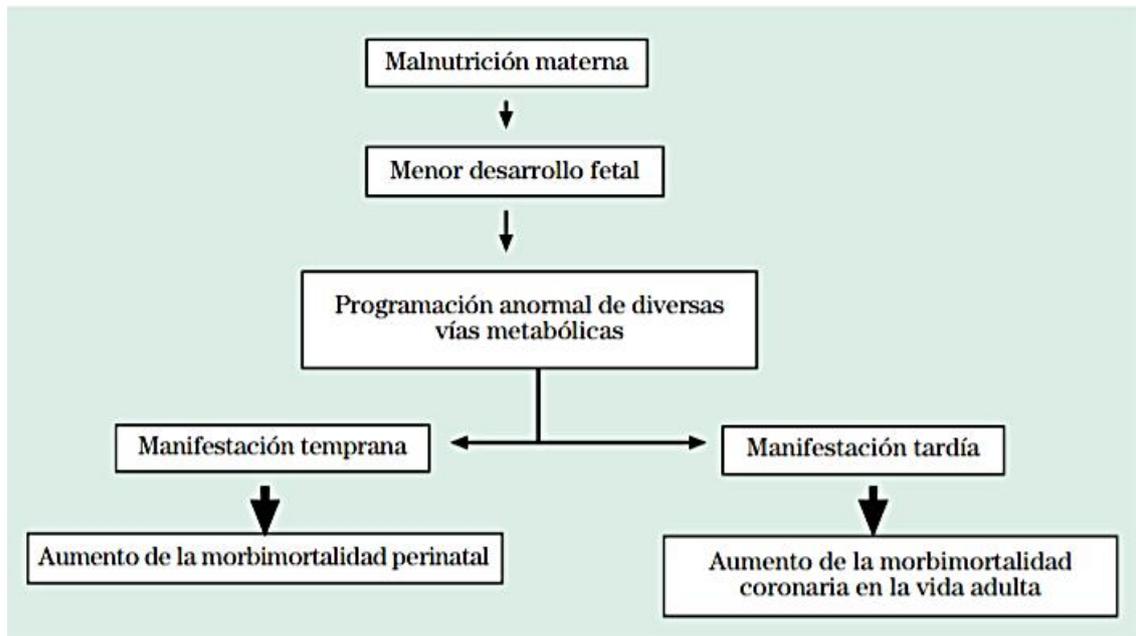
## 6. PROGRAMACIÓN FETAL Y DMG.

Actualmente está ampliamente aceptado que el entorno intrauterino influye en los procesos clave del desarrollo y tiene efectos duraderos sobre la salud y la enfermedad.

En 1980 **Freinkel** propuso el concepto de **“teratogénesis mediada por combustible”** para reflejar que el aumento de nutrientes y el hiperinsulinismo fetal característico de la DMG podría causar efectos a largo plazo en el metabolismo de la descendencia<sup>111</sup>.

En la década de los noventa Barker desarrolló su hipótesis de **“los orígenes fetales de la enfermedad”** a partir de estudios epidemiológicos sobre la enfermedad coronaria que encontraron una fuerte relación geográfica entre las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica en 1968-78 y la mortalidad neonatal en 1921-25 en Inglaterra y Gales<sup>112,113</sup>. Dado que la mayoría de las muertes neonatales se asociaron con bajo peso al nacimiento<sup>114</sup>, estos hallazgos sugieren que la enfermedad coronaria está relacionada con un crecimiento fetal deficiente y permitieron a Barker plantear que “la desnutrición fetal en la gestación media o tardía, que conduce a un crecimiento fetal desproporcionado, programa la enfermedad coronaria posterior”<sup>115,116,117</sup>. El bajo peso al nacimiento no sólo se asocia a un riesgo aumentado de padecer complicaciones en el periodo neonatal, y un aumento en la mortalidad perinatal, sino que además se asocia a mayor riesgo de enfermedad en la vida adulta. Según la **“hipótesis de Barker”** un entorno adverso durante periodos críticos del desarrollo produce efectos a largo plazo sobre la fisiología y el metabolismo que aumentan el riesgo de enfermedad en la vida adulta<sup>115</sup>. Estudios posteriores de Barker asociaron la malnutrición fetal con accidentes cerebrovasculares, hipertensión y DM tipo 2 (figura 8).

Otros estudios en Europa, y Estados Unidos también mostraron asociación entre bajo peso al nacer y enfermedad cardiovascular y DM tipo 2.



**Figura 8.** Teoría de la programación: Hipótesis de Barker<sup>118</sup>.

De la "hipótesis de Barker" surge el concepto de "**programación metabólica fetal**" como un periodo en la etapa intrauterina donde determinados desequilibrios establecen adaptaciones metabólicas que permiten la supervivencia del individuo, pero condicionan una susceptibilidad para la aparición de enfermedades metabólicas en la edad adulta<sup>115,116</sup>. Este concepto ha permitido generar la teoría sobre "**los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad en el adulto**" (**DOHAD**) (Developmental Origins of Health and Adult Disease) la cual se basa en varios períodos clave del desarrollo vulnerables a diversos factores que producen cambios mediante respuestas compensatorias adaptativas que pueden manifestarse en la vida adulta del individuo como enfermedades crónicas<sup>119</sup>.

La DMG representa un ejemplo de la "hipótesis de Barker" y encaja con el concepto de "programación metabólica fetal" y la "teoría DOHAD" ya que la exposición fetal al ambiente metabólico de la diabetes puede alterar el desarrollo metabólico fetal y aumentar la susceptibilidad a las enfermedades crónicas.

Varios estudios han demostrado que la exposición intrauterina a la diabetes y la obesidad maternas se asocian con un aumento de diabetes y obesidad en la descendencia.

- McCance et al (1994)<sup>120</sup>: La relación de la prevalencia de DM tipo 2 con el peso al nacer en los indios Pima tiene forma de U y está relacionada con la diabetes de los padres. El bajo peso al nacer está asociado con la DM tipo 2. El riesgo de DM tipo 2 entre los recién nacidos macrosomas ( $\geq 4500$  g) se asoció con la diabetes materna durante el embarazo.
- Dabelea et al (1998)<sup>121</sup>: La prevalencia de diabetes aumentó con el tiempo en niños de 10 años o más. Junto con el aumento en la prevalencia de DM tipo 2, hubo un aumento en el peso y en la frecuencia de exposición a la diabetes en el útero.
- Boney et al (2005)<sup>122</sup>: Los recién nacidos GEG y expuestos a un entorno intrauterino de diabetes u obesidad materna tienen un mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico en la infancia.
- Dabelea et al (2008)<sup>109</sup>: Las exposiciones intrauterinas a la diabetes y la obesidad maternas están fuertemente asociadas con la DM tipo 2 en los jóvenes. En la población multiétnica de su estudio, el 47% de la diabetes tipo 2 en los jóvenes podría atribuirse al efecto combinado de estas exposiciones.

Un estudio en hermanos discordantes que nacieron antes y después de que la madre desarrollara DM tipo 2 respalda que la exposición intrauterina a la diabetes conlleva un alto riesgo de desarrollar diabetes y obesidad en la descendencia por encima del riesgo atribuible a factores genéticos.

- Dabelea et al (2000)<sup>123</sup>: El riesgo de diabetes fue significativamente mayor en los hermanos nacidos después de que la madre desarrolló diabetes que en los nacidos antes del diagnóstico de diabetes de la madre. El IMC también fue más alto en la descendencia de embarazadas diabéticas. En contraste, no hubo diferencias significativas en el riesgo de diabetes o IMC entre los hijos nacidos antes y después de que el padre fuera diagnosticado con diabetes.

Esta falta de heredabilidad puede atribuirse en gran medida a la herencia epigenética. Las modificaciones de la epigenética fetal por diabetes y/u obesidad proporcionan el mecanismo más razonable para la transmisión intergeneracional no genética del fenotipo metabólico<sup>124,125,126</sup>.

La **epigenética** consiste en mecanismos moleculares que establecen y mantienen patrones mitóticamente estables de expresión genética pero que no alteran la secuencia del ADN. Estos mecanismos pueden verse afectados por factores ambientales. Durante el desarrollo temprano el epigenoma es mucho más vulnerable a las señales ambientales que más adelante en la vida<sup>125,126,127</sup>.

Los principales mecanismos epigenéticos son la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN pequeños no codificantes<sup>126</sup>.

- Metilación del ADN. Ocurre en la posición 5 de los residuos de citosina. Entre el 60% y el 80% de los dinucleótidos citosina-fosfatidil-guanina (CpG) están metilados en las regiones promotoras de los genes. En general, las regiones altamente metiladas reducen la expresión génica. Los dinucleótidos CpG no metilados se encuentran en islas CpG (secuencias ricas en CpG) ubicadas en regiones promotoras y sirven como reguladores de sus genes asociados. Aproximadamente la mitad de los genes de mamíferos tienen islas CpG. La metilación de novo de estas islas CpG reduce la expresión sus genes asociados.

- Modificaciones de las histonas. Las histonas pueden ser modificadas por diferentes procesos (acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitación). Las modificaciones más comunes son la acetilación y metilación de la lisina del extremo N-terminal de la histona. Las diferentes modificaciones de las histonas pueden inducir o reducir la expresión génica.
- ARN pequeños no codificantes o microARN. Los microARN son secuencias de 18 a 22 nucleótidos de ARN no codificantes que modulan la expresión génica de muchos procesos biológicos, como el desarrollo, la diferenciación y la regulación del ciclo celular y la homeostasis del sistema inmunológico.

### **Alteraciones epigenéticas en la programación fetal metabólica de la DMG.**

La evaluación cuantitativa de la metilación global del ADN placentario demuestra que la DMG está asociada con un aumento de la metilación global del ADN placentario<sup>128</sup>.

Los estudios de genes candidatos han demostrado que la hiperglucemia materna se asocia con alteraciones de la metilación de genes implicados en las funciones neuroendocrinas, la homeostasis energética y el metabolismo.

- LEPTINA Y ADIPONECTINA

La hiperglucemia materna está asociada con alteraciones de la metilación del ADN de los genes de la leptina (LEP) y la adiponectina (ADIPOQ). Los valores elevados de glucosa se correlacionaron con un menor grado de metilación en LEP y en ADIPOQ en el lado fetal de la placenta pero con un mayor grado de metilación en LEP en lado materno<sup>129,130</sup>.

Un mayor índice de resistencia a la insulina materna se asoció con un menor grado de metilación de ADIPOQ en el lado materno de la placenta<sup>130</sup>.

- ABCA1

El gen ABCA1 codifica la proteína transportadora de colesterol ABC1 que facilita el flujo de salida de colesterol hacia las lipoproteínas.

La glucemia materna se relaciona positivamente y los niveles de HDL materno negativamente con la metilación de ABC1 en el lado materno de la placenta. En el lado fetal de la placenta la metilación de ABCA1 se relaciona negativamente con los niveles de triglicéridos en la sangre del cordón. La metilación de ABCA1 en la sangre del cordón se relaciona negativamente con la glucemia materna<sup>131</sup>.

- MEST

El gen MEST codifica la proteína MEST que es la proteína de transcripción específica del mesodermo, miembro de la superfamilia  $\alpha$ - $\beta$  hidrolasa. Un nombre alternativo es gen 1 expresado paternalmente (PEG1), porque es un gen con impronta materna.

La DMG se relaciona con una menor metilación de MEST en la placenta y en la sangre del cordón<sup>132</sup>.

La obesidad paterna también se relaciona con una menor metilación de MEST en la sangre del cordón. Esto sugiere la transmisión de modificaciones epigenéticas para la obesidad en los espermatozoides a la siguiente generación<sup>133</sup>.

- LIPOPROTEINLIPASA (LPL)

La DMG se relaciona con una menor metilación del ADN del gen de la LPL en el lado fetal de la placenta, lo que aumenta 1,6 veces su expresión en comparación con gestaciones normales. Los niveles de metilación del gen de la LPL en el lado fetal de la placenta se asocian positivamente con los triglicéridos y negativamente con el HDL en la sangre del cordón. La metilación del gen de la LPL también se asocia positivamente con el peso al nacer, el peso a los 5 años y la masa grasa. Estos resultados apoyan la

evidencia de la programación fetal metabólica de la obesidad infantil a través de modificaciones epigenéticas originadas en un entorno intrauterino diabético<sup>131</sup>.

- PRDM16, BMP7 Y PPAFGC1 $\alpha$

La glucemia materna se asocia con alteraciones en la metilación del ADN en el lado fetal de la placenta de la proteína PRDM16, la proteína BMP7 y el coactivador 1 $\alpha$  de PPAR $\gamma$  (PPARGC1 $\alpha$ ), genes implicados en la regulación del tejido adiposo marrón y blanco en los recién nacidos<sup>134</sup>.

También se ha demostrado la regulación positiva de diferentes microARN en el plasma de mujeres con DMG<sup>135</sup> y en las células del músculo esquelético en la descendencia de 26 a 35 años<sup>136</sup>.

El estudio en animales utilizando un modelo de ratón con DMG demostró que la hiperglucemia intrauterina altera la expresión de genes placentarios de forma duradera en la descendencia. Se entrecruzaron ratones control con ratones descendientes de la primera generación con DMG. El análisis del ARN placentario en ambas generaciones reveló 35 genes impresos regulados positivamente y 10 genes impresos regulados negativamente. Dlk1 y Gtl2 fueron especialmente regulados a la baja y regulados al alza, respectivamente, debido a su estado de metilación anormal, en la primera y segunda generación de ratones. Dlk1 promueve la activación de la vía de señalización de la insulina y la inhibición de la adipogénesis. Gtl2 es un regulador de la vía de diferenciación del páncreas. Además, el peso placentario disminuyó en la primera generación y se transmitió a la segunda generación a través de la línea paterna<sup>137</sup>.

Por tanto, la exposición intrauterina a un ambiente metabólico diabético conduce a cambios epigenéticos persistentes en genes importantes para el desarrollo, que

aumentan la susceptibilidad a enfermedades metabólicas y se transmiten a las siguientes generaciones<sup>125,126</sup>.

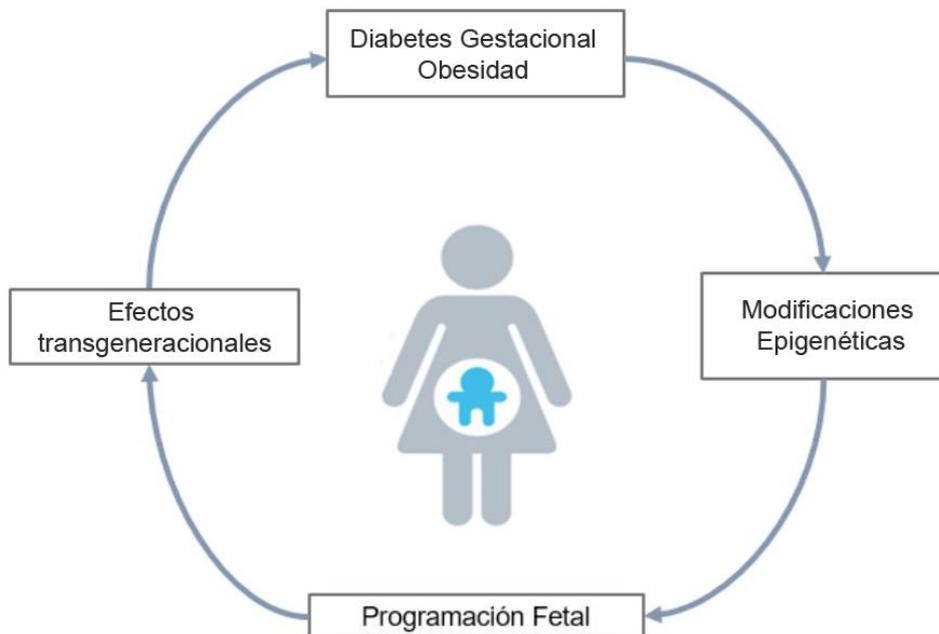
Debido a que durante el desarrollo temprano el epigenoma es mucho más vulnerable a las señales ambientales que más adelante en la vida, evitar los factores ambientales adversos en el periodo prenatal y postnatal temprano puede ser mucho más importante para la prevención de enfermedades en adultos<sup>125,126</sup>.

En un modelo animal de ratón con DMG se demostró que una dieta alta en proteínas modula la expresión de genes sensibles a la dieta y reduce las anomalías placentarias<sup>138</sup>.

Los estudios en cirugía bariátrica han demostrado que los hijos nacidos después de la pérdida quirúrgica de peso de la madre, que no han estado expuestos a la obesidad materna, tenían menor peso al nacimiento asociado con menor prevalencia de macrosomía y sin aumento de bajo peso, menor prevalencia de obesidad y mayor sensibilidad a la insulina, perfil lipídico mejorado y disminución de marcadores inflamatorios desde la infancia hasta la edad adulta<sup>139,140</sup>. La comparación del análisis genómico de estos hermanos encontró cinco vías inmunes e inflamatorias con una sobrerrepresentación significativa tanto de la metilación diferencial de genes como de la expresión. Estos resultados sugieren que las mejoras en los marcadores de riesgo cardiometabólico pueden estar mediadas por la metilación diferencial de genes involucrados en vías inmunes e inflamatorias<sup>141</sup>.

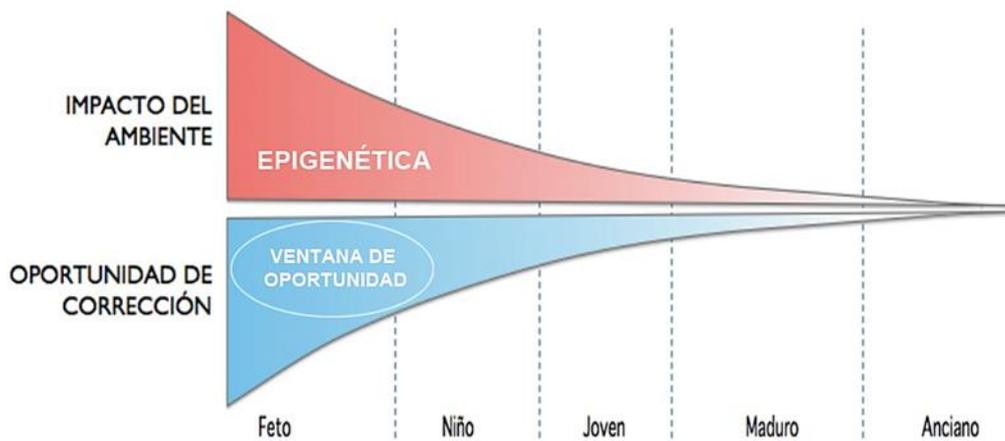
En conclusión, los cambios epigenéticos debidos a la diabetes y la obesidad maternas pueden predisponer a la descendencia a enfermedades metabólicas a lo largo de la vida y a transmitir la exposición ambiental adversa a las siguientes generaciones. Este círculo

vicioso podría contribuir significativamente a las epidemias mundiales de enfermedades metabólicas<sup>142</sup> (figura 9).



**Figura 9.** Circulo vicioso de la programación fetal. Adaptado de inatal.org

Por tanto, el momento más importante para prevenir las epidemias de enfermedades metabólicas es el periodo prenatal y postnatal temprano, cuando el epigenoma aún es altamente plástico<sup>142</sup> (figura 10).



**Figura 10.** Programación fetal. Adaptado de ciad.mx

## 7. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA DMG

El objetivo principal del tratamiento actual de la DMG es el control de la glucosa materna. El tratamiento comienza con modificaciones del estilo de vida. Si con estas modificaciones no se alcanzan los objetivos de control glucémico se asocia tratamiento farmacológico, de elección insulina<sup>5,143</sup>.

### A. MODIFICACIONES DEL ESTILO DE VIDA

Los objetivos de las modificaciones del estilo de vida son un adecuado control glucémico y una ganancia de peso adecuada según el IMC previo a la gestación.

Los objetivos de control glucémico recomendados por el "Quinto Taller –Conferencia Internacional sobre Diabetes Mellitus Gestacional" (Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus)<sup>144</sup> se reflejan en la tabla 12.

**Tabla 12.** Objetivos de control glucémico<sup>144</sup>

<b>En ayunas</b>	<b>1 hora postprandial</b>	<b>2 horas postprandial</b>
< 95 mg/dl	< 140 mg/dl	< 120 mg/dl

La ganancia de peso adecuada según el IMC pregestacional recomendada por el "Institute of Medicine and National Research Council"<sup>145</sup> se refleja en la tabla 13.

**Tabla 13.** Ganancia de peso recomendada en la gestación según el IMC pregestacional<sup>145</sup>.

<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Ganancia de peso en toda la gestación (kg)</b>	<b>Ganancia de peso en 2º y 3º trimestre (kg/semana)*</b>
<b>&lt; 18,5</b>	12,5-18	0,51
<b>18,5-24,9</b>	11,5-16	0,42
<b>25-29,9</b>	7-11,5	0,28
<b>≥ 30</b>	5-9	0,22

\* Los cálculos suponen una ganancia de peso de 0,5 a 2 kg en el 1er trimestre.

No hay datos adecuados sobre el aumento de peso en mujeres con  $IMC \geq 35$  ( $Kg/m^2$ ).

#### A.1. TRATAMIENTO NUTRICIONAL

El tratamiento nutricional consiste en un plan de alimentación personalizado que garantice un consumo adecuado de calorías durante la gestación. Se recomienda un aporte mínimo de 175 g hidratos de carbono que suponga un 40-50% de las calorías totales, un mínimo de 70 g de proteínas y una ingesta de 28 g de fibra al día. Deben La dieta debe ser baja en grasas saturadas. Los hidratos de carbono simples generan mayores fluctuaciones postprandiales<sup>5,143</sup>.

Se recomiendan los hidratos de carbono complejos sobre los simples y distribuir su ingesta en tres comidas y dos refrigerios para reducir las fluctuaciones de glucosa postprandial<sup>25</sup>.

#### A.2. ACTIVIDAD FÍSICA

Se recomienda realizar ejercicio aeróbico de intensidad moderada de forma regular. En general, se recomienda unos 30-45 minutos de ejercicio diario al menos 5 días a la semana<sup>5,25</sup>.

#### A.3. AUTOCONTROLES DE GLUCEMIA CAPILAR

Se recomienda la realización de autocontroles de glucemia capilar en ayunas y 1 o 2 horas después de desayuno, comida y cena<sup>5,143</sup>.

No hay indicación de monitorización continua de glucosa a tiempo real en la DMG<sup>5,146</sup>.

## B. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La insulina es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la DMG<sup>5,25,143</sup>.

Glibenclamida (también denominada gliburida) y metformina no se recomiendan como tratamiento de primera línea para la DMG porque atraviesan la placenta y hay dudas acerca de su seguridad a largo plazo para los hijos<sup>5,25,143</sup>.

La metformina puede considerarse como alternativa farmacológica en pacientes que rechazan tratamiento con insulina o con dificultad para administrarse la insulina de forma segura<sup>5,25</sup>.

### B.1. INSULINA BASAL

En caso de glucemias en ayunas elevadas<sup>5</sup>.

Se puede utilizar insulina NPH o insulina detemir. Insulina glargina podría utilizarse si fuese preciso. No se recomienda utilizar insulina degludec<sup>5</sup>.

La dosis de inicio es 0,1-0,2 UI/Kg/día<sup>5</sup>.

### B.2. INSULINA PRANDIAL

En caso de glucemias después de las comidas elevadas<sup>5</sup>.

Se puede utilizar insulina humana regular, insulina aspart e insulina lispro<sup>5</sup>. Se recomienda usar preferentemente insulina aspart y lispro porque tienen un inicio de acción más rápido y consiguen un mejor control glucémico<sup>25</sup>. No se recomienda utilizar insulina glulisina<sup>5</sup>.

La dosis de inicio puede ser 0,7-1,5 (obesidad) UI/10 g HC en desayuno y 0,5-1 (obesidad) UI/10 g HC en comida y cena<sup>5</sup>.

No existen datos para recomendar la ISCI (Infusión Subcutánea Continua de Insulina) en la DMG<sup>5</sup>.

## C. CONTROL OBSTÉTRICO

### C.1. SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO

Se recomienda realizar un control ecográfico adicional a los programados en la gestación normal, entre la 28 y 30 semanas de gestación, para la valoración de signo asociados con mal control metabólico (macrosomía fetal y polihidramnios)<sup>5</sup>.

Es razonable evaluar el crecimiento fetal mediante ecografía al final del tercer trimestre (36-38 semanas de gestación) para valorar inducción de parto y/o cesárea programada<sup>5,25</sup>.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) recomienda realizar un control ecográfico cada 2-4 semanas desde el diagnóstico de DMG para valoración del crecimiento fetal<sup>147</sup>.

### C.2. PRUEBAS DE BIENESTAR FETAL

Se recomienda iniciar pruebas de bienestar fetal en mujeres con DMG mal controlada o que requieren tratamiento farmacológico a las 32 semanas de gestación<sup>25</sup>.

No hay consenso con respecto a las pruebas de bienestar fetal antes del parto en las mujeres con DMG bien controlada sin tratamiento farmacológico<sup>25</sup>.

### C.3. FINALIZACIÓN DE LA GESTACIÓN

En mujeres con DMG controlada solo con dieta y ejercicio el parto no debe ser antes de la 39 semana de gestación, por tanto, el manejo expectante hasta la 40+6 semanas de gestación es generalmente apropiado<sup>5,25</sup>.

Para las mujeres con DMG bien controlada con tratamiento farmacológico se recomienda el parto durante la 39 semana de la gestación<sup>25</sup>.

En mujeres con DMG mal controlada el parto entre las 37 y las 38 semanas de la gestación puede estar justificado. El parto en el periodo prematuro tardío, es decir, de

las 34 a las 36 semanas de la gestación debe reservarse para las mujeres con pruebas fetales antes anormales<sup>25</sup>.

Se debe asesorar a la mujeres sobre los riesgos y beneficios de un parto por cesárea programado cuando el peso fetal estimado es  $\geq 4500\text{g}$ <sup>5,25</sup>.

#### D. CONTROL INTRAPARTO

En mujeres con DMG bien controlada con dieta y ejercicio no precisan monitorización glucémica durante el parto<sup>5</sup>.

Las mujeres con DMG tratada con fármacos pueden requerir tratamiento con insulina durante el parto para mantener la normoglucemia (objetivo 70-110 mg/dl) y reducir el riesgo de hipoglucemia neonatal, por tanto debe monitorizarse la glucemia. Si es preciso tratamiento insulínico durante el parto se recomienda mediante perfusión intravenosa<sup>5</sup>.

#### E. REVISIÓN POSTPARTO

Se recomienda realizar un TTOG con 75 g entre a las 4-12 semanas después del parto a todas las mujeres diagnosticadas de DMG. Este es el método de elección y el más sensible para la detección de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado después del parto (incluida prediabetes y diabetes)<sup>5,25,143</sup>. Se desaconseja utilizar la hemoglobina glicosilada en las 12 semanas postparto<sup>5,143</sup>.

Se recomienda repetir cada 1-3 años el despistaje de diabetes en las mujeres con DMG y TTOG 75 g a las 4-12 semanas postparto normal<sup>5,25,143</sup>. La evaluación constante se puede realizar con cualquier estudio glucémico recomendado (glucemia basal y hemoglobina glicosilada anual o TTOG 75 g cada 3 años)<sup>143</sup>.

El adecuado control de las mujeres con DMG precisa **Unidades Especializadas de Diabetes y Gestación** desde las que se coordinen mediante protocolos de actuación los dos niveles asistenciales, Atención Primaria y Especializada, para permitir la derivación ágil de pacientes entre los mismos. Estas unidades deben estar formadas por **equipos multidisciplinarios** compuestos por obstetras, endocrinólogos/diabetólogos y educadores en diabetes. Es muy recomendable que estas unidades incluyan dietistas, neonatólogos, matronas y trabajadores sociales<sup>5</sup>.

## **8. TRATAMIENTO MODIFICADO DE LA DMG SEGÚN EL CRECIMIENTO FETAL**

El tratamiento de la DMG mediante la normalización de los valores de la glucemia materna (adaptando una estrategia exitosa en la diabetes pregestacional durante el embarazo) ha mejorado la morbilidad perinatal, reduciendo la incidencia de resultados adversos, como la macrosomía y la distocia de hombros<sup>148,149</sup>. Esto implica monitorización y tratamiento intensivo de todas las mujeres con DMG, aunque sólo del 14% al 22% tiene fetos macrosómicos cuando la DMG no se trata<sup>150</sup>.

El estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) demostró la existencia de una relación continua entre los valores de la glucemia materna y los resultados adversos perinatales y la falta de un punto de inflexión en la relación de la glucemia materna con los resultados adversos del embarazo<sup>13</sup>.

Estos hechos defienden el uso de las mediciones del crecimiento fetal, además de la glucemia materna, para identificar qué fetos en el útero están en mayor y menor riesgo de complicaciones. Este enfoque relaja objetivos glucémicos en mujeres cuyos fetos están en bajo riesgo de crecimiento excesivo e intensifica la terapia mediante el uso de objetivos de glucemia más estrictos para aquellos con alto riesgo<sup>151</sup>.

### **Medidas de crecimiento fetal.**

#### Niveles de insulina en el líquido amniótico.

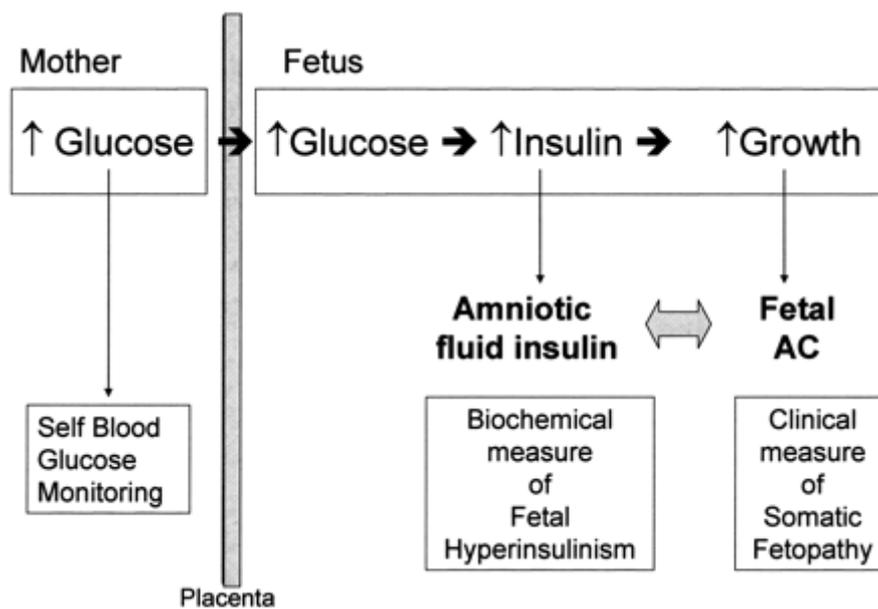
El hiperinsulinismo fetal tiene un papel central en el desarrollo de la fetopatía diabética<sup>89,90</sup> y puede ser indirectamente determinado por la medición de los niveles de insulina en el líquido amniótico (LA), que refleja la excreción urinaria de insulina del feto<sup>152,153</sup>. La fetopatía diabética se ha encontrado predominantemente en gestaciones con niveles de insulina en el LA de dos a tres veces por encima de los niveles en gestaciones no diabéticas<sup>152,153</sup>. Weiss encontró que la "fetopatía diabética bioquímica",

definida como hipoglucemia y desregulación bioquímica en el recién nacido, se produjo cuando en el tercer trimestre los niveles de insulina en el LA fueron  $>17 \mu\text{U/ml}$ , mientras que la "fetopatía diabética somática" o recién nacido grande para la edad gestacional (GEG), se encontró sólo en gestaciones en las que las concentraciones de insulina en el LA fueron  $>20 \mu\text{U/ml}$ . El tratamiento con insulina cuando se detectaron niveles elevados de insulina en LA en el tercer trimestre redujo el riesgo de ambas complicaciones en comparación con las no tratadas<sup>154</sup>. Burkart et al encontraron que elevaciones moderadas de los niveles de insulina en el LA ( $>18 \mu\text{U/ml}$ ) se asociaron con macrosomía<sup>155</sup> y Carpenter et al que niveles elevados al principio del embarazo, antes de la 20 semana, se asociaron con la intolerancia posterior a la glucosa y la macrosomía<sup>156</sup>. Metzger y Freinkel hallaron efectos a largo plazo en la infancia; la obesidad y la alteración de la tolerancia a la glucosa, se asociaron con niveles elevados de insulina en el LA  $>20 \mu\text{U/ml}$  y  $>14 \mu\text{U/ml}$  respectivamente<sup>157</sup>. A pesar del razonamiento fisiológico de tratar agresivamente las gestaciones diabéticas identificadas por la elevación de la insulina en el LA, este enfoque clínico no ha sido ampliamente adoptado, porque requiere un procedimiento diagnóstico invasivo.

#### Medida de la circunferencia abdominal.

La medición ecográfica de la circunferencia abdominal (CA) puede utilizarse como un marcador para el desarrollo de fetopatía somática intraútero. La medición de la CA fetal en el tercer trimestre inferior al percentil 90 para la edad gestacional se ha asociado con un riesgo de macrosomía al nacimiento del 5% en gestaciones con DMG controladas con dieta<sup>158</sup>. Landon et al demostraron que los recién nacidos GEG de madres diabéticas tenían una tasa de crecimiento de la CA fetal significativamente acelerada identificable al principio del tercer trimestre, en contraste con las tasas normales de crecimiento de la circunferencia de la cabeza y la longitud el fémur<sup>159</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado por Schaefer-Graf et al, los niveles de insulina en el LA en gestaciones diabéticas se correlacionaban positivamente con el aumento de los percentiles de la CA determinados por ecografía en el momento de la amniocentesis. Un percentil de CA igual o superior al p75 para la edad gestacional, que se produce en el 21% de la cohorte del estudio, identificó todos los casos de hiperinsulinismo grave (insulina en LA  $>16 \mu\text{U/ml}$ )<sup>160</sup>. Estos estudios sugieren que el crecimiento fetal de la CA o la observación única de dimensiones relativas de la medida de la CA proporcionan una evaluación sencilla del efecto de la diabetes materna en el feto y se pueden utilizar para modificar la intervención en la gestación<sup>151</sup> (figura 11).



**Figura 11.** La relación de la fisiopatología y la evaluación clínica de los efectos de la diabetes en el feto<sup>151</sup>.

## **Estudios de intervención aleatorizados utilizando la circunferencia abdominal fetal.**

Hasta la fecha, cuatro ensayos clínicos controlados aleatorizados en diversas poblaciones han utilizado mediciones de CA fetal para identificar fetos con alto y bajo riesgo de crecimiento GEG y para estratificar la terapia médica en función de ese riesgo. Los embarazos con bajo riesgo de crecimiento GEG, la mayoría, se les permite una mayor relajación de los objetivos glucémicos pre y postprandiales. Aquellos con alto riesgo de crecimiento GEG requieren objetivos glucémicos más bajos, por debajo de los objetivos glucémicos convencionales. La razón del uso de objetivos glucémicos más bajos en los embarazos de alto riesgo se basó en los hallazgos de Langer et al <sup>161</sup> que demostraron que los niveles medios de glucosa capilar durante la gestación se asociaron con tasas progresivamente más bajas de recién nacidos GEG y un aumento correspondiente en pequeños para la edad gestacional (PEG). Los cuatro ensayos utilizaron criterios de diagnóstico ligeramente diferentes para definir DMG: los dos primeros que tratan principalmente mujeres latinas en EEUU<sup>162,163</sup> utilizaron los criterios más antiguos de la NDDG; el tercer ensayo<sup>164</sup> utilizó criterios alemanes basados en una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 g con umbrales inferiores a los de Carpenter y Coustan; mientras que el cuarto ensayo en Italia<sup>165</sup> utilizó los nuevos criterios de Carpenter y Coustan. Todos los estudios utilizaron el percentil 75 de la CA fetal como umbral de alto riesgo, excepto el estudio de Kjos et al <sup>163</sup> que utilizó un p70 de la CA fetal e incluyó sólo sujetos con hiperglucemia de ayuno moderado. Los cuatro ensayos tenían grupos control a los que se prescribió insulina de acuerdo con criterios "convencionales". Estos estudios variaron un poco en los criterios glucémicos "convencionales" utilizados para iniciar la terapia con insulina en el grupo control. Los estudios más antiguos en EEUU utilizaron niveles de glucosa en ayunas de 105 mg/dl y los ensayo Europeos más recientes utilizaron niveles en ayuno/2 horas postprandial de 90/120 mg/dl. En los cuatro ensayos, los grupos de

intervención en los que la prescripción de insulina "se modificó" basándose en el crecimiento fetal acelerado los niveles fueron más bajos 80/100-110 mg/dl. Los cuatro estudios utilizaron valores regionales o nacionales para definir GEG ( $p > 90$ ) y PEG ( $p < 10$ ) del crecimiento neonatal.

El primer estudio de Buchanan et al (1994)<sup>162</sup> reclutó a 59 mujeres en el tercer trimestre temprano con hiperglucemia leve en ayunas controladas sólo con dieta ( $< 105$  mg/dl) con CA de alto riesgo ( $p > 75$ ) para terapia convencional, manteniendo solamente con dieta o para terapia modificada, es decir, dieta más insulina con objetivos glucémicos estrictos (80/110 mg/dl). También se siguió un tercer grupo de 171 mujeres, excluidas de la aleatorización por CA  $p < 75$  y con glucemia en ayunas normal que se trataron con dieta. En el grupo que recibió terapia modificada la tasa de GEG se redujo al 13% en comparación con la tasa del 45% en el grupo de terapia convencional, y fue similar a la tasa del 14% en el grupo de CA de bajo riesgo. Las medidas del espesor de los pliegues neonatales también fueron significativamente menores en el grupo modificado. Un análisis post hoc de las tasa de GEG para cada decil de CA fetal entre la 29 y 33 semanas de gestación encontró que el mejor umbral era el p70: la tasa de GEG en 2/3 de los neonatos con CA fetal  $p < 70$  fue el 11% en comparación con la tasa del 37% con un CA  $p \geq 70$ .

Este estudio demostró que en las gestaciones complicadas con DMG leve, las mediciones de la CA fetal podrían utilizarse para identificar un grupo de bajo riesgo que requiriera una intervención mínima (terapia convencional) y un grupo de alto riesgo cuyas gestaciones se encontraban en un riesgo sustancial para GEG, a pesar de niveles de glucosa aceptables. En segundo lugar, el riesgo de GEG podría reducirse mediante una terapia intensiva para lograr objetivos glucémicos más bajos.

El segundo ensayo de Kjos et al (2001)<sup>163</sup>, que incluyó a 98 mujeres con embarazos de 14 a 34 semanas de gestación, examinó un subgrupo opuesto, aquellas gestantes con hiperglucemia de ayuno moderado (105-120 mg/dl). Las mujeres aleatorizadas a terapia "convencional" se manejaron con dieta, ejercicio e insulina con objetivos convencionales de glucosa (90/120 mg/dl). Aquellas aleatorizadas a la terapia modificada se sometieron a evaluaciones mensuales de crecimiento fetal. Se permitieron objetivos glucémicos relajados (120/200 mg/dl) y no se inició insulina si el crecimiento de la CA fetal se mantuvo bajo el percentil 70. Estos criterios se cumplieron en el 38% del grupo modificado. Se aplicaron objetivos glucémicos estrictos (80/110 mg/dl) y la terapia con insulina si desarrollaban crecimiento de la CA fetal de alto riesgo ( $p \geq 70$ ) o hiperglucemia (120/200 mg/dl). A pesar de los niveles medios más altos de glucosa con la terapia modificada, el peso neonatal al nacer, la tasa de GEG y las tasas de morbilidad no fueron significativamente diferentes del grupo convencional. En el grupo modificado, el 44% mantuvo el crecimiento normal en las medidas mensuales de la CA fetal y ninguno de estos fue GEG. Todos los recién nacidos GEG tenían un percentil inicial de CA fetal  $\geq 70$ . En el grupo convencional, tres recién nacidos eran PEG, incluyendo un nacido muerto a las 36 semanas. Aunque no es estadísticamente significativo, es consistente con observaciones anteriores que el manejo glucémico intensivo de las gestaciones con DMG sin atención al crecimiento fetal puede aumentar el riesgo de recién nacidos PEG.

Los dos ensayos posteriores europeos<sup>164,165</sup> comparan un protocolo general de gestión de la DMG utilizando la terapia convencional basada únicamente en la glucemia materna con terapia modificada que incorpora tanto la glucemia materna como las mediciones periódicas de la CA fetal.

El tercer ensayo de Schaefer-Graf et al (2004)<sup>164</sup> reclutó 199 mujeres alemanas y aleatorizó la mitad a terapia convencional iniciando insulina si se excedían los objetivos

glucémicos ayunas/2h postprandial 90/120 mg/dl y la otra mitad a terapia modificada, iniciando insulina si se excedían los objetivos de glucosa ayunas/2h postprandial 120/200 mg/dl o la medida mensual de la CA el  $p \geq 75$ . Cuando se identificó el crecimiento fetal de alto riesgo se utilizaron objetivos glucémicos inferiores de 80/120 mg/dl. Las tasas de GEG, PEG o morbilidad neonatal no difirieron significativamente por el tratamiento.

En un análisis secundario, todos los casos se clasificaron según si durante el estudio cumplieron con los criterios estándar y con los criterios de CA fetal para terapia con insulina, y examinar los grupos en los que cambiaría el tratamiento según el protocolo de estudio. La asignación a terapia convencional o modificada no habría cambiado la terapia médica en la mayoría de casos (58%). Estas gestantes no recibieron insulina (40%), porque los niveles de glucemia capilar fueron controlados con dieta por debajo de la objetivos estándar (convencional) y el crecimiento fetal de la CA de bajo riesgo se mantuvo durante todo el estudio (modificado) o recibieron insulina (18%) porque los niveles de glucosa superaron los objetivos estándar (convencional) y los fetos desarrollaron crecimiento de la CA fetal de alto riesgo (modificado). La tasa de GEG en el primero (glucosa normalizada y crecimiento de bajo riesgo) fue del 2,6%, y en el último (glucosa elevada y crecimiento acelerado) la tasa de GEG fue del 26,1%. En el 42% de las mujeres la terapia con insulina cambió en función de la aleatorización del estudio. Cuando la glucemia se mantuvo por debajo de los objetivos estándar con la dieta pero se identificó un crecimiento de la CA fetal de alto riesgo (24%) las tasas de GEG para las que estaban en terapia convencional (sin insulina) fue del 21,9% en comparación con el 8,3% en la terapia modificada. Cuando la glucemia se elevó por encima de los objetivos estándar pero la CA fetal siguió siendo de bajo riesgo, las tasas de GEG en ambos grupos eran las mismas (5,9%), pero la tasa de PEG para los que estaban en terapia convencional fue del 35,3% en comparación con el 16,6% en la terapia modificada. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero

apoyaron los resultados de los dos primeros estudios. La reducción de casi dos tercios de las tasas de GEG cuando se inician objetivos glucémicos estrictos para un crecimiento fetal de alto riesgo fue similar en magnitud al primer estudio de Buchanan et al <sup>162</sup>. Por el contrario, la reducción a la mitad de tasas de los PEG utilizando objetivos glucémicos relajados para el crecimiento de bajo riesgo refuerza la sugerencia de Kjos et al <sup>163</sup> de que la terapia convencional cuando el crecimiento es normal podría aumentar el riesgo de PEG.

El cuarto estudio de Bonomo et al (2004)<sup>165</sup> con 229 mujeres italianas, aleatorizó un tercio de las pacientes a terapia convencional, iniciando insulina cuando se excedían los objetivos de glucosa ayunas/2h postprandial de 90/120 mg/dl. Los dos tercios de pacientes aleatorizadas a terapia modificada tenían medida del crecimiento de la CA fetal cada 2 semanas. Cuando el crecimiento se mantuvo en bajo riesgo (<p75) se utilizaron objetivos glucémicos relajados de 100/140 mg/dl para iniciar terapia con insulina. Cuando la CA  $\geq$ p75, se utilizaron objetivos glucémicos estrictos (80/100 mg/dl) y la terapia con insulina se prescribió si no se cumplían estos objetivos con la dieta. En comparación con la terapia convencional, este enfoque flexible dio lugar a una tasa de GEG significativamente más baja en el grupo de terapia modificada (7,9 frente 17,9%) y una tasa no significativamente menor de PEG (6,0 frente 10,3%). En un análisis posterior, similar al realizado por Schaefer-Graf et al <sup>164</sup>, los grupos de estudio fueron dicotomizados por la presencia o ausencia de crecimiento de alto o bajo riesgo según la CA antes de la 34 semana de gestación. Cuando el crecimiento de alto riesgo estaba presente, el grupo modificado tenía tasas de GEG significativamente más bajas (7,9 frente 30,8%). Cuando estaba presente crecimiento de bajo riesgo, el grupo modificado tenía tasas significativamente más bajas de PEG (14,5 frente 30,3%) que el grupo convencional. Una vez más, estos hallazgos son compatibles con los hallazgos en los tres estudios anteriores. En primer lugar, el control glucémico cuando el crecimiento fetal

acelerado estaba presente redujo las tasas de GEG en más de dos tercios. En segundo lugar, el control glucémico relajado cuando el crecimiento es de bajo riesgo redujo las tasas de PEG en aproximadamente la mitad. Las diferencias significativas encontradas en este estudio pueden ser en parte explicadas por el tamaño del estudio, más grande y por la evaluación más frecuente del crecimiento de la CA (cada 2 semanas) que conduce a ajustes más tempranos de los objetivos glucémicos estrictos o relajados. El grupo convencional sólo tenía examen ecográfico al inicio y a la 34 semana de gestación y por lo tanto puede evitar el sesgo "efecto de estudio" de las mediciones de la CA en serie, que en los estudios previos<sup>163,164</sup> se realizaron pero no se utilizaron para el manejo en los grupos convencionales. Tales medidas frecuentes pueden haber influido sin saberlo en la terapia.

Una evaluación más frecuente del crecimiento de la CA permitiría una intervención terapéutica más temprana y proporcionaría más tiempo para normalizar el crecimiento fetal ajustando objetivos glucémicos. El beneficio de la identificación e intervención temprana del crecimiento acelerado se demostró en un ensayo aleatorizado por Rossi et al<sup>166</sup>, quién aleatorizó la evaluación de la medida de la CA fetal a temprano (28 y 32 semanas de gestación) o tarde (32 semanas) en gestantes con DMG controladas con dieta. En ambos grupos, cuando se identificó crecimiento de la CA fetal de alto riesgo ( $p \geq 75$ ) se inició terapia con insulina para lograr objetivos glucémicos más bajos. La tasa de crecimiento de GEG fue significativamente menor en el grupo de evaluación temprana (33,3%) en comparación con el grupo de evaluación tardía (71%). La tasa más baja se explicaba por la reducción de GEG (11%) en aquellos identificados y tratados con insulina desde la semana 28. Este estudio demuestra la importancia del reconocimiento temprano del crecimiento de la CA fetal de alto riesgo para permitir una terapia intensiva más temprana.

Aunque hubo variaciones entre los estudios, todos fueron aleatorizados y controlados, y todos utilizaron umbrales de puntos de corte similares (p70 o 75) para definir fetos de alto y bajo riesgo, y todos utilizaron objetivos glucémicos inferiores similares (80/100-110 mg/dl) para terapia intensiva. Todos los estudios asignaron cada paciente a un umbral de CA de alto o bajo riesgo antes de las 34 semanas.

En general, en comparación con la terapia convencional, el uso de terapia modificada dio lugar a una reducción de los GEG en más del 50% (OR 0,44; IC del 95% 0,25-0,77; p 0,0017) del 16,7% al 8,1%. La terapia modificada también disminuyó la tasa global de PEG de 11,2 a 6,9%, sin embargo, esto no alcanzó significación estadística (OR 0,59; CI del 95% 0,3-1,13; p 0,087). Este resultado no era inesperado, ya que desde el primer estudio, fueron diseñados para detectar una diferencia en las tasas de GEG y el PEG no fue considerado. El cuarto estudio consideró ambas tasas de GEG y PEG y fue diseñado para detectar una diferencia del 18% en neonato adecuado a la edad gestacional (AEG) ( $p > 10$  y  $< 90$  del peso al nacer)<sup>151</sup>.

Una revisión sistemática y metaanálisis realizada por Balsells et al <sup>167</sup> en 2014 que incluye los dos últimos estudios<sup>164,165</sup>, concluye que en mujeres con un amplio espectro de gravedad de DMG, el manejo guiado por ecografía mejoró el resultado perinatal en términos de peso al nacer anormal, que es de magnitud similar al ofrecido por el manejo convencional en comparación con la atención obstétrica normal. Sin embargo, para lograr este beneficio, es necesario un esquema de seguimiento más exigente que incluye mayor frecuencia de exámenes ecográficos y de tratamiento con insulina. El manejo guiado por ecografía consigue reducciones del 42% en GEG, 36% en peso al nacer anormal y 68% en macrosomía, pero un 58% más de mujeres precisan tratamiento con insulina.

Más recientemente, en 2019, La Cochrane, ha publicado una revisión sistemática en la que incluye los tres últimos estudios<sup>163,164,165</sup>, y en la que concluye que no hay pruebas suficientes para evaluar el uso de la ecografía fetal, además de los valores de la glucosa en sangre materna, para ayudar a guiar el manejo de la DMG, y por tanto, se requieren más investigaciones, idealmente estudios aleatorizados más amplios que informen de los resultados a corto y largo plazo maternos e infantiles, incluidos los resultados relativos al uso de recursos<sup>168</sup>.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



La evidencia derivada de los ensayos clínicos que han comparado el tratamiento convencional de la DMG con el tratamiento modificado según la medida de la CA fetal para identificar fetos con alto y bajo riesgo de crecimiento fetal, apoya la terapia modificada para reducir las alteraciones del crecimiento somático del recién nacido en la DMG<sup>151</sup>.

En primer lugar, las mediciones de la CA fetal durante el segundo y tercer trimestre discriminan el bajo y alto riesgo para los recién nacidos GEG utilizando umbrales de CA fetal  $p < 75$  y  $p \geq 75$  para la edad gestacional<sup>150</sup>. La CA fetal es un componente estándar del examen básico de ecografía fetal. Su reproductibilidad para determinar pesos y patrones de crecimiento ha sido establecida durante mucho tiempo por estudios y el uso clínico diario. Los nuevos equipos de ultrasonidos calculan los percentiles de la CA fetal usando curvas de crecimiento estándar. Por lo tanto, **la CA fetal es ideal como medida simple y práctica para determinar el crecimiento fetal de bajo y alto riesgo.**

En segundo lugar, cuando se identifica una CA de alto riesgo de crecimiento fetal, **la terapia modificada usando objetivos de glucemia más bajos (80/100-110 mg/dl) se ha demostrado que reduce significativamente el crecimiento GEG en más de un 50%**<sup>151</sup>. La estrategia clave de intervención es la reducción de los niveles de glucosa por debajo de los niveles estándar considerados como "rango normal" y se puede lograr ya sea por dieta o terapia con insulina. La terapia modificada puede ser más eficaz en gestaciones con hiperglucemia inicial leve y crecimiento excesivo. Cuando tanto la glucemia materna moderada como el crecimiento excesivo están presentes, y la insulina se prescribe independientemente del protocolo de terapia, las tasas de GEG parecen menos sensibles a la terapia, posiblemente porque el crecimiento de alto riesgo puede estar establecido antes del momento tradicional del diagnóstico de DMG.

**En tercer lugar, cuando se identifica un crecimiento de bajo riesgo, los objetivos glucémicos relajados pueden disminuir el riesgo de neonatos PEG**<sup>165</sup>.

Prevenir el crecimiento PEG debe ser un objetivo terapéutico igualmente importante que prevenir el crecimiento GEG, ya que el bajo peso al nacer y la restricción del crecimiento intrauterino también se ha asociado con un mayor riesgo de hipertensión y DM tipo 2 posteriormente en la vida<sup>10,169</sup>.

La Quinta Conferencia-Taller Internacional sobre DMG en 2007 (Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus) reconoció que el manejo metabólico basado en mediciones ecográficas del crecimiento fetal (CA  $p \geq 75$ ) puede mejorar o al menos ser equivalente al tratamiento convencional<sup>144</sup>. El Instituto Nacional de Excelencia Clínica (NICE) en sus directrices también considera desde 2008 la opción de iniciar terapia hipoglucemiante si la valoración ecográfica sugiere macrosomía fetal incipiente (CA  $p \geq 70$ ) al diagnóstico<sup>124</sup>. El Grupo Español de Diabetes y Gestación (GEDE) en la última actualización de su "Guía de Diabetes Mellitus y Embarazo" en 2020 lo refiere introduciendo la recomendación de intensificar tratamiento en caso de crecimiento fetal excesivo<sup>5</sup>.

La revisión sistemática y metaanálisis realizada por Balsells et al<sup>167</sup> en 2014 en la que compara tratamiento convencional con tratamiento guiado por ecografía concluye que en mujeres con un amplio espectro de gravedad de DMG, el manejo guiado por ecografía mejoró el resultado perinatal en términos de peso al nacer anormal, que es de magnitud similar al ofrecido por el manejo convencional en comparación con la atención obstétrica normal. Sin embargo, para lograr este beneficio, es necesario un esquema de seguimiento más exigente que incluye mayor frecuencia de exámenes ecográficos y de tratamiento con insulina. El manejo guiado por ecografía consigue reducciones del 42% en GEG, 36% en peso al nacer anormal y 68% en macrosomía, pero un 58% más de mujeres precisan tratamiento con insulina.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto el **objetivo general** de este trabajo de investigación ha sido:

- Comparar el tratamiento convencional de la DMG con el tratamiento modificado según la medida de la circunferencia abdominal fetal en nuestra práctica clínica diaria.

Los **objetivos específicos** han sido:

1. Evaluar si el tratamiento modificado por ecografía mejora los resultados neonatales en términos de peso al nacimiento grande para la edad gestacional y pequeño para la edad gestacional, como se ha descrito en los estudios previos.
2. Evaluar si el tratamiento modificado por ecografía aumenta la necesidad de insulinización, como se ha descrito en los estudios previos.
3. Estudiar el efecto del tratamiento modificado por ecografía sobre otros resultados perinatales: distocia de hombros, lesiones traumáticas, cesáreas, parto inducido, pérdida de bienestar fetal, distrés respiratorio, hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia e ingreso en cuidados intensivos neonatales.
4. Estudiar el efecto del tratamiento modificado por ecografía sobre complicaciones de la gestación asociadas con la DMG y su tratamiento: estados hipertensivos del embarazo, prematuridad, ganancia de peso materno e hipoglucemias maternas.
5. Estudiar el efecto del tratamiento modificado por ecografía en la reevaluación postparto del metabolismo de los hidratos de carbono de la madre.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es un **ensayo clínico aleatorizado** a dos grupos:

- Grupo control: tratado según "criterios maternos".
- Grupo intervención: tratado según "criterios fetales".

## 2. LUGAR DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad de Diabetes y Gestación integrada por el Servicio de Endocrinología y Nutrición y el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) en colaboración con el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

## 3. DURACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio tuvo una duración de dos años y medio. El reclutamiento de las pacientes se realizó entre Febrero de 2017 y Marzo de 2019. La reevaluación postparto finalizó en Julio de 2019.

## 4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población a estudio fueron las gestantes remitidas a la Unidad de Diabetes Gestacional del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) con diagnóstico de DMG que cumplieron los **criterios de inclusión**.

Los **criterios de inclusión** en el estudio fueron:

- Diagnóstico de DMG en el segundo o tercer trimestre de la gestación.
- Edad gestacional < 34 semanas.
- Gestación de feto único.
- Edad  $\geq$  18 años.

En nuestro medio el diagnóstico de DMG se realiza según las recomendaciones de la GEDE<sup>170</sup> utilizando la estrategia de dos pasos y con un TTOG de 100 g y 3 horas de duración aplicando los criterios diagnósticos de la NDDG<sup>7</sup>.

El cribado de la DMG se realiza en Atención Primaria de forma universal entre la 24 y 28 semanas de la gestación con el test de O'Sullivan o durante el primer trimestre en las gestantes con factores de riesgo. Los principales factores de riesgo de DMG son: edad > 35 años, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, DMG previa, antecedente de feto macrosoma y antecedentes familiares de primer grado de DM. El test de O'Sullivan se considera positivo si la glucemia a la hora es  $\geq$  140 mg/dl. Cuando el cribado es positivo se realiza como prueba diagnóstica un TTOG con 100 g de tres horas de duración. Son necesarios dos o más de los cuatro valores del TTOG por encima de los umbrales establecidos por la NDDG<sup>7</sup> para establecer el diagnóstico de DMG (basal 105 mg/dl; 1 hora 190 mg/dl; 2 horas 165 mg/dl; 3 horas 145 mg/dl).

Para el **reclutamiento** de las pacientes se propuso la participación en el estudio a las gestantes que cumplían los criterios de inclusión. Las pacientes que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado después de explicarles detalladamente el proyecto del estudio (anexo II).

## 5. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Una vez reclutadas las pacientes se asignaron aleatoriamente a cada uno de los grupos del estudio:

- Grupo de "criterios maternos" en el que el tratamiento de la DMG se estableció en función de la glucemia capilar materna.
- Grupo de "criterios fetales" en el que el tratamiento de la DMG se estableció en función de parámetros ecográficos de crecimiento fetal.

Los **objetivos de control** establecidos para cada grupo fueron:

- Grupo de **criterios maternos**:
  - glucemia capilar en ayunas < 95 mg/dl
  - glucemia 1 hora postprandial < 140 mg/dl
- Grupo de **criterios fetales**:
  - Si CA  $p < 75$ :
    - glucemia capilar en ayunas < 120 mg/dl
    - glucemia 1 hora postprandial < 180 mg/dl
  - Si CA  $p \geq 75$ :
    - glucemia capilar en ayunas < 80 mg/dl
    - glucemia 1 hora postprandial < 120 mg/dl

Todas las pacientes fueron instruidas sobre la dieta, el ejercicio y la realización de autocontroles de glucemia capilar por la enfermera-educadora de diabetes.

Se recomendó la realización de una **dieta** equilibrada para una ganancia de peso adecuada durante la gestación según el IMC previo (tabla 14). Se aconsejaron los hidratos de carbono complejos sobre los simples y distribuir su ingesta en tres comidas

y tres refrigerios para reducir las fluctuaciones de glucosa postprandial y el ayuno nocturno (anexo III).

**Tabla 14.** Ganancia de peso recomendada en la gestación según el IMC pregestacional<sup>145</sup>.

<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> )	<b>Ganancia de peso en toda la gestación</b> (kg)	<b>Ganancia de peso en 2º y 3º trimestre</b> (kg/semana)*
<b>&lt; 18,5</b>	12,5-18	0,51
<b>18,5-24,9</b>	11,5-16	0,42
<b>25-29,9</b>	7-11,5	0,28
<b>≥ 30</b>	5-9	0,22

\* Los cálculos suponen una ganancia de peso de 0,5 a 2 kg en el 1er trimestre.

Se recomendó realizar **ejercicio** aeróbico de intensidad leve-moderada de forma regular adaptado a la capacidad física de la gestante, siempre que no existiese contraindicación obstétrica. En general, se recomendaron sesiones de 30-60 minutos de duración al menos 5 días a la semana.

Las pacientes se realizaron **autocontroles de glucemia capilar** en ayunas por las mañanas y 1 hora después de desayuno, comida y cena, y los anotaron en una hoja de registro (anexo IV).

La glucemia capilar se realizó con el medidor de glucosa en sangre Contour®XT.

A todas las pacientes se les solicitó una analítica con glucemia basal, HbA1c, insulina, péptido C, HOMA-IR, función renal, perfil hepático, perfil lipídico, función tiroidea, hemograma y vitamina D.

El **seguimiento** de las pacientes se programó según el protocolo establecido en la Unidad de Diabetes y Gestación para la DMG con revisiones conjuntas por Endocrinología y Obstetricia cada 4-6 semanas a partir del diagnóstico de DMG y hasta la semana 38. A partir de la semana 38 las revisiones fueron semanales hasta la finalización del parto.

Se realizó un control más frecuente si mal control metabólico, enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE), retraso del crecimiento intrauterino (CIR)...

Se indicó a las pacientes acudir de forma imprevista a la consulta si se superaban los objetivos de control glucémico en más de tres ocasiones en una misma semana.

En aquellas pacientes en las que la dieta y el ejercicio no consiguieron los objetivos de control glucémicos establecidos para cada grupo en más de tres ocasiones en la misma semana se inició **tratamiento con insulina**.

Para el control de la glucemia en ayunas se pautó insulina detemir por la noche a dosis de 0,1 UI/kg/día y se instruyó a las pacientes para su autoajuste hasta conseguir los objetivos de glucemia en ayunas.

Para el control de la glucemia postprandial se pautó insulina aspart en la comida correspondiente. Se inició tratamiento con 2 UI y se instruyó a las pacientes para su autoajuste hasta conseguir los objetivos de glucemia postprandial.

La **finalización de la gestación** se programó según los criterios de la Unidad establecidos por el Servicio de Obstetricia y Ginecología:

- Si DMG tratada con dieta y ejercicio: inducción de parto en la semana 41.
- Si DMG tratada con insulina:
  - Si buen control metabólico: inducción del parto durante la semana 38.
  - Si mal control metabólico o complicaciones materno-fetales: inducción en la semana 37 o antes si precisa.
- \* Si finalización de la gestación antes de la semana 34: tratamiento con corticoides para maduración pulmonar.
- \* Si PFE > 4500 g o > 4000 g con antecedentes de distocia de hombros: cesárea programada.

Durante el **parto**, a las pacientes tratadas con insulina en la gestación se les realizó control horario de glucemia capilar y se les trató con perfusión intravenosa de insulina si glucemia capilar > 110 mg/dl.

## 6. RECOGIDA DE DATOS

### 6.1. DATOS MATERNOS

#### 6.1.1. HISTORIA CLÍNICA MATERNA

En el momento del reclutamiento se realizó la historia clínica, anamnesis y exploración física, a todas las pacientes que incluía los siguientes datos:

- **Anamnesis:**

- Edad cronológica, peso pregestacional y edad gestacional en el momento del reclutamiento.
- Origen geográfico, antecedentes obstétricos, factores de riesgo de DMG y otros factores que pueden interferir con el crecimiento fetal.

- **Exploración física:**

- Peso y talla.
- Con los datos de la anamnesis y la exploración física se calculó:
  - IMC pregestacional:  $\text{Peso pregestacional (kg)}/\text{Talla (m}^2\text{)}$ .
- Ganancia de peso gestacional.

En las visitas sucesivas la historia clínica recogía los siguientes datos:

- Edad gestacional.
- Peso y ganancia de peso gestacional.
- Valoración del control ecográfico: sólo en el grupo de criterios fetales.
- Valoración del control glucémico.
- Tratamiento.

- Hipoglucemias maternas, si tratamiento con insulina.
- Complicaciones de la gestación.

Las medidas antropométricas se realizaron con la estación de medición Seca®780.

La valoración del control glucémico se clasificó en: excelente si > 90% de los controles están dentro de los objetivos; aceptable si lo están entre 60-90%; e insuficiente si es < 60%.

La ganancia de peso gestacional y las dosis de insulina en las pacientes que la precisaron se recogieron de la última visita antes del parto.

Las hojas de registro de los autocontroles de glucemia capilar se recogieron en cada visita para realizar al final del estudio el análisis cruzado.

#### 6.1.2. DATOS ANALÍTICOS MATERNOS

Se recogieron los datos de las analíticas programadas del primer y segundo trimestre de la gestación, test de O'Sullivan y TTOG 100g solicitados desde Atención Primaria y de la analítica solicitada tras el reclutamiento de las pacientes en la Unidad de Diabetes y Gestación.

- **Bioquímica**

- Glucosa (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Bilirrubina total (mg/dl)
- Ácido úrico (mg/dl)
- GOT (U/l)
- GPT (U/l)
- TSH ( $\mu$ UI/ml)

- **Hemograma**
  - Hemoglobina (g/dl)
  - Hematíes ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )
  - Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )
- **Cribado gestacional** (analítica primer trimestre)
  - PAPP (IU/l) (mm)
  - $\beta\text{HCG}$  (IU/l) (mm)
- **Cribado de DMG**
  - O'Sullivan (mg/dl)
  - TTOG 100g
    - Glucemia basal (mg/dl)
    - Glucemia a la hora (mg/dl)
    - Glucemia a las dos horas (mg/dl)
    - Glucemia a las tres horas (mg/dl)
- **Datos específicos**
  - Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%)
  - Insulina basal ( $\mu\text{UI/ml}$ )
  - Péptido C (ng/ml)
  - HOMA-IR

\* El índice de HOMA de resistencia a la insulina se calculó a partir de los valores de insulina y glucemia basales mediante la fórmula<sup>171</sup>:

$$\text{HOMA} = \text{Insulina} \times (\text{glucosa} \times 0,0555) / 22,5$$

## 6.2. COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

Los datos sobre las complicaciones de la gestación se obtuvieron de los Informes Clínicos de Prenatal y de los Informes Clínicos de Urgencias registrados en la estación clínica Selene (historias clínicas informatizadas).

Las complicaciones de la gestación registradas en nuestro estudio fueron:

- Hipertensión gestacional
- Preeclampsia
- Colestasis hepática
- Amenaza de parto prematuro
- Parto prematuro
- Rotura prematura de membranas

### 6.3. DATOS ECOGRÁFICOS

Se recogieron los datos ecográficos de la ecografía del segundo trimestre de la gestación y de los controles ecográficos establecidos en el protocolo de la DMG:

- Semana 18-21 (2º trimestre)
- Semana 24-28
- Semana 32-34
- Semana 37-39

En el estudio se recogieron los parámetros de biometría fetal en percentiles, circunferencia abdominal (CA) y peso fetal estimado (PFE), excepto el PFE de la semana 20 que se recogió en gramos. La valoración del líquido amniótico (LA), del doppler útero-placentario (DUP) y del doppler fetal-umbilical (DFU) se recogió de forma cualitativa como normal o alterado.

Los controles ecográficos se realizaron con el ecógrafo GE Voluson® S8.

Los percentiles de la CA se obtuvieron aplicando las tablas de Snijders y Nicolaidis<sup>172</sup>.

El cálculo del PFE se realizó según la fórmula de Hadlock<sup>173</sup> con las mediciones de la circunferencia abdominal (CA), la circunferencia de la cabeza (CC), el diámetro biparietal (DBP) y la longitud del fémur (LF).

La valoración de los datos doppler se realizó aplicando las referencias de Gómez et al<sup>174</sup> para el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, y las referencias de Schaffer y Staudach<sup>175</sup> para el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical y el índice de resistencia de las arterias uterina y umbilical.

#### 6.4. DATOS DEL PARTO

Los datos del parto se obtuvieron de los Informes de Parto y de los Informes Clínicos de Alta de Puérperas registrados en la estación clínica Selene.

Los datos recogidos fueron:

- Edad gestacional al parto
- Inicio de parto
- Fin de parto
- Episiotomía
- Motivo de cesárea electiva
- Motivo de cesárea urgente
- Complicaciones del parto:
  - o Distocia de hombros
  - o Desgarro perineal
  - o Hemorragia postparto
  - o Mortalidad materna

## 6.5. DATOS DEL RECIÉN NACIDO

La edad gestacional al parto, el sexo, los datos antropométricos y el test de Apgar al minuto y a los cinco minutos del recién nacido se obtuvieron del Informe de Parto y del Informe Clínico de Asistencia al Recién Nacido. Los datos antropométricos registrados en el estudio fueron: peso en gramos y en percentiles, longitud y perímetro cefálico en percentiles. El IMC se calculó con el peso (kg) y la longitud (m).

Los percentiles de las medidas antropométricas se obtuvieron a través de la página web [PEDiatria.com](http://PEDiatria.com) (EndocrinoPED-Antropometría)<sup>176</sup> utilizando los datos de los Estudios Españoles de Crecimiento 2010 de Carrascosa<sup>177</sup>.

Los datos sobre las complicaciones del recién nacido se obtuvieron del Informe de Parto, del Informe Clínico de Alta de Neonatología, del Informe Clínico de UCI-Neonatal y de las notas de evolución del ingreso hospitalario registrados en la estación clínica de Selene.

Las complicaciones del recién nacido registradas en nuestro estudio fueron:

- Riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF)
- Fractura de clavícula
- Lesión del plexo braquial
- Distrés respiratorio
- Hipoglucemia neonatal
- Hipoglucemia neonatal tratada con glucosa intravenosa
- Hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia
- Ingreso en UCI-Neonatal:
  - o Pérdida de bienestar fetal (PBF)
  - o Distrés respiratorio
  - o Hipoglucemia

- Hipocalcemia
- Sepsis
- Mortalidad neonatal.

En nuestro hospital al recién nacido de madre con diabetes se le realizan controles de glucemia capilar al nacimiento y cada 2 horas durante las primeras 6 horas de vida y posteriormente cada 6 hasta las 24 horas. Si glucemia < 25 mg/dl en las primeras 4 horas o glucemia < 35 mg/dl en las 20 horas siguientes se avisa al pediatra de guardia.

#### 6.6. DATOS DE LA REVALUACIÓN POSTPARTO

Se solicitó a las pacientes la analítica para la valoración del metabolismo de los hidrato de carbono a los 3 meses del parto y 2 semanas después la visita médica.

En la visita de la reevaluación postparto la historia clínica recogió:

- Peso y diferencia de peso pre y postgestacional.
- Cálculo de IMC postgestacional.
- Lactancia materna y su duración.

En la analítica de la reevaluación postparto se determinó:

- **Bioquímica**

- Glucosa (mg/dl)
- Creatinina (mg/dl)
- Ácido úrico (mg/dl)
- GOT (U/l)
- GPT (U/l)
- Colesterol total (mg/dl)
- HDL-C (mg/dl)
- LDL-C (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dl)
- TSH ( $\mu$ UI/ml)

- **Hemograma**
  - Hemoglobina (g/dl)
  - Hematíes ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )
  - Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )
- **TTOG 75g 2h (mg/dl)**
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c) (%)**

Con los datos del IMC de la reevaluación postparto se estableció un diagnóstico en cuanto al peso según los criterios de la OMS<sup>178</sup> (tabla 15) y con los datos analíticos se establecieron diagnósticos del metabolismo de los hidratos de carbono según los criterios de la ADA<sup>15</sup> (tabla 16) y del metabolismo de los lípidos según la Sociedad Española de Arterioesclerosis<sup>179</sup> (tabla 17).

**Tabla 15.** Diagnóstico del peso según el IMC<sup>174</sup>

<b>PESO</b>	<b>IMC</b>
NORMAL	18,5-24,9
SOBREPESO	25-29,9
OBESIDAD	$\geq 30$
◦ GRADO I	30-34,9
◦ GRADO II	35-39,9
◦ GRADO III	$\geq 40$

**Tabla 16.** Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes<sup>15</sup>

	<b>DIABETES</b>	<b>PREDIABETES</b>
<b>Glucosa en ayunas</b>	$\geq 126$ mg/dl	100-125 mg/dl*
<b>Glucosa 2 horas tras TTOG 75g</b>	$\geq 200$ mg/dl	140-200 mg/dl**

\*GBA: Glucemia basal alterada. \*\*ITG: Intolerancia a la glucosa.

**Tabla 17.** Criterios diagnósticos de dislipemia<sup>175</sup>

<b>DISLIPEMIA</b>	<b>LÍPIDOS</b>
HIPERTRIGLICERIDEMIA	Triglicéridos $> 150$ mg/dl
HIPERCOLESTEROLEMIA	LDL $> 130$ mg/dl y/o HDL $< 45$ mg/dl
DISLIPEMIA MIXTA	Triglicéridos $> 150$ mg/dl + LDL $> 130$ mg/dl y/o HDL $< 45$ mg/dl

## **7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para el cálculo del tamaño de la muestra se tuvo en cuenta que la varianza en el peso del recién nacido de las madres con DMG es de 1,8 kg. Para detectar una diferencia de 700 g entre los dos grupos a estudio con una significación estadística de 0,05 y una potencia de 0,8 serían necesarios 82 pacientes por grupo. Asumiendo un 15% de pérdidas el número aumentaría a 96 pacientes por grupo. Acordamos reclutar 110 pacientes por grupo. Finalmente se reclutaron 130 pacientes por grupo.

Las variables cuantitativas se expresaron como medias y desviaciones típicas. Las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

El análisis de las variables cuantitativas se realizó con el test t-Student y el de las variables cualitativas con el test  $\chi$ -cuadrado.

Los resultados se consideraron significativos para un nivel  $P < 0,05$ .

El análisis estadístico se realizó con el SPSS versión 20.0 (Statistical Package for Social Science).

## **IV. RESULTADOS**



Se aleatorizaron un total de 260 gestantes, 130 en cada grupo del estudio. Se excluyeron del análisis de datos las gestantes que no realizaron el parto en nuestro hospital, un total de 14 gestantes, 5 en el grupo de criterios maternos y 9 en el de criterios fetales. Por tanto, un total de 246 gestantes, 125 en el grupo de criterios maternos y 121 en el grupo de criterios fetales se consideraron para el análisis de datos.

## 1. DATOS MATERNOS

### 1.1. EDAD Y ANTROPOMETRÍA MATERNAS

En la tabla 18 se describen las características antropométricas de las mujeres antes de la gestación junto con la edad cronológica y la edad gestacional en el momento del reclutamiento. No existen diferencias significativas ( $p < 0,05$ ) para ninguna de estas variables entre los dos grupos a estudio: criterios maternos y criterios fetales.

**Tabla 18.** Edad y antropometría maternas

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Edad</b>	34,06 ± 4,738	33,47 ± 4,729	0,327
<b>Peso pregestacional (kg)</b>	70,58 ± 15,327	68,84 ± 16,972	0,399
<b>Talla (m)</b>	1,615 ± 0,061	1,618 ± 0,049	0,627
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,064 ± 5,595	26,286 ± 5,990	0,294
<b>SG reclutamiento</b>	29,26 ± 2,890	29,31 ± 2,742	0,872

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 1.2. ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES MATERNOS

Los antecedentes personales y familiares de las mujeres se describen en la tabla 19. En los antecedentes se recoge origen geográfico, antecedentes obstétricos, factores de riesgo de DMG y otros factores que pueden interferir con el crecimiento fetal. No existen diferencias significativas para ninguna de estas variables entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 19.** Antecedentes personales y familiares maternos

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>Origen</b>					
○ Europa	102	81,6	97	80,2	0,991
○ África del Norte	11	8,8	12	9,9	
○ América Latina	10	8,0	10	8,3	
○ Asia	2	1,6	2	1,7	
<b>Gestaciones</b>					
○ Primigesta	47	37,6	38	31,4	0,307
○ Multigesta	78	62,4	83	68,6	
<b>Abortos</b>					
○ NO	85	68,0	70	57,9	0,099
○ SI	40	32,0	51	42,1	
<b>Partos vaginales</b>					
○ Nulípara	73	58,4	69	57,0	0,827
○ Multipara	52	41,6	52	43,0	
<b>Cesárea previa</b>					
○ NO	110	88,0	109	90,1	0,601
○ SI	15	12,0	12	9,9	
<b>Concepción espontánea</b>					
○ NO	10	8,0	6	5,0	0,334
○ SI	115	92,0	115	95,0	
<b>Estimulación ovulación</b>					
○ NO	115	92,0	114	94,2	0,494
○ SI	10	8,0	7	5,8	
<b>Hiperémesis gravídica</b>					
○ NO	114	91,2	111	91,7	0,881
○ SI	11	8,8	10	8,3	
<b>Amenaza de aborto</b>					
○ NO	118	94,4	115	95,0	0,822
○ SI	7	5,6	6	5,0	
<b>SOP</b>					
○ NO	116	92,8	116	95,9	0,299
○ SI	9	7,2	5	4,1	
<b>DMG previa</b>					
○ NO	111	88,8	97	80,2	0,061
○ SI	14	11,2	24	19,8	
<b>Fetos macrosomas</b>					
○ NO	122	97,6	116	95,9	0,444
○ SI	3	2,4	5	4,1	
<b>HTA gestacional previa</b>					
○ NO	122	97,6	117	96,7	0,669
○ SI	3	2,4	4	3,3	
<b>HTA pregestacional</b>					
○ NO	124	99,2	121	100,0	0,324
○ SI	1	0,8	0	0	

(continúa)

**Tabla 19.** Antecedentes personales y familiares maternos (continuación)

<b>Hábito tabáquico</b>					
○ <b>NO</b>	117	93,6	106	87,6	0,106
○ <b>SI</b>	8	6,4	15	12,4	
<b>Patología tiroidea</b>					
○ <b>NO</b>	80	64,0	82	67,8	0,533
○ <b>SI</b>	45	36,0	39	32,2	
<b>Dislipemia</b>					
○ <b>NO</b>	121	96,8	118	97,5	0,734
○ <b>SI</b>	4	3,2	3	2,5	
<b>AF 1<sup>er</sup> grado DM tipo 2</b>					
○ <b>NO</b>	71	56,8	76	62,8	0,337
○ <b>SI</b>	54	43,2	45	37,2	
<b>AF 1<sup>er</sup> grado HTA</b>					
○ <b>NO</b>	100	80,0	103	85,1	0,290
○ <b>SI</b>	25	20,0	18	14,9	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

Aunque no se alcanza significación estadística, en el grupo de criterios fetales el antecedente de DMG previa es del 19,8% mientras que en el grupo de criterios maternos es del 11,2% ( $p 0,061$ ) (tabla 19).

### 1.3. DATOS ANALÍTICOS MATERNOS

#### 1.3.1. ANALÍTICA DEL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Los resultados de la analítica del primer trimestre, que se realiza a todas las gestantes entre las 9-11 semanas de gestación, se describen en la tabla 20. No existen diferencias significativas para ninguna de estas variables entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 20.** Analítica del 1<sup>er</sup> trimestre

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Glucosa</b> (mg/dl)	82,03 ± 9,476	80,47 ± 9,167	0,201
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	0,510 ± 0,085	0,499 ± 0,076	0,308
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dl)	0,455 ± 0,226	0,462 ± 0,273	0,842
<b>Ácido úrico</b> (mg/dl)	3,499 ± 2,475	3,546 ± 3,083	0,898
<b>GOT</b> (U/l)	16,80 ± 4,496	16,34 ± 4,775	0,553
<b>GPT</b> (U/l)	16,82 ± 8,705	16,61 ± 7,944	0,848
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	13,037 ± 0,972	12,972 ± 0,856	0,582
<b>Hematíes</b> (x10 <sup>6</sup> /μl)	4,467 ± 0,339	4,417 ± 0,341	0,261
<b>Leucocitos</b> (x10 <sup>3</sup> /μl)	9,451 ± 2,433	9,184 ± 2,082	0,365
<b>TSH</b> (μUI/ml)	2,541 ± 3,292	2,368 ± 2,199	0,633
<b>PAPPA</b> (IU/l)	1,727 ± 2,460	1,803 ± 3,101	0,833
<b>PAPPA</b> (mm)	1,057 ± 0,541	1,076 ± 0,577	0,794
<b>βHCG</b> (IU/l)	58,536 ± 38,036	61,373 ± 49,622	0,614
<b>βHCG</b> (mm)	1,251 ± 0,762	1,163 ± 0,825	0,432

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas p<0,05.

### 1.3.2. ANALÍTICA DEL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Los resultados de la analítica del segundo trimestre, que se realiza a todas las gestantes entre las 24-28 semanas de gestación, se describen en la tabla 21. No existen diferencias significativas para ninguna de estas variables entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 21.** Analítica del 2<sup>o</sup> trimestre

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Glucosa</b> (mg/dl)	82,32 ± 9,611	83,01 ± 9,800	0,579
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	0,460 ± 0,080	0,452 ± 0,075	0,457
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dl)	0,324 ± 0,160	0,307 ± 0,158	0,422
<b>Ácido úrico</b> (mg/dl)	3,538 ± 2,407	3,307 ± 0,623	0,321
<b>GOT</b> (U/l)	16,81 ± 6,047	15,77 ± 4,812	0,233
<b>GPT</b> (U/l)	16,23 ± 9,359	15,23 ± 8,884	0,395
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	11,612 ± 0,858	11,605 ± 0,925	0,951
<b>Hematíes</b> (x10 <sup>6</sup> /μl)	3,92 ± 0,325	4,417 ± 0,358	0,447
<b>Leucocitos</b> (x10 <sup>3</sup> /μl)	10,634 ± 2,774	10,405 ± 2,389	0,489

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas p<0,05.

### 1.3.3. O'SULLIVAN Y TOLERNACIA ORAL A 100 G DE GLUCOSA.

Los resultados del test de O'Sullivan y del TTOG 100 g se muestran en la tabla 22. No existen diferencias significativas para ninguno de estos valores entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 22.** O'Sullivan y TTOG 100 g

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>O'SULLIVAN</b>	168,23 ± 17,028	169,80 ± 20,420	0,514
<b>TTOG 100g Basal</b>	83,12 ± 10,098	83,13 ± 10,067	0,992
<b>TTOG 100g 1 hora</b>	191,88 ± 24,706	196,08 ± 25,246	0,188
<b>TTOG 100g 2 horas</b>	183,89 ± 19,056	186,17 ± 20,939	0,373
<b>TTOG 100g 3 horas</b>	149,02 ± 31,012	147,09 ± 27,821	0,608

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 1.3.4. ANALÍTICA DEL ESTUDIO

En la tabla 23 se muestran los resultados de la analítica que se solicitó a todas las gestantes del estudio tras su reclutamiento. En esta analítica aparte de determinar parámetros bioquímicos y del hemograma similares a los de las analítica programadas del embarazo, se determinaron parámetros relacionados con el metabolismo de los hidratos de carbono: hemoglobina glicosilada (HbA1c), insulina y péptido C basales, índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR) y vitamina D. No existen diferencias significativas para ninguno de estos parámetros entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 23.** Analítica del estudio

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Glucosa</b> (mg/dl)	76,14 ± 9,527	77,49 ± 10,604	0,295
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	0,479 ± 0,092	0,477 ± 0,083	0,834
<b>Bilirrubina total</b> (mg/dl)	0,425 ± 0,436	0,363 ± 0,192	0,163
<b>Ácido úrico</b> (mg/dl)	3,758 ± 1,017	3,673 ± 0,897	0,666
<b>GOT</b> (U/l)	20,08 ± 12,728	18,34 ± 7,142	0,197
<b>GPT</b> (U/l)	18,02 ± 20,101	17,421 ± 15,484	0,794
<b>Colesterol total</b> (mg/dl)	244,83 ± 62,244	245,64 ± 46,483	0,909
<b>Triglicéridos</b> (mg/dl)	230,47 ± 103,475	214,78 ± 75,647	0,182
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	11,879 ± 0,864	11,929 ± 0,997	0,675
<b>Hematíes</b> (x10 <sup>6</sup> /μl)	4,026 ± 0,347	4,043 ± 0,382	0,717
<b>Leucocitos</b> (x10 <sup>3</sup> /μl)	9,981 ± 2,482	10,131 ± 2,517	0,638
<b>TSH</b> (μUI/ml)	2,072 ± 1,057	2,074 ± 1,097	0,989
<b>HbA1c</b> (%)	5,179 ± 0,381	5,158 ± 0,431	0,688
<b>Insulina basal</b> (μUI/ml)	16,097 ± 9,718	17,358 ± 18,586	0,517
<b>Péptido C basal</b> (μUI/ml)	2,082 ± 1,003	2,246 ± 1,163	0,253
<b>HOMA-IR</b>	3,628 ± 6,533	3,518 ± 4,924	0,884
<b>Vitamina D</b> ((μg/l)	17,259 ± 8,593	17,444 ± 9,364	0,877

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas p<0,05.

#### 1.4. DATOS DE CONTROL DEL SEGUIMIENTO MATERNO

Los datos de control del seguimiento materno se muestran en las tablas 24 y 25. En la tabla 24 se describen aquellos datos que se expresan como variables cualitativas: control glucémico, tratamiento con insulina e hipoglucemias maternas. Los datos de control materno que se expresan como variables continuas se describen en la tabla 25: aumento de peso gestacional, semana de la gestación en la que se inicia tratamiento con insulina y dosis de insulina basal y prandial. Existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos del estudio para el control glucémico y para el tratamiento con insulina.

**Tabla 24.** Datos de control del seguimiento materno (variables cualitativas)

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)		<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>Control glucémico</b>					<b>0,000</b>
○ Excelente	62	49,6	90	74,4	
○ Aceptable	48	38,4	16	13,2	
○ Insuficiente	15	12,0	15	12,4	
<b>Tratamiento con insulina</b>					<b>0,018</b>
○ NO	95	76,0	106	87,6	
○ SI	30	24,0	15	12,4	
<b>Hipoglucemias maternas</b>					0,772
○ NO	120	96,0	117	96,7	
○ SI	5	4,0	4	3,3	
<b>Hipoglucemias severas</b>					—
○ NO	125	100	121	100	
○ SI	0	0	0	0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

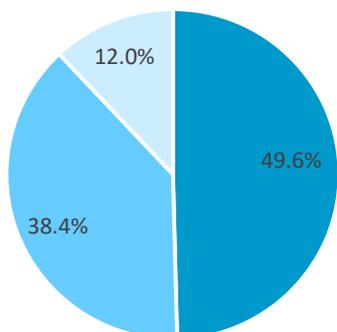
**Tabla 25.** Datos de control del seguimiento materno (variables cuantitativas continuas)

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Aumento peso (kg)</b>	9,070 ± 5,313	9,9512 ± 4,804	0,174
<b>SG inicio insulina</b>	30,0 ± 3,266	31,25 ± 3,317	0,223
<b>Insulina basal (UI)</b>	10,74 ± 10,411	13,38 ± 16,982	0,513
<b>Insulina desayuno (UI)</b>	5,29 ± 6,891	4,56 ± 8,602	0,754
<b>Insulina comida (UI)</b>	2,84 ± 4,705	1,69 ± 1,580	0,224
<b>Insulina cena (UI)</b>	2,55 ± 4,170	1,44 ± 1,788	0,209

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

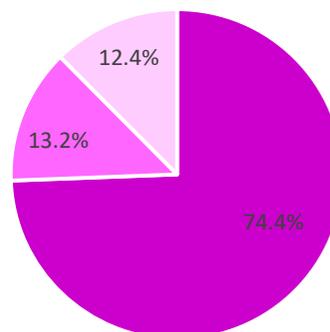
El control glucémico es mejor en el grupo de criterios fetales. El control glucémico excelente se consigue en casi el 75% de las gestantes en el grupo de criterios fetales, mientras que no llega al 50% en el grupo de criterios maternos. Sin embargo, el control glucémico insuficiente es similar en ambos grupos, alrededor del 12% ( $p = 0,000$ ) (tabla 24) (figura 12).

CRITERIOS MATERNOS



■ Excelente ■ Aceptable ■ Insuficiente

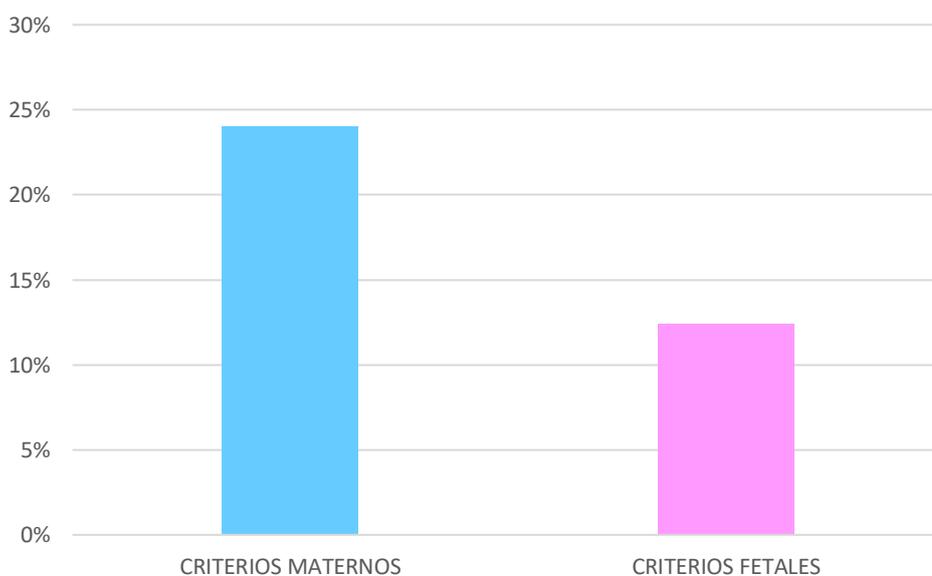
CRITERIOS FETALES



■ Excelente ■ Aceptable ■ Insuficiente

**Figura 12.** Control glucémico (p 0,000).

El tratamiento con insulina es más frecuente en el grupo de criterios maternos donde casi el 25% de las gestantes lo precisan, mientras que en el grupo de criterios fetales sólo es necesario en el 13% (p 0,018) (tabla 24) (figura 13).



**Figura 13.** Tratamiento con insulina (p 0,018).

## 2. COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

Los datos sobre las complicaciones de la gestación se recogen en la tabla 26. No existen diferencias en las complicaciones de la gestación entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 26.** Complicaciones de la gestación

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>Complicaciones de la gestación</b>					
○ NO	88	70,4	82	67,8	0,655
○ SI	37	29,6	39	32,2	
<b>HTA gestacional</b>					
○ NO	123	98,4	118	97,5	0,625
○ SI	2	1,6	3	2,5	
<b>Preeclampsia</b>					
○ NO	120	96,0	118	97,5	0,501
○ SI	5	4,0	3	2,5	
<b>Colestasis hepática</b>					
○ NO	122	97,6	120	99,2	0,329
○ SI	3	2,4	1	0,8	
<b>Amenaza de parto prematuro</b>					
○ NO	115	92,0	118	97,5	0,053
○ SI	10	8,0	3	2,5	
<b>Parto prematuro</b>					
○ NO	114	91,2	115	95,0	0,235
○ SI	11	8,8	6	5,0	
<b>Rotura prematura de membranas</b>					
○ NO	102	81,6	91	75,2	0,223
○ SI	23	18,4	30	24,8	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

Aunque se queda al límite de la significación estadística, la amenaza de parto prematuro es más frecuente en el grupo de criterios maternos, en el que supone un 8% frente al 2,5% en el grupo de criterios fetales ( $p 0,051$ ) (tabla 26).

### 3. DATOS ECOGRÁFICOS

Los datos ecográficos se describen en las tablas 27-31. Los datos antropométricos fetales se han recogido en percentiles, excepto el peso fetal estimado (PFE) en la semana 20 que se ha recogido en gramos: circunferencia abdominal (CA) (tabla 27) y peso fetal estimado (PFE) (tabla 28). La valoración del líquido amniótico (LA) (tabla 29) y los datos del doppler útero-placentario (tabla 30) y fetal-umbilical (tabla 31) se han recogido como normal o alterado. No existen diferencias significativas para ningún dato ecográfico entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 27.** Circunferencia Abdominal (p)

CA p	CRITERIOS MATERNOS	CRITERIOS FETALES	P
<b>20 SG</b>	69,24 ± 19,136	65,78 ± 21,3954	0,184
<b>26-30 SG</b>	55,62 ± 19,166	51,25 ± 22,388	0,183
<b>32-34 SG</b>	46,82 ± 24,075	44,12 ± 22,013	0,367
<b>37-39 SG</b>	47,52 ± 22,695	46,19 ± 22,085	0,696

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 28.** Peso Fetal Estimado

PFE	CRITERIOS MATERNOS	CRITERIOS FETALES	P
<b>20 SG g</b>	366,32 ± 35,649	365,79 ± 40,303	0,914
<b>26-30 SG p</b>	43,54 ± 21,950	41,68 ± 25,446	0,618
<b>32-34 SG p</b>	44,63 ± 25,770	43,32 ± 24,367	0,686
<b>37-39 SG p</b>	43,44 ± 23,273	45,11 ± 24,291	0,645

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 29.** Líquido Amniótico

LA	CRITERIOS MATERNOS		CRITERIOS FETALES		P
	n	%	n	%	
<b>20 SG</b>					—
○ <b>NORMAL</b>	125	100	121	100	
○ <b>ALTERADO</b>	0	0	0	0	
<b>26-30 SG</b>					0,768
○ <b>NORMAL</b>	87	95,6	82	96,5	
○ <b>ALTERADO</b>	4	4,4	3	3,5	

(continúa)

**Tabla 29.** Líquido Amniótico (continuación)

<b>32-34 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	121	96,8	112	92,5	0,137
○ <b>ALTERADO</b>	4	3,2	9	7,5	
<b>37-39 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	80	89,9	82	96,5	0,086
○ <b>ALTERADO</b>	9	10,1	3	3,5	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .**Tabla 30.** Doppler Útero-Placentario

<b>DOPPLER ÚTERO-PLACENTARIO</b>	<b>CRITERIOS MATERNOS</b>		<b>CRITERIOS FETALES</b>		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>20 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	123	99,0	118	97,5	0,625
○ <b>ALTERADO</b>	2	1,0	3	2,5	
<b>26-30 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	89	97,8	84	98,8	0,600
○ <b>ALTERADO</b>	2	2,2	1	1,2	
<b>32-34 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	122	97,6	120	99,1	0,329
○ <b>ALTERADO</b>	3	2,4	1	0,9	
<b>37-39 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	88	98,8	85	100	0,327
○ <b>ALTERADO</b>	1	1,2	0	0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .**Tabla 31.** Doppler Fetal-Umbilical

<b>DOPPLER FETAL- UMBILICAL</b>	<b>CRITERIOS MATERNOS</b>		<b>CRITERIOS FETALES</b>		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>20 SG</b>					
○ <b>NORAL</b>	124	99,2	121	100	0,324
○ <b>ALTERADO</b>	1	0,8	0	0	
<b>26-30 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	91	100	85	100	—
○ <b>ALTERADO</b>	0	0	0	0	
<b>32-34 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	125	100	121	100	—
○ <b>ALTERADO</b>	0	0	0	0	
<b>37-39 SG</b>					
○ <b>NORMAL</b>	89	100	85	100	—
○ <b>ALTERADO</b>	0	0	0	0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

#### 4. DATOS DEL PARTO

Los datos del parto se recogen en las tablas 32-34. La edad gestacional al parto en la tabla 32. Las características del parto en la tabla 33. Las complicaciones en la tabla 34. No existen diferencias significativas para ningún dato del parto entre los dos grupos.

**Tabla 32.** Edad gestacional al parto (semanas)

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Edad gestacional al parto</b>	38,69 ± 1,729	38,76 ± 1,618	0,735

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 33.** Características del parto

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)		<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>Inicio de parto</b>					
○ Espontáneo	55	44,0	53	43,8	0,348
○ Inducido	59	47,2	62	51,2	
○ Cesárea electiva	10	8,0	6	5,0	
○ Cesárea urgente	1	0,8	0	0,0	
<b>Fin de parto</b>					
○ Vaginal	61	48,8	70	57,9	0,556
○ Instrumentado	19	15,2	15	12,4	
○ Cesárea electiva	11	8,8	8	6,6	
○ Cesárea urgente	34	27,2	28	23,1	
<b>Episiotomía</b>					
○ NO	94	75,2	86	71,1	0,465
○ SI	31	24,78	35	28,9	
<b>Motivo cesárea electiva</b>					
○ Cesáreas previas	2	18,2	1	12,5	0,459
○ Nalgas	2	18,2	4	50,0	
○ Macrosoma	1	9,1	0	0,0	
○ Otros	6	54,5	3	37,5	
<b>Motivo cesárea urgente</b>					
○ NPP	16	47,0	18	64,3	0,237
○ RPBF	9	26,5	8	28,6	
○ DPF	8	23,5	2	7,1	
○ Otros	1	3,0	0	0	
○ <b>NPP + RPBF + Otros</b>	26	76,5	26	92,9	0,080
○ <b>DPF</b>	8	23,5	2	7,1	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

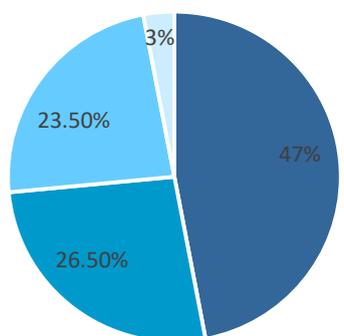
**Tabla 34.** Complicaciones del parto

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>Complicaciones parto</b>					
○ NO	88	70,4	88	72,7	0,686
○ SI	37	29,6	33	27,3	
<b>Distocia hombros</b>					
○ NO	123	98,4	121	100	0,162
○ SI	2	1,6	0	0	
<b>Desgarro perineal</b>					
○ NO	90	72,0	88	72,7	0,899
○ SI	35	28,0	33	27,3	
<b>Hemorragia postparto</b>					
○ NO	124	99,2	118	97,5	0,298
○ SI	1	0,8	3	2,5	
<b>Mortalidad materna</b>					
○ NO	125	100,0	121	100,0	—
○ SI	0	0,0	0	0,0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

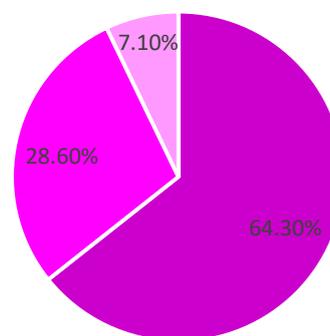
Aunque no se alcanza significación estadística, la cesárea urgente por desproporción pélvico-fetal (DPF) supone un 23,5% en el grupo de criterios maternos y un 7,1% en el de criterios fetales (tabla 33) (figura 14).

CRITERIOS MATERNOS



■ NPP ■ RPF ■ DPF ■ OTROS

CRITERIOS FETALES



■ NPP ■ RPF ■ DPF

**Figura 14.** Causas de cesárea urgente.

## 5. DATOS DEL RECIÉN NACIDO

Los datos antropométricos y la puntuación del test de Apgar del recién nacido (RN) se describen en la tabla 35. En la tabla 36 se describen los datos según el peso del RN agrupados por percentiles en PEG, AEG y GEG. En la tabla 37 el IMC de los RN GEG y PEG. Los datos del peso del RN para macrosomía fetal se describen en la tabla 38. El sexo y las complicaciones del RN se describen en la tabla 39. No existen diferencias significativas en el sexo, en los datos antropométricos ni en el test de Apgar de los RN entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 35.** Datos antropométricos y test Apgar del recién nacido

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)	<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)	<b>P</b>
<b>Edad gestacional</b> (semanas)	38,69 ± 1,729	38,76 ± 1,618	0,735
<b>Peso RN g</b>	3285,64 ± 496,904	3268,02 ± 467,698	0,775
<b>Peso RN p</b>	56,01 ± 27,220	54,51 ± 28,156	0,672
<b>Longitud RN p</b>	62,98 ± 26,623	64,15 ± 27,092	0,736
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	12,94 ± 1,362	12,78 ± 1,197	0,350
<b>Perímetro cefálico p</b>	46,71 ± 25,803	49,72 ± 27,520	0,382
<b>Test Apgar 1 minuto</b>	8,78 ± 1,052	8,79 ± 1,072	0,945
<b>Test Apgar 5 minutos</b>	9,82 ± 0,899	9,80 ± 1,030	0,856

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas p<0,05.

**Tabla 36.** Peso del RN agrupado por percentiles

	<b>CRITERIOS MATERNOS</b> (n=125)		<b>CRITERIOS FETALES</b> (n=121)		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>PEG</b> (p<10)	6	4,8	9	7,4	0,686
<b>AEG</b> (p10-90)	108	86,4	102	84,3	
<b>GEG</b> (p>90)	11	8,8	10	8,3	

Diferencias significativas p<0,05.

Aunque no se alcanza significación estadística la diferencia del IMC de los RN GEG es de casi un punto entre los dos grupo del estudio, menor en el grupo de criterios fetales (tabla 37).

**Tabla 37.** IMC en RN GEG y PEG

	CRITERIOS MATERNOS	CRITERIOS FETALES	P
<b>RN GEG</b>	14,97 ± 1,665	14,02 ± 0,703	0,122
<b>RN PEG</b>	10,65 ± 1,027	10,94 ± 0,624	0,505

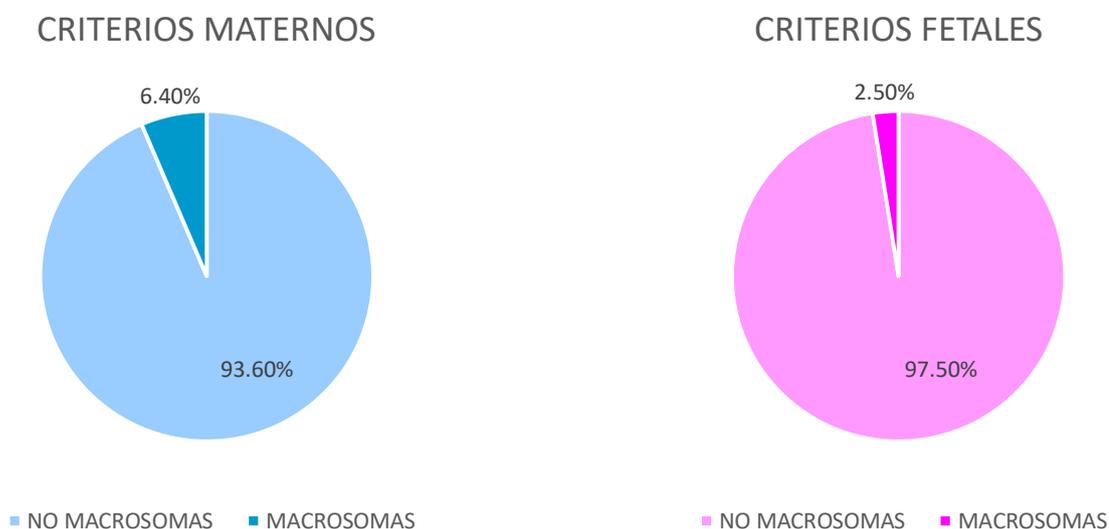
Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

No existen diferencias significativas, sin embargo, en el grupo de criterios maternos los recién nacidos macrosomas son el 6,4% y en el grupo de criterios fetales el 2,5% (tabla 38) (figura 15).

**Tabla 38.** Datos RN macrosomas

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>MACROSOMA (&gt;4000g)</b>	8	6,4	3	2,5	0,137
<b>NO MACROSOMA (<math>\leq 4000g</math>)</b>	117	93,6	118	97,5	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

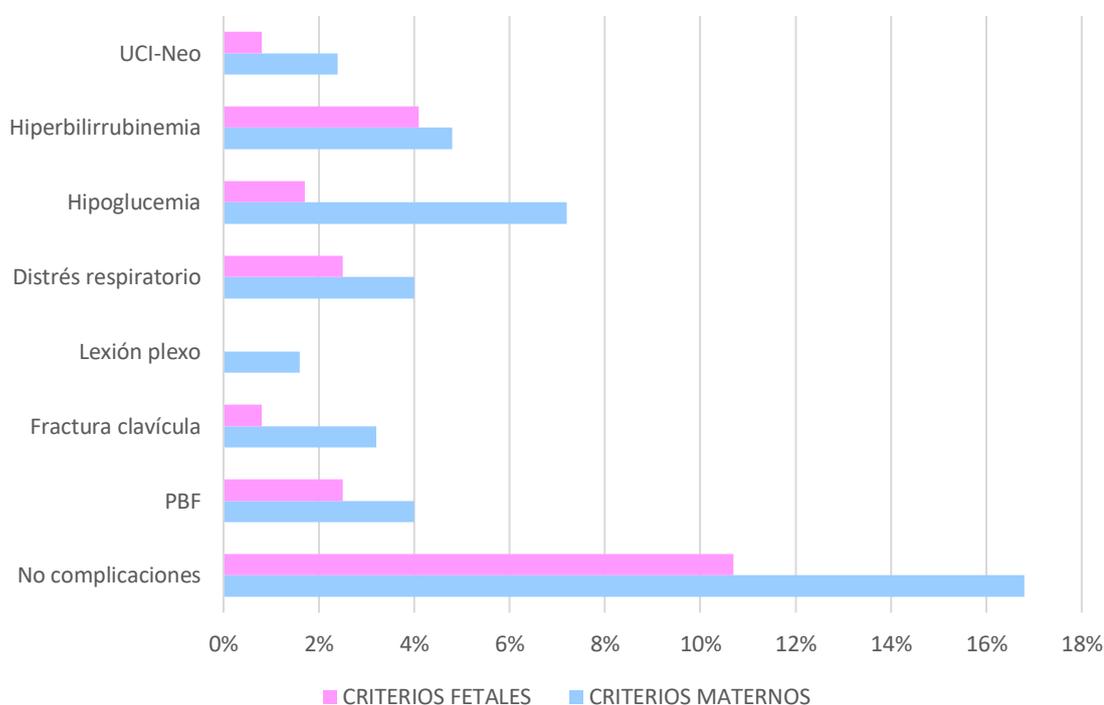
**Figura 15.** RN macrosomas

**Tabla 39.** Sexo y complicaciones de recién nacido

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>Sexo RN</b>					
○ <b>Mujer</b>	61	48,8	57	47,1	0,791
○ <b>Varón</b>	64	51,2	64	52,9	
<b>Complicaciones RN</b>					
○ <b>NO</b>	104	83,2	108	89,3	0,169
○ <b>SI</b>	21	16,8	13	10,7	
<b>PBF</b>					
○ <b>NO</b>	120	96,0	118	97,5	0,501
○ <b>SI</b>	5	4,0	3	2,5	
<b>Fractura clavícula</b>					
○ <b>NO</b>	121	96,8	120	99,2	0,187
○ <b>SI</b>	4	3,2	1	0,8	
<b>Lesión plexo</b>					
○ <b>NO</b>	123	98,4	121	100,0	0,162
○ <b>SI</b>	2	1,6	0	0,0	
<b>Distrés respiratorio</b>					
○ <b>NO</b>	120	96,0	118	97,5	0,501
○ <b>SI</b>	5	4,0	3	2,5	
<b>Hipoglucemia RN</b>					
○ <b>NO</b>	116	92,8	119	98,3	<b>0,035</b>
○ <b>SI</b>	9	7,2	2	1,7	
<b>Tratamiento glucosa iv</b>					
○ <b>NO</b>	124	99,2	120	99,2	0,982
○ <b>SI</b>	1	0,8	1	0,8	
<b>Hiperbilirrubinemia</b>					
○ <b>NO</b>	119	95,2	116	95,9	0,800
○ <b>SI</b>	6	4,8	5	4,1	
<b>Ingreso UCI-Neonatal</b>					
○ <b>NO</b>	122	97,6	120	99,2	0,325
○ <b>SI</b>	3	2,4	1	0,8	
<b>Motivo ingreso UCI</b>					
○ <b>PBF</b>	2	40,0	0	0,0	0,526
○ <b>Distrés respirat.</b>	2	40,0	1	50,0	
○ <b>Hipoglucemia</b>	1	20,0	1	50,0	
○ <b>Hipocalcemia</b>	0	0,0	0	0,0	—
○ <b>Sepsis</b>	0	0,0	0	0,0	
<b>Mortalidad neonatal</b>					
○ <b>NO</b>	125	100,0	121	100,0	—
○ <b>SI</b>	0	0,0	0	0,0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

En cuanto a las complicaciones del RN, sólo existen diferencias significativas entre los dos grupos del estudio en las hipoglucemias. En el grupo de criterios maternos las hipoglucemias del RN son más frecuentes y superan el 7%, mientras que en el grupo de criterios fetales no llegan al 2%. En el número de hipoglucemias que precisan tratamiento con glucosa intravenosa no hay diferencias entre ambos grupos, ni tampoco en el número total de complicaciones del RN (tabla 39) (figura 16).



**Figura 16.** Complicaciones del RN.

Aunque no existe significación estadística la fractura de clavícula es más frecuente en el grupo de criterios maternos en el que supone un 3,2% frente al 0,8% en el grupo de criterios fetales (tabla 39) (figura 16).

Las dos lesiones del plexo braquial ocurren en el grupo de criterios maternos (tabla 38) (figura 16), al igual que las dos distocias de hombros (tabla 34).

## 6. ANÁLISIS CRUZADO

En el análisis cruzado valoramos a cada gestante con los criterios del grupo contrario al que ha sido incluida en el estudio y determinamos si en ese supuesto hubiese precisado o no tratamiento con insulina. Así obtenemos cuatro conjuntos: gestantes que no llevarían tratamiento con insulina en ningún caso, ni por criterios maternos ni por criterios fetales; gestantes que sólo llevarían tratamiento con insulina por criterios maternos pero no por criterios fetales; gestantes que sólo llevarían tratamiento con insulina por criterios fetales pero no por criterios maternos; gestantes que llevarían tratamiento en ambos casos, por criterios maternos y por criterios fetales.

En estos conjuntos analizamos el peso del RN agrupado por percentiles, las hipoglucemias del RN, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatal y las cesáreas.

### 6.1. CONJUNTO A

Gestantes que no llevarían tratamiento con insulina ni por criterios maternos, ni por criterios fetales, es decir, con autocontroles de glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial < 95/140 mg/dl y CA p<75 (tabla 40).

**Tabla 40.** Gestantes que no se tratarían con insulina por ningún criterio

	<b>CONJUNTO A</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
	140	56,9
<b>Peso RN p</b>		
○ <b>PEG</b> (p<10)	12	8,6
○ <b>AEG</b> (p10-90)	126	90,0
○ <b>GEG</b> (p>90)	2	1,4
<b>Hipoglucemia RN</b>		
○ <b>NO</b>	135	96,4
○ <b>SI</b>	5	3,6
<b>UCI-Neonatal</b>		
○ <b>No</b>	139	99,3
○ <b>SI</b>	1	0,7
<b>Cesárea</b>		
○ <b>NO</b>	97	69,3
○ <b>SI</b>	43	30,7

## 6.2. CONJUNTO B

Gestantes que sólo llevarían tratamiento con insulina por criterios maternos, pero no por criterios fetales, es decir, con autocontroles de glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq 95/140$  mg/dl y  $<120/180$  mg/dl y CA  $p < 75$  (tabla 41). En este conjunto tendríamos dos subconjuntos:

- CONJUNTO B1: Gestantes del grupo de criterios maternos tratadas con insulina que no se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios fetales.
- CONJUNTO B2: Gestantes del grupo de criterios fetales no tratadas con insulina que se tratarían con insulina si les aplicasen criterios maternos.

**Tabla 41.** Gestantes que se tratarían con insulina sólo por criterios maternos

	CONJUNTO B1		CONJUNTO B2		P
	n	%	n	%	
	16	6,5	42	17,1	
<b>Peso RN p</b>					0,052
○ <b>PEG</b> ( $p < 10$ )	2	12,5	0	0,0	
○ <b>AEG</b> ( $p 10-90$ )	13	81,3	36	85,7	
○ <b>GEG</b> ( $p > 90$ )	1	6,3	6	14,3	
<b>Hipoglucemia RN</b>					0,120
○ <b>NO</b>	14	87,5	41	97,6	
○ <b>SI</b>	2	12,5	1	2,4	
<b>UCI-Neonatal</b>					0,534
○ <b>No</b>	16	100,0	41	97,6	
○ <b>SI</b>	0	0,0	1	2,4	
<b>Cesárea</b>					0,211
○ <b>NO</b>	10	62,5	33	78,6	
○ <b>SI</b>	6	37,5	9	21,4	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

No existen diferencias significativas para ninguna de las variables analizadas entre los dos subconjuntos B1 y B2.

Aunque no se alcanza significación estadística, los RN PEG suponen más de un 12% en el grupo de gestantes de criterios maternos tratadas con insulina que no la hubiesen llevado si se hubiesen aplicado criterios fetales (conjunto B1), mientras que no hay ninguno en el grupo de gestantes de criterios fetales no tratadas con insulina que la hubiesen llevado si se hubiesen aplicado criterios maternos (conjunto B2) (tabla 41).

## 6.3. CONJUNTO C

Gestantes que sólo llevarían insulina por criterios fetales, es decir, con autocontroles de glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq 120/180$  mg/dl y/o CA  $p \geq 75$  (tabla 42). En este conjunto tendríamos dos subconjuntos:

- CONJUNTO C1: Gestantes del grupo de criterios maternos no tratadas con insulina que se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios fetales.
- CONJUNTO C2: Gestantes del grupo de criterios fetales tratadas con insulina que no se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios maternos.

**Tabla 42.** Gestantes que se tratarían con insulina sólo por criterios fetales

	CONJUNTO C1		CONJUNTO C2		P
	n	%	n	%	
	20	8,1	5	2,0	
<b>Peso RN p</b>					0,119
○ <b>PEG</b> (p<10)	0	0,0	0	0,0	
○ <b>AEG</b> (p10-90)	13	65,0	5	100,0	
○ <b>GEG</b> (p>90)	7	35,0	0	0,0	
<b>Hipoglucemia RN</b>					0,461
○ <b>NO</b>	18	90,0	5	100,0	
○ <b>SI</b>	2	10,0	0	0,0	
<b>UCI-Neonatal</b>					0,610
○ <b>No</b>	19	95,0	5	100,0	
○ <b>SI</b>	1	5,0	0	0,0	
<b>Cesárea</b>					0,226
○ <b>NO</b>	10	50,0	4	80,0	
○ <b>SI</b>	10	50,0	1	20,0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

No existen diferencias significativas para ninguna de las variables analizadas entre los dos subconjuntos C1 y C2.

Aunque no se alcanza significación estadística, los RN GEG suponen un 35% en el grupo de gestantes de criterios maternos no tratadas con insulina que la hubiesen llevado si se hubiesen aplicado criterios fetales (conjunto C1), mientras que no hay ninguno en el grupo de gestantes de criterios fetales tratadas con insulina que no la hubiesen llevado si se hubiesen aplicado criterios maternos (conjunto C2) (tabla 42).

## 6.4. CONJUNTO D

Gestantes que llevarían tratamiento con insulina tanto por criterios maternos como por criterios fetales, es decir, con autocontroles de glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq 95/140$  mg/dl y CA  $p \geq 75$  (tabla 43).

**Tabla 43.** Gestantes que se tratarían con insulina por ambos criterios

	<b>CONJUNTO D</b>	
	<b>n</b>	<b>%</b>
	23	9,3
<b>Peso RN p</b>		
○ <b>PEG</b> (p<10)	1	4,3
○ <b>AEG</b> (p10-90)	17	74,0
○ <b>GEG</b> (p>90)	5	21,7
<b>Hipoglucemia RN</b>		
○ <b>NO</b>	22	95,7
○ <b>SI</b>	1	4,3
<b>UCI-Neonatal</b>		
○ <b>No</b>	21	95,5
○ <b>SI</b>	1	4,5
<b>Cesárea</b>		
○ <b>NO</b>	11	47,8
○ <b>SI</b>	12	52,2

Si comparamos los datos de los conjuntos A y D (tabla 44), es decir, aquellas gestantes que no llevarían tratamiento ni por criterios maternos ni por criterios fetales (conjunto A) con aquellas que llevarían tratamiento por ambos criterios (conjunto D), encontramos diferencias significativas para el peso del RN agrupado por percentiles y para las cesáreas.

Los RN PEG son más numerosos en el conjunto A, es decir, en las gestaciones que no se han tratado con insulina en su grupo (criterios maternos / criterios fetales) y que tampoco se hubiesen tratado con insulina si se hubiesen aplicado los criterios del otro grupo (criterios fetales / criterios maternos). En este conjunto los RN PEG suponen el 8,6%, en comparación con el 4,3% que suponen en el conjunto D (tabla 44).

Los RN GEG son más numerosos en el conjunto D, es decir, en las gestaciones que se han tratado con insulina en su grupo (criterios maternos / criterios fetales) y que

también se hubiesen tratado con insulina si se hubiesen aplicado los criterios del otro grupo (criterios fetales / criterios maternos). En este conjunto los RN GEG suponen más del 21% mientras que no llegan al 1,5% en el conjunto A (tabla 44).

Las cesáreas también son más frecuentes en el conjunto D. En este conjunto las cesáreas superan el 50% mientras que en el conjunto A apenas superan el 30% (tabla 44).

**Tabla 44.** Gestantes que no llevarían insulina vs gestantes que si llevarían insulina por ambos criterios

	CONJUNTO A		CONJUNTO D		P
	n	%	n	%	
	140	56,9	23	9,3	
<b>Peso RN p</b>					<b>0,000</b>
○ <b>PEG</b> (p<10)	12	8,6	1	4,3	
○ <b>AEG</b> (p10-90)	126	90,0	17	74,0	
○ <b>GEG</b> (p>90)	2	1,4	5	21,7	
<b>Hipoglucemia RN</b>					0,854
○ <b>NO</b>	135	96,4	22	95,7	
○ <b>SI</b>	5	3,6	1	4,3	
<b>UCI-Neonatal</b>					0,130
○ <b>No</b>	139	99,3	21	95,5	
○ <b>SI</b>	1	0,7	1	4,5	
<b>Cesárea</b>					<b>0,043</b>
○ <b>NO</b>	97	69,3	11	47,8	
○ <b>SI</b>	43	30,7	12	52,2	

Diferencias significativas p<0,05.

## 7. DATOS DE LA REVALUACIÓN POSTPARTO MATERNA (RPP)

### 7.1. CUMPLIMENTACIÓN DE LA RPP

En la tabla 45 se recogen los datos de la cumplimentación de la reevaluación postparto. No existen diferencias significativas en la cumplimentación de la RPP materna entre los dos grupos del estudio.

**Tabla 45.** Cumplimentación de la RRP materna

	CRITERIOS MATERNOS (n=125)		CRITERIOS FETALES (n=121)		P
	n	%	n	%	
<b>Revaluación postparto</b>					
○ <b>NO</b>	49	39,2	52	43,0	0,547
○ <b>SI</b>	76	60,8	69	57,0	
○ <b>EF y analítica</b>	59	77,6	53	76,8	0,906
○ <b>Sólo analítica</b>	17	22,4	16	23,2	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 7.2. DATOS CLÍNICOS MATERNOS DE LA RPP

Los datos clínicos de la reevaluación postparto materna se describen en las tablas 46 y 47. En la tabla 46 se describen las características antropométricas maternas y en la tabla 47 los datos sobre la lactancia materna. No existen diferencias significativas en los datos clínicos maternos de la reevaluación postparto entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 46.** Antropometría materna en la RPP

	CRITERIOS MATERNOS	CRITERIOS FETALES	P
<b>Peso</b> (kg)	72,06 ± 18,452	70,23 ± 17,793	0,593
<b>Diferencia peso</b> (kg)	1,48 ± 4,383	2,81 ± 5,321	0,151
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	27,846 ± 6,031	26,933 ± 6,492	0,440

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 47.** Lactancia materna en la RPP

	CRITERIOS MATERNOS (n=59)		CRITERIOS FETALES (n=53)		P
	n	%	n	%	
<b>LACTANCIA MATERNA</b>					
○ <b>NO</b>	17	28,8	20	37,7	0,316
○ <b>SI</b>	42	71,2	33	62,3	
○ <b>&lt;3 meses</b>	8	19,0	6	18,2	0,923
○ <b>&gt;3 meses</b>	34	81,0	27	81,8	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 7.3. DATOS ANALÍTICOS MATERNOS DE LA RPP

Los resultados de la analítica materna realizada a los 3 meses después del parto se describen en la tabla 48. No existen diferencias significativas para ninguna de estas variables entre los dos grupos a estudio.

**Tabla 48.** Analítica de la RPP

	CRITERIOS MATERNOS	CRITERIOS FETALES	P
<b>Glucosa</b> (mg/dl)	88,09 ± 12,167	88,39 ± 9,500	0,870
<b>TSOG 75 g 2 horas</b> (mg/dl)	116,53 ± 29,863	122,46 ± 36,453	0,286
<b>Creatinina</b> (mg/dl)	0,686 ± 0,115	0,648 ± 0,101	0,693
<b>Ácido úrico</b> (mg/dl)	4,113 ± 0,372	4,381 ± 1,644	0,659
<b>GOT</b> (U/l)	21,36 ± 6,376	18,36 ± 4,343	0,174
<b>GPT</b> (U/l)	17,41 ± 10,154	19,86 ± 11,506	0,179
<b>Colesterol total</b> (mg/dl)	184,03 ± 41,786	176,74 ± 34,082	0,255
<b>HDL-C</b> (mg/dl)	62,35 ± 15,582	58,37 ± 14,531	0,126
<b>LDL-C</b> (mg/dl)	103,96 ± 36,102	100,82 ± 28,955	0,578
<b>Triglicéridos</b> (mg/dl)	85,88 ± 50,216	89,30 ± 46,622	0,672
<b>HbA1c</b> (%)	5,403 ± 0,3658	5,339 ± 0,3528	0,291
<b>Hemoglobina</b> (g/dl)	14,546 ± 1,289	13,391 ± 0,800	0,459
<b>Hematíes</b> ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	4,725 ± 1,034	4,665 ± 0,318	0,644
<b>Leucocitos</b> ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	7,232 ± 1,797	7,259 ± 1,717	0,928
<b>TSH</b> ( $\mu\text{UI/ml}$ )	2,540 ± 1,818	2,786 ± 2,420	0,489

Resultados expresados como media ± desviación típica. Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## 7.4. DIAGNÓSTICO MATERNO DE LA RPP

En la tabla 49 se describen los diagnósticos maternos que se establecen en la reevaluación postparto con respecto al peso, al metabolismo de los hidratos de carbono y al metabolismo de los lípidos. No existen diferencias significativas para ninguno de estos diagnósticos entre los dos grupos a estudio.

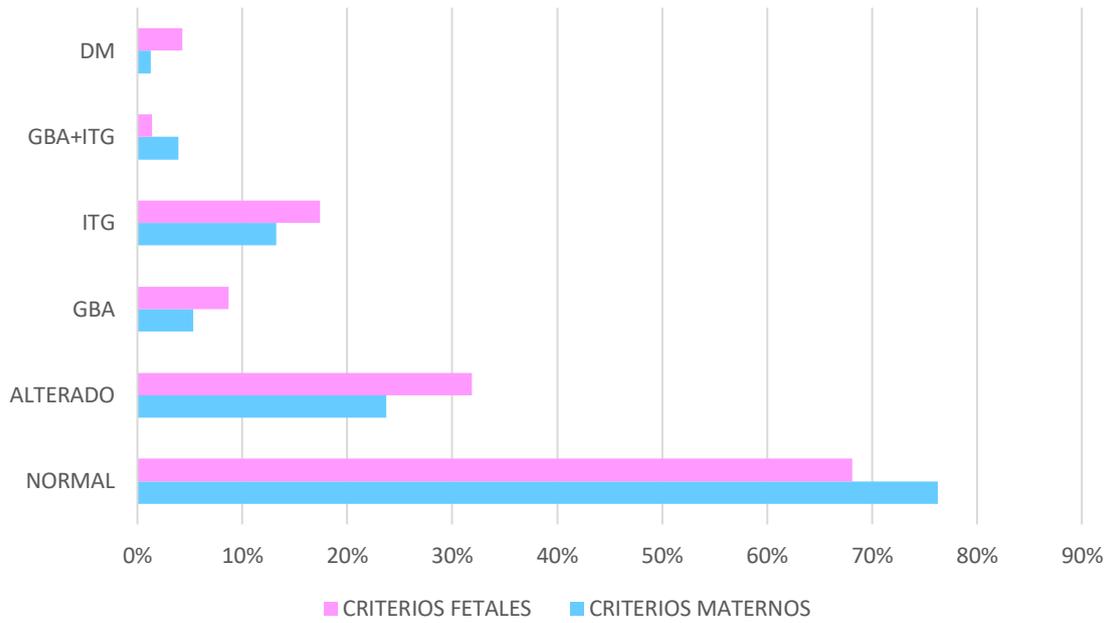
**Tabla 49.** Diagnósticos maternos del RPP

	<b>CRITERIOS MATERNOS (n=76)</b>		<b>CRITERIOS FETALES (n=69)</b>		<b>P</b>
	n	%	n	%	
<b>METABOLISMO HC</b>					
○ <b>NORMAL</b>	58	76,3	47	68,1	0,269
○ <b>ALTERADO</b>	18	23,7	22	31,9	
○ <b>GBA</b>	4	5,3	6	8,7	0,531
○ <b>IHC</b>	10	13,2	12	17,4	
○ <b>GBA + IHC</b>	3	3,9	1	1,4	
○ <b>DM</b>	1	1,3	3	4,3	
<b>METABOLISMO LÍPIDOS</b>					
○ <b>NORMAL</b>	60	78,9	57	82,6	0,577
○ <b>ALTERADO</b>	16	21,1	12	17,4	
○ <b>HIPERTG</b>	11	14,5	5	7,2	0,243
○ <b>HIPERCLT</b>	5	6,6	6	8,7	
○ <b>DLP MIXTA</b>	0	0,0	1	1,4	
<b>PESO</b>					
○ <b>NORMAL</b>	26	44,1	23	43,4	0,377
○ <b>SOBREPESO</b>	14	23,7	18	34,0	
○ <b>OBESIDAD</b>	19	32,2	12	22,6	
○ <b>GRADO I</b>	11	18,6	8	15,1	0,887
○ <b>GRADO II</b>	6	10,2	3	5,6	
○ <b>GRADO III</b>	2	3,4	1	1,9	

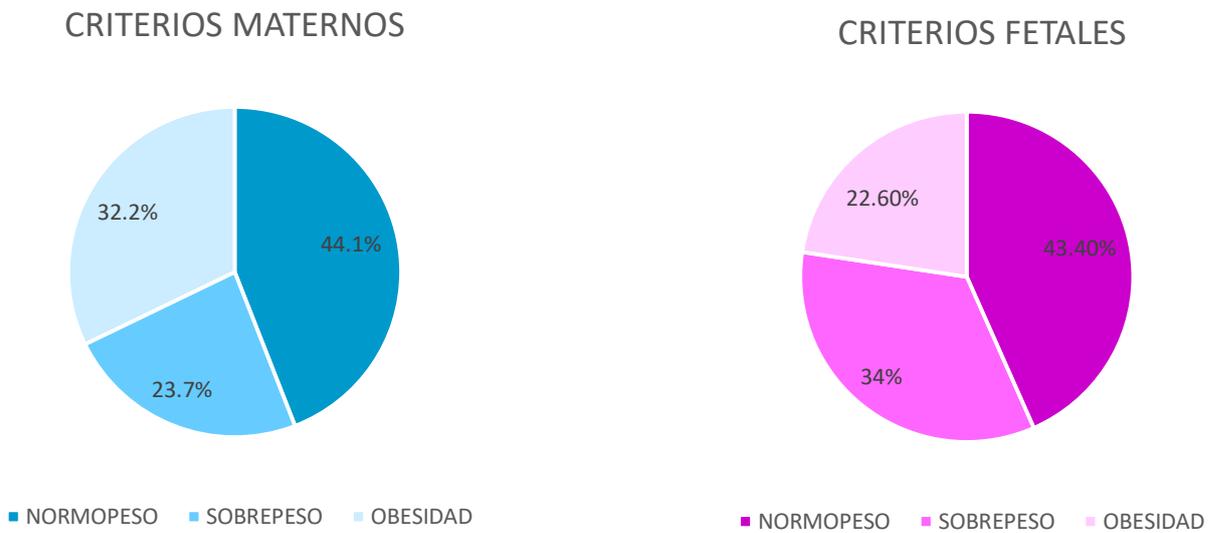
Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

En la figura 17 se representan los diagnósticos del metabolismo de los hidratos de carbono de la reevaluación postparto y en la figura 18 los del peso.

Resultados



**Figura 17.** Diagnóstico del metabolismo de los hidratos de carbono en la RPP.



**Figura 18.** Diagnóstico del peso en la RPP.

## 8. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS

Para valorar si la influencia de la paridad y del peso materno en los resultados de la gestación era diferente en los dos grupos del estudio realizamos un análisis por subgrupos:

- PARIDAD: NULIPARIDAD VS MULTIPARIDAD
- IMC MATERNO:  $<25 \text{ kg/m}^2$  vs  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

En estos subgrupos analizamos los estados hipertensivos del embarazo, las cesáreas, las complicaciones del parto, el peso del RN agrupado por percentiles, las complicaciones del RN y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono materno después del parto.

### 8.1. PARIDAD: NULIPARIDAD VS MULTIPARIDAD

#### 8.1.1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

En la tabla 50 se describe la influencia de la paridad en los estados hipertensivos del embarazo (EHE) en los dos grupos a estudio. No existen diferencias significativas en los EHE según la paridad en los dos grupos a estudio.

**Tabla 50.** Influencia de la paridad sobre los EHE en los grupos a estudio

		EHE				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
CRITERIOS MATERNOS	NULÍPARAS	67	91,8	6	8,2	0,131
	MULTÍPARAS	51	98,1	1	1,9	
CRITERIOS FETALES	NULÍPARAS	66	95,7	3	4,3	0,127
	MULTÍPARAS	52	100,0	0	0,0	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## 8.1.2. CESÁREAS

En la tabla 51 se describe la influencia de la paridad en el número de cesáreas. Existen diferencias significativas según la paridad en el número de cesáreas en los dos grupos del estudio. En el grupo de criterios maternos las cesáreas en las nulíparas suponen más del 53% mientras que en las multíparas suponen un 11,5%. En el grupo de criterios fetales las cesáreas en las nulíparas suponen el 42% y en las multíparas un 13,5%.

**Tabla 51.** Influencia de la paridad sobre las cesáreas en los grupos a estudio

		CESÁREA				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
CRITERIOS MATERNOS	NULÍPARAS	34	46,6	39	53,4	0,000
	MULTÍPARAS	46	88,5	6	11,5	
CRITERIOS FETALES	NULÍPARAS	40	58,0	29	42,0	0,000
	MULTÍPARAS	45	86,5	7	13,5	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## 8.1.3. COMPLICACIONES DEL PARTO

En la tabla 52 se describe la influencia de la paridad en las complicaciones del parto en los dos grupos a estudio. Las complicaciones del parto son más frecuentes en las multíparas en ambos grupos. En el grupo de criterios materno las complicaciones del parto afectan al 44,2% de las gestantes y en criterios fetales al 36,5%, mientras que en las nulíparas suponen alrededor del 20% en ambos grupos.

**Tabla 52.** Influencia de la paridad sobre las complicaciones del parto en los grupos a estudio

		COMPLICACIONES PARTO				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
CRITERIOS MATERNOS	NULÍPARAS	59	80,8	14	19,2	0,002
	MULTÍPARAS	29	55,8	23	44,2	
CRITERIOS FETALES	NULÍPARAS	55	79,7	14	20,3	0,046
	MULTÍPARAS	33	63,5	19	36,5	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## 8.1.4. PESO RN

En la tabla 53 se describe la influencia de la paridad en el peso del RN expresado en percentiles agrupados en los dos grupos a estudio. No existen diferencias significativas en el peso del RN expresado en percentiles agrupados según la paridad en los dos grupos a estudio.

**Tabla 53.** Influencia de la paridad sobre el peso del RN en los grupos a estudio

		PEG (p<10)		AEG (p10-90)		GEG (p>90)		P
		n	%	n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>NULÍPARAS</b>	4	5,5	64	87,7	5	6,8	0,618
	<b>MULTÍPARAS</b>	2	3,9	44	84,6	6	11,5	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>NULÍPARAS</b>	7	10,2	58	84,0	4	5,8	0,251
	<b>MULTÍPARAS</b>	2	3,9	44	84,6	6	11,5	

Diferencias significativas  $p<0,05$ .

## 8.1.5. COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO

En la tabla 54 se describe la influencia de la paridad en las complicaciones del recién nacido en los dos grupos a estudio. No existen diferencias significativas en las complicaciones del recién nacido según la paridad en los dos grupos a estudio.

**Tabla 54.** Influencia de la paridad sobre las complicaciones del RN en los grupos a estudio

		COMPLICACIONES RN				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>NULÍPARAS</b>	62	84,9	11	15,1	0,539
	<b>MULTÍPARAS</b>	42	80,8	10	19,2	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>NULÍPARAS</b>	61	88,4	8	11,6	0,727
	<b>MULTÍPARAS</b>	47	90,4	5	9,6	

Diferencias significativas  $p<0,05$ .

## 8.1.6. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS HC DESPUÉS DEL PARTO

En las tablas 55 y 56 se describe la influencia de la paridad en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono materno después del parto en los dos grupos a estudio. Existen diferencias significativas en el grupo de criterios maternos según la

paridad al comparar entre metabolismo normal o alterado (tabla 55). En este grupo la alteración del metabolismo de los HC supone un 15% en las nulíparas, mientras que sólo un 3% en las multíparas. Al comparar entre las diferentes alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en este grupo no se alcanza significación estadística (tabla 56).

**Tabla 55.** Influencia de la paridad sobre el metabolismo de los HC en los grupos a estudio

		METABOLISMO HC RPP				P
		NORMAL		ALTERADO		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>NULÍPARAS</b>	31	67,4	15	32,6	<b>0,023</b>
	<b>MULTÍPARAS</b>	27	90,0	3	10,0	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>NULÍPARAS</b>	31	72,1	12	27,9	0,362
	<b>MULTÍPARAS</b>	16	61,5	10	38,5	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

**Tabla 56.** Influencia de la paridad sobre la alteración del metabolismo de los HC en los grupos a estudio

	CRITERIOS MATERNOS				CRITERIOS FETALES			
	NULÍPARAS		MULTÍPARAS		NULÍPARAS		MULTÍPARAS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>GBA</b>	4	26,6	0	0,0	3	25,0	3	30,0
<b>ITG</b>	9	60,0	1	33,3	8	66,7	4	40,0
<b>GBA + ITG</b>	1	6,7	2	66,7	1	8,3	0	0,0
<b>DM</b>	1	6,7	0	0,0	0	0,0	3	30,0
<b>P</b>	0,081				0,158			

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

## 8.2. IMC MATERNO $< 25 \text{ kg/m}^2$ vs $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

### 8.2.1. ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

En la tabla 57 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en los estados hipertensivos del embarazo (EHE) en los dos grupos a estudio. No existen diferencias significativas en la EHE según el IMC materno pregestacional en los dos grupos del estudio.

**Tabla 57.** Influencia del IMC materno sobre la EHE en los grupos a estudio

		EHE				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	54	96,4	2	3,6	0,374
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	64	92,8	5	3,6	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	61	96,8	2	3,2	0,346
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	54	93,1	4	6,9	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 8.2.2. CESÁREAS

En la tabla 58 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en el número de cesáreas en los dos grupos a estudio. Las cesáreas son más frecuentes en los dos grupos para un  $IMC \geq 25$ , pero sólo alcanza significación estadística en el grupo de criterios maternos en el que suponen un 33% frente al 12% para un  $IMC < 25$ .

**Tabla 58.** Influencia del IMC materno sobre las cesáreas en los grupos a estudio

		CESÁREA				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	44	78,6	12	21,4	<b>0,002</b>
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	36	52,2	33	47,8	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	49	77,8	14	22,2	0,059
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	36	62,1	22	37,9	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

### 8.2.3. COMPLICACIONES DEL PARTO

En la tabla 59 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en las complicaciones del parto en los dos grupos a estudio. Existen diferencias significativas en el grupo de criterios maternos. En este grupo las complicaciones del parto son más frecuentes en el subgrupo con  $IMC < 25$  en el que suponen casi un 40% mientras que no

llegan al 22% en el subgrupo con  $IMC \geq 25$ . En el grupo de criterios fetales no existen diferencias significativas entre los subgrupos de IMC para las complicaciones del parto.

**Tabla 59.** Influencia del IMC materno sobre las complicaciones del parto en los grupos a estudio

		COMPLICACIONES PARTO				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	34	60,7	22	39,3	<b>0,033</b>
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	54	78,3	15	21,7	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	46	73,0	17	27,0	0,941
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	42	72,4	16	27,6	

Diferencias significativas  $p < 0,05$ .

#### 8.2.4. PESO RN

En la tabla 60 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en el peso del RN expresado en percentiles agrupados en los dos grupos a estudio. Existen diferencias significativas en el grupo de criterios fetales para los subgrupos según el IMC. Los RN PEG son más frecuentes en el subgrupo con  $IMC < 25$  en el que suponen un 9,5% en comparación con el 5,2% en el subgrupo con  $IMC \geq 25$ . Además, los RN GEG son más frecuentes en el subgrupo con  $IMC \geq 25$  en el que alcanzan el 15,5% mientras que sólo son un 1,6% en el subgrupo con  $IMC < 25$ . En el grupo de criterios maternos no existen diferencias significativas entre los subgrupos de IMC.

**Tabla 60.** Influencia del IMC materno sobre el peso del RN en los grupos a estudio

		PEG (p<10)		AEG (p10-90)		GEG (p>90)		P
		n	%	n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	3	5,4	50	89,3	3	5,4	0,465
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	3	4,3	58	84,1	8	11,6	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	6	9,5	56	88,9	1	1,6	<b>0,017</b>
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	3	5,2	46	79,3	9	15,5	

Diferencias significativas p<0,05.

#### 8.2.5. COMPLICACIONES DEL RECIÉN NACIDO (RN)

En la tabla 61 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en las complicaciones del recién nacido. No existen diferencias significativas en las complicaciones del RN según el IMC en los dos grupos a estudio.

**Tabla 61.** Influencia del IMC materno sobre las complicaciones del RN en los grupos a estudio

		COMPLICACIONES RN				P
		NO		SI		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	47	83,9	9	16,1	0,844
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	57	82,6	12	17,4	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	57	90,5	6	9,5	0,651
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	51	87,9	7	12,1	

Diferencias significativas p<0,05.

#### 8.2.6. ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS HC DESPUÉS DEL PARTO

En las tablas 62 y 63 se describe la influencia del IMC materno pregestacional en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono materno después del parto. No existen diferencias significativas para la alteración del metabolismo de los hidratos de

carbono materno después del parto en los grupos a estudio según el IMC materno pregestacional.

**Tabla 62.** Influencia del IMC materno sobre el metabolismo de los HC en los grupos a estudio

		METABOLISMO HC RPP				P
		NORMAL		ALTERADO		
		n	%	n	%	
<b>CRITERIOS MATERNOS</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	28	82,4	6	17,6	0,265
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	30	71,4	12	28,6	
<b>CRITERIOS FETALES</b>	<b>IMC &lt;25</b> kg/m <sup>2</sup>	26	70,3	11	29,7	0,679
	<b>IMC ≥25</b> kg/m <sup>2</sup>	21	65,6	11	34,4	

Diferencias significativas p<0,05.

**Tabla 63.** Influencia del IMC materno sobre la alteración del metabolismo de los HC en los grupos a estudio

	CRITERIOS MATERNOS				CRITERIOS FETALES			
	IMC <25 kg/m <sup>2</sup>		IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup>		IMC <25 kg/m <sup>2</sup>		IMC ≥25 kg/m <sup>2</sup>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>GBA</b>	0	0,0	4	33,3	2	18,2	4	36,4
<b>ITG</b>	5	83,3	5	41,7	8	72,7	4	36,4
<b>GBA + ITG</b>	1	16,7	2	16,7	0	0,0	1	9,1
<b>DM</b>	0	0,0	1	8,3	1	9,1	2	18,1
<b>P</b>	0,289				0,343			

Diferencias significativas p<0,05.

## **V. DISCUSIÓN**



## 1. ANÁLISIS DE LOS DATOS MATERNOS

**Los datos maternos a la entrada en el estudio** (edad cronológica, antropometría, edad gestacional), **los antecedentes personales y familiares** (origen geográfico, antecedentes obstétricos, factores de riesgo de DMG y otros factores que pueden interferir con el crecimiento fetal) **y los datos analíticos** (analíticas del primer y segundo trimestre, O'Sullivan y TTOG 100g y analítica del estudio) **no presentan diferencias significativas entre los dos grupos a estudio**, lo que nos permite comparar los resultados sin la influencia de estas variables.

No obstante, aunque no se alcanza significación estadística, en el grupo de criterios maternos el antecedente de DMG previa es menor que en grupo de criterios fetales, 11,2% vs 19,8% (p 0,061) y por tanto en el grupo de criterios fetales hay más gestantes con mayor grado de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

**En los datos de control del seguimiento materno existen diferencias significativas entre los dos grupos a estudio en el control glucémico y en el tratamiento con insulina.**

**El control glucémico es mejor en el grupo de criterios fetales, en el que se consigue un control excelente en casi el 75% de las gestantes, mientras que no llega al 50% en el grupo de criterios maternos (p 0,000).** Estos resultados pueden explicarse por la flexibilidad en los objetivos de control glucémico del grupo de criterios fetales, que permite objetivos glucémicos menos estrictos cuando no existen datos ecográficos de crecimiento fetal excesivo, es decir, CA  $p < 75$ , y por la mayor implicación de las gestantes en el control metabólico al asociar los objetivos de control glucémico con los parámetros ecográficos de crecimiento fetal.

**El tratamiento con insulina es más frecuente en el grupo de criterios maternos, donde un 24% de las gestantes lo precisan, mientras que en el**

**grupo de criterios fetales sólo un 12,4% (p 0,018).** Estos resultados están en la línea de los descritos por Kjos et al<sup>163</sup> en su estudio de 2001, en el que la combinación de la glucemia materna con la medida de la CA fetal evitó el tratamiento con insulina en un 38% de gestantes con hiperglucemia de ayunas moderada. Sin embargo, los estudios de Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> y Bonomo et al<sup>165</sup> en 2004, con una metodología similar a la de nuestro estudio, describen mayor insulinización en los grupos con tratamiento guiado por la ecografía fetal (27% vs 36,4% y 16,7% vs 30,5%, respectivamente). La revisión sistemática y metaanálisis de Balsells et al<sup>167</sup> publicada en 2014 que incluye estos dos estudios<sup>164,165</sup> concluye que el manejo guiado por ecografía aumenta un 58% las gestantes tratadas con insulina.

La menor necesidad de tratamiento con insulina en el grupo de criterios fetales, sería aún más significativa, al tener en cuenta que el antecedente de DMG previa es mayor en este grupo, y por tanto hay más gestantes con mayor grado de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

**No existen diferencias significativas en la edad gestacional en la que se inicia el tratamiento con insulina.** En el grupo de criterios maternos a las  $30,0 \pm 3,266$  semanas de gestación y a las  $31,25 \pm 3,317$  en el grupo de criterios fetales (p 0,223). Teniendo en cuenta que a las gestantes en tratamiento con insulina se les induce el parto durante la semana 38, podemos asumir que no existen diferencias en la duración del tratamiento con insulina entre los dos grupos, como se describe en los estudios de Kjos et al<sup>163</sup> ( $10,0 \pm 6,2$  vs  $9,1 \pm 5,3$  semanas) y de Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> ( $8,3 \pm 2,8$  vs  $8,1 \pm 3,5$  semanas), siendo la duración descrita en este último estudio la que más se aproximaría a la nuestra.

**En las dosis de insulina entre los dos grupos a estudio no existen diferencias significativas, a pesar de que los objetivos glucémicos en el grupo**

**de criterios fetales fueron más estrictos**, pues sólo a dos de las quince gestantes tratadas con insulina en el grupo de criterios fetales se les indicó por criterios glucémicos, es decir, glucemia capilar en ayunas > 120 mg/dl y 1 hora postprandial > 180 mg/dl. No obstante, las dosis de insulina basal tienden a ser mayores en el grupo de criterios fetales, mientras que las dosis de insulina prandial tienden a ser menores, sobre todo en comida y cena. Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> tampoco encuentra diferencias significativas en las dosis máximas de insulina entre los dos grupos de su estudio.

**Los diferentes objetivos glucémicos entre los dos grupos del estudio tampoco se acompañan de diferencias en el número de hipoglucemias maternas**, que suponen un 4% en el grupo de criterios maternos y un 3,3% en el de criterios fetales (p 0,772). En ninguno de los grupos ocurren hipoglucemias maternas severas que requieran la intervención de terceras personas, al igual que en el estudio de Bonomo et al<sup>165</sup>.

**En la ganancia de peso durante la gestación tampoco encontramos diferencias significativas a pesar de los diferentes objetivos de control glucémico** entre los dos grupos, pues el 87,6% de las gestantes del grupo de criterios fetales tuvieron objetivos glucémicos menos estrictos (glucemia capilar en ayunas > 120 mg/dl y 1 hora postprandial > 180 mg/dl). La ganancia de peso en el grupo de criterios maternos fue  $9,070 \pm 5,313$  kg y en el de criterios fetales  $9,9512 \pm 4,804$  kg (p 0,174). Bonomo et al<sup>165</sup> tampoco encuentra diferencias significativas en la ganancia de peso entre los dos grupos, sin embargo, describe una ganancia de peso ligeramente superior a la de nuestro estudio ( $10,9 \pm 4,5$  kg vs  $11,2 \pm 5,0$  kg respectivamente).

## 2. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN

**No existen diferencias significativas entre los dos grupos para las complicaciones de la gestación** recogidas en nuestro estudio, **ni agrupadas ni individualmente**. Las complicaciones estudiadas fueron, hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, colestasis hepática, amenaza de parto prematuro, parto prematuro y rotura prematura de membranas. Agrupadas, las complicaciones de la gestación suponen un 29,6% en el grupo de criterios maternos y un 32,2% en el grupo de criterios fetales (p 0,655). En estudios similares al nuestro, la única complicación de la gestación a la que hacen referencia es a la enfermedad hipertensiva del embarazo. Kjos et al<sup>163</sup> analiza la frecuencia de la hipertensión arterial inducida por la gestación (14,6% vs 8,3%) y Bonomo et al<sup>165</sup> la frecuencia de la enfermedad hipertensiva del embarazo (3,8% vs 4,6%) sin encontrar ninguna diferencia significativa entre los dos grupos, grupo control y grupo experimental respectivamente. En nuestro estudio la hipertensión arterial gestacional supone un 1,6% en el grupo de criterios maternos y un 2,5% en el de criterios fetales (p 0,625); la preeclampsia un 4% vs un 2,5% (p 0,501); y agrupadas como enfermedad hipertensiva del embarazo un 5,6% vs un 4,9% (p 0,822) respectivamente.

Aunque se queda al límite de la significación estadística, la amenaza de parto prematuro es más frecuente en el grupo de criterios maternos, en el que supone un 8% frente al 2,5% en el grupo de criterios fetales (p 0,051). Esto podría estar en relación con una mayor alteración del líquido amniótico (LA) al final de la gestación en el grupo de criterios maternos, como analizamos a continuación.

### 3. ANÁLISIS DE LOS DATOS ECOGRÁFICOS

**No existen diferencias significativas en los datos ecográficos recogidos en nuestro estudio entre los dos grupos.** Los datos antropométricos, circunferencia abdominal (CA) y peso fetal estimado (PFE) se recogieron en percentiles, excepto el PFE en la semana 20 de la gestación que se recogió en gramos. La valoración del líquido amniótico (LA) y del doppler útero-placentario (DUP) y fetal-umbilical (DFU) se recogieron como normal o alterado.

Aunque no se alcanzó la significación estadística, en el último control ecográfico (37-39 SG) el 81,8% de las alteraciones del LA se encontraban en el grupo de criterios maternos (9 de 11), mientras que en el control ecográfico previo (32-34 SG) el 75% de las alteraciones del LA se encontraban en el grupo de criterios fetales (9 de 12). Está mejoría en el LA en el grupo de criterios fetales podría estar en relación con la base fisiopatológica del tratamiento en este grupo que propone unos objetivos de control más estrictos en los casos en los que la medida de la CA se relaciona con hiperinsulinismo fetal ( $p \geq 75$ ), puesto que, se ha sugerido como causa del aumento del líquido amniótico en la DMG la poliuria fetal secundaria a la hiperglucemia fetal.

Las alteraciones del DUP son muy escasas en ambos grupos y las del DFU prácticamente nulas (sólo se encontró alteración en un caso del grupo de criterios maternos en la semana 20 de la gestación, que posteriormente se normalizó).

#### 4. ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL PARTO

**No hubo diferencias significativas en la edad gestacional al parto entre los dos grupos a estudio:**  $38,69 \pm 0,155$  semanas en el grupo de criterios maternos y  $38,76 \pm 0,147$  semanas en el grupo de criterios fetales ( $p 0,735$ ).

**En el inicio y el fin del parto tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos.** El parto espontáneo ocurrió en el 44,0% de las gestantes del grupo de criterios maternos y en el 43,8% del grupo de criterios fetales y el parto inducido en el 47,2% vs el 51,2% respectivamente ( $p 0,743$ ). El parto fue vaginal en el 48,8% de las gestantes del grupo de criterios maternos y en el 57,9% del grupo de criterios fetales, e instrumentado en el 15,2% vs 12,4% respectivamente ( $p 0,332$ ). **En las cesáreas tampoco hubo diferencias significativas, ni en el número total de cesáreas,** 36,0% en el grupo de criterios maternos y 29,7% en el de criterios fetales, **ni en el de cesáreas urgentes,** 27,2% vs 23,1% respectivamente. En cuanto al motivo de las cesáreas urgentes, aunque tampoco se alcanzan diferencias estadísticamente significativas, la desproporción pélvico-fetal (DPF), en estrecha relación con el tamaño fetal, es el motivo en el 23,5% de las cesáreas urgentes en el grupo de criterios maternos y sólo el 7,1% en el grupo de criterios fetales ( $p 0,080$ ).

Los estudios similares al nuestro tampoco describen diferencias significativas en la edad gestacional al parto entre los dos grupos, siendo esta similar a la nuestra en todos ellos<sup>163,164,165</sup>.

En cuanto al tipo de parto, tampoco encuentran diferencias significativas entre parto espontáneo e inducido, ni Kjos et al<sup>163</sup> ni Schaefer-Graf et al<sup>164</sup>, aunque refieren cifras de inducción menores que las nuestras (35,4% vs 42,9% y 23% vs 23,2% respectivamente). Esto podría deberse a que en nuestro hospital, a las gestantes en tratamiento con insulina se les induce el parto durante la 38 semana de gestación. Sin

embargo, en el estudio de Kjos et al<sup>163</sup> la inducción de parto se realizó durante la semana 39 y en el de Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> después de la semana 40, en todas las gestantes, independientemente del tratamiento.

Los datos sobre las cesáreas son muy variables. Kjos et al<sup>163</sup> describe mayor número de cesáreas en el grupo experimental con diferencias significativas (14,6% vs 33,3%), mientras que Bonomo et al<sup>165</sup> lo hace en el grupo de tratamiento convencional pero sin significación estadística (41% vs 30,5%). Schaefer-Graf et al<sup>164</sup>, no encuentra diferencias en las cesáreas entre los dos grupos, teniendo ambos grupos un bajo número de cesáreas (19,0 % vs 18,2%).

**No existen diferencias significativas en las complicaciones del parto recogidas en nuestro estudio entre los dos grupos, ni agrupadas ni individualmente.** Las complicaciones registradas fueron, distocia de hombros, desgarro perineal, hemorragia postparto y mortalidad materna. Las complicaciones del parto suponen un 29,6% en el grupo de criterios maternos y un 27,3% en el grupo de criterios fetales ( $p$  0,686). Aunque no existen diferencias significativas, las dos distocias de hombros que se recogen en el estudio están en el grupo de criterios maternos (1,6%) ( $p$  0,162). La distocia de hombros es una urgencia obstétrica, definida como la dificultad en la salida espontánea de los hombros que requiere de maniobras obstétricas adicionales para la expulsión fetal tras la salida de la cabeza. Los hijos de madres diabéticas presentan un riesgo de 2 a 4 veces superior si se comparan con hijos del mismo peso de madres no diabéticas. Esto es debido a la asimetría de la macrosomía diabética caracterizada por un aumento desproporcionado de los hombros con respecto a la cabeza, debido al depósito de grasa a dicho nivel. La distocia de hombros aumenta el riesgo de lesiones fetales, como, lesión del plexo braquial, fractura de clavícula, fractura de húmero, encefalopatía hipoxico-isquémica e incluso éxitus; y de lesiones maternas, como, desgarro perineal, hemorragia y atonía uterina<sup>180</sup>.

Kjos et al<sup>163</sup> es el único que recoge en su estudio la distocia de hombros. Sólo describe un caso en el grupo de tratamiento estándar (2,08%), por lo que la frecuencia es similar a la nuestra.

La mortalidad materna fue nula en ambos grupos del estudio.

## 5. ANÁLISIS DE LOS DATOS DEL RECIÉN NACIDO

**No existen diferencias en la edad gestacional al parto ni en el sexo de los recién nacidos (RN) entre los dos grupos del estudio.** Esto nos permite comparar los datos de los RN que no están ajustados para estas dos variables, como son el peso del RN en gramos, el IMC, el resultado del test de Apgar, el número de macrosomas y las complicaciones del RN.

**En el peso de los RN en gramos no existen diferencias entre ambos grupos.** Este fue  $3285,64 \pm 497$  g en el grupo de criterios maternos y  $3268,02 \pm 468$  g en el grupo de criterios fetales (p 0,775).

Estos valores son similares a los descrito por Kjos et al<sup>163</sup>, Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> y Bonomo et al<sup>165</sup>.

Para la valoración de la adiposidad del RN calculamos el IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). **No existen diferencias en el IMC entre los dos grupos del estudio** que fue de  $12,94 \pm 1,362$  en el grupo de criterios maternos y  $12,78 \pm 1,197$  en el grupo de criterios fetales (p 0,350).

Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> describe valores similares para el IMC del RN. Bonomo et al<sup>165</sup> calcula el índice ponderal ( $\text{kg}/\text{m}^3$ ) para el que tampoco encuentra diferencias significativas.

**En las medidas antropométricas recogidas en percentiles, que fueron peso, longitud y perímetro cefálico, no existen diferencias entre los dos grupos.**

**En el peso de los RN agrupado en percentiles no existen diferencias significativas.** Los RN AEG (p10-90) fueron el 86,4% en el grupo de criterios maternos y el 84,3% en el grupo de criterios fetales, los RN GEG (p>90) fueron el 8,8% y el 8,3% y los RN PEG (p<10) el 4,8% y el 7,4% respectivamente (p 0,686).

Kjos et al<sup>163</sup> describe datos similares de RN GEG. Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> tampoco encuentra diferencias significativas entre RN GEG y RN PEG entre los dos grupos, pero sus porcentajes son más altos que los nuestros, sobre todo para los RN PEG (13,0% vs 12,1%).

**En el IMC de los RN GEG y RN PEG tampoco existen diferencias significativas entre los dos grupos.** No obstante, aunque no se alcanza significación estadística, el IMC en los RN GEG es casi un punto mayor en el grupo de criterios maternos (14,97 ± 1,665) en comparación con el grupo de criterios fetales (14,02 ± 0,703) (p 0,122).

**En los RN macrosomas (peso>4000g) tampoco existen diferencias significativas entre los dos grupos,** 6,4% en el grupo de criterios maternos y 2,5% en el grupo de criterios fetales (p 0,137), pero el 72,7% de los RN macrosomas estuvieron en el grupo de criterios maternos (8 de 11).

Kjos et al<sup>163</sup> tampoco encuentra diferencias significativas para la macrosomía entre los dos grupos, pero en su estudio el porcentaje de macrosomas es mayor en el grupo de experimental (4,2% vs 6,3%).

Bonomo et al<sup>165</sup> describe diferencias significativas para los RN GEG y los macrosomas, más frecuentes en el grupo de tratamiento convencional (17,9% vs 7,9% y 11,5% vs 3,3% respectivamente). También describe más frecuencia de RN PEG en el grupo

convencional pero sin que la diferencia sea significativa (10,3% vs 6,0%). Al analizar los datos por separado según el percentil de la CA (<75 o ≥75) las diferencias aumentan y se hace significativa también la diferencia para los RN PEG (RN GEG 30,8% vs 7,9%; macrosomas 17,8% vs 4,5%; RN PEG 30,3% vs 14,5%). Estos resultados, como ya comentamos en un apartado anterior, pueden deberse al tamaño del grupo de tratamiento modificado que fue el doble que el de tratamiento convencional (78 vs 151) y a la mayor frecuencia de los controles ecográficos en el grupo de tratamiento modificado (cada 2 semanas desde la entrada en el estudio) en comparación con el grupo de tratamiento convencional (sólo se realizaron dos controles, al inicio y en la 34 semanas de gestación). En los otros estudios los controles ecográficos se realizaron cada 4 semanas en ambos grupos y en el nuestro cada 6 u 8 semanas. Además, las pacientes fueron reclutadas entre las 24 y 28 semanas de gestación, mientras que en los otros estudios, y también en el nuestro, las pacientes se reclutaron hasta la 34 semana de gestación. Por lo tanto el diagnóstico temprano de alto riesgo de crecimiento fetal excesivo ha podido contribuir a los mejores resultados de este estudio, como demostró Rossi et al<sup>166</sup>. Además, estos resultados se consiguen a expensas de una mayor insulinización en el grupo de tratamiento modificado (16,7% vs 30,5%).

**Las puntuaciones del test de Apgar al minuto y a los cinco minutos fueron similares en ambos grupos.** Al minuto  $8,78 \pm 1,052$  en el grupo de criterios maternos y  $8,79 \pm 1,072$  en el de criterios fetales ( $p$  0,945) y a los cinco minutos  $9,82 \pm 0,899$  y  $9,80 \pm 1,030$  respectivamente ( $p$  0,856).

Rossi et al<sup>166</sup> tampoco encuentra diferencias en el test de Apgar a los cinco minutos.

**En las complicaciones del RN agrupadas no existen diferencias significativas entre ambos grupos.** Estas suponen un 16,8% en el grupo de criterios maternos y un 10,7% en el grupo de criterios fetales ( $p$  0,169). Las complicaciones del

RN recogidas en nuestro estudio fueron, pérdida de bienestar fetal (PBF), fractura de clavícula, lesión del plexo braquial, distrés respiratorio, hipoglucemia, hipoglucemia que requiere tratamiento con glucosa intravenosa, hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia, ingreso en UCI-Neonatal y mortalidad perinatal.

Consideradas individualmente las complicaciones del RN, sólo **existen diferencias significativas entre los dos grupos en la hipoglucemia del RN, que es más frecuente en el grupo de criterios maternos, en el que supone un 7,2% vs un 1,7% en el grupo de criterios fetales (p 0,035).**

Otros estudios similares al nuestro no encuentran diferencias significativas en las hipoglucemias del RN, quizás porque el tamaño de la muestra de los mismos es menor que el de la nuestra (Buchanan et al<sup>162</sup> n=59, Rossi et al<sup>166</sup> n=141, Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> n=187). Bonomo et al<sup>165</sup> con un tamaño muestral similar al nuestro (n=229) describe un ligero aumento de las hipoglucemias en el grupo de tratamiento convencional (11,5% vs 7,3%), pero sin significación estadística, que podría deberse a la diferencia de tamaño de los dos grupos del estudio (grupo de tratamiento convencional n=78 y grupo de tratamiento modificado n=151).

La disminución de las hipoglucemias en el grupo tratado con criterios fetales estaría en relación con el razonamiento fisiopatológico sobre el que se basa este enfoque terapéutico: la hiperinsulinemia fetal. La hiperinsulinemia fetal es la responsable de las hipoglucemias en el RN de madres con diabetes. Los niveles de insulina en el LA en gestaciones diabéticas se correlacionan positivamente con el aumento de los percentiles de la CA determinados por ecografía en el momento de la amniocentesis. Un percentil de CA  $\geq$  p75 para la edad gestacional identifica todos los casos de hiperinsulinismo grave (insulina en LA  $>16 \mu\text{U/ml}$ )<sup>160</sup>. Según Weiss<sup>154</sup> la "fetopatía diabética bioquímica",

definida como hipoglucemia y desregulación bioquímica en el RN se produjo cuando en el tercer trimestre los niveles de insulina en el LA fueron  $>17 \mu\text{U/ml}$ .

Aunque no existen diferencias significativas, la fractura de clavícula y la lesión del plexo braquial, dos complicaciones del RN en estrecha relación con la macrosomía diabética y con el parto traumático, fueron más frecuentes en el grupo de criterios maternos.

**Las dos lesiones del plexo braquial que se recogen en el estudio están en el grupo de criterios maternos, asociadas a los dos casos de distocia de hombros (p 0,162).**

**El 80% de las fracturas de clavícula están en el grupo de criterios maternos (4 de 5) (p 0,187).** Las cuatro fracturas de clavícula registradas en el grupo de criterios maternos se dieron en RN macrosomas y dos de ellas asociadas a los casos de distocia de hombros y lesión del plexo braquial. Sin embargo, la fractura de clavícula registrada en el grupo de criterios maternos ocurrió en un RN de peso AEG (3465g/p71).

Kjos et al<sup>163</sup> es el único que recoge los datos sobre traumatismo neonatal. En su estudio se registra una distocia de hombros que ocurre en el grupo de tratamiento estándar en un RN con peso AEG. Dos parálisis del plexo braquial, una en cada grupo del estudio, la parálisis braquial del grupo de tratamiento estándar está asociada a la distocia de hombros. Y dos fracturas de clavícula, ambas en el grupo de tratamiento experimental, en recién nacidos GEG y macrosomas, con parto espontáneo sin distocia de hombros, y una de ellas asociada a parálisis del plexo braquial. Las diferencias con nuestro estudio pueden deberse a la baja frecuencia del traumatismo neonatal y al pequeño tamaño muestral del estudio de kjos (n=98).

La hiperbilirrubinemia que precisa fototerapia es similar en ambos grupos del estudio, 4,8% (6) en criterios maternos y 4,1% (5) en criterios fetales (p 0,800). Si consideramos

todos los casos de hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 5mg/dl)<sup>181</sup> aumenta la diferencia entre ambos grupos aunque se queda al límite de la significación estadística. La hiperbilirrubinemia total supone un 25,6% (32) en el grupo de criterios maternos y un 15,7% (19) en el grupo de criterios fetales (p 0,056). Los datos de la hiperbilirrubinemia total no se han descrito en los resultados para no sumarlos al número total de complicaciones, puesto que la mayoría de ellas se corresponderían con hiperbilirrubinemia fisiológica del RN. No obstante, la hiperbilirrubinemia fisiológica del RN está en relación con la inmadurez hepática al nacimiento, a la que puede contribuir el ambiente metabólico intrauterino diabético. La base fisiopatológica del tratamiento basado en criterios fetales que propone unos objetivos de control más estrictos en los casos en los que la medida de la CA se relaciona con hiperinsulinismo fetal ( $p \geq 75$ ) podría contribuir a disminuir la inmadurez hepática fisiológica del RN.

Rossi et al<sup>166</sup> y Kjos et al<sup>163</sup> tampoco encuentran diferencias significativas en la hiperbilirrubinemia con indicación de fototerapia entre los grupos a estudio, aunque las frecuencias registradas por Rossi son mucho más altas que las de Kjos y las nuestras (7,4% vs 21,4% y 2,08% vs 4,16% respectivamente).

**El 75% de los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCI-Neonatal) sucedieron en el grupo de criterios maternos (3 de 4) (p 0,325).** Dos de los tres ingresos en UCI-Neonatal del grupo de criterios maternos fueron los dos casos de distocia de hombros. En ambos casos el ingreso en UCI-Neonatal fue por pérdida de bienestar fetal grave secundaria al parto traumático por la distocia de hombros debida a la macrosomía fetal. Uno de ellos asoció insuficiencia respiratoria secundaria a síndrome de escape aéreo (enfisema subcutáneo, neumomediastino y neumotórax derecho). El otro ingreso en UCI-Neonatal del grupo de criterios maternos fue un RN prematuro mediante cesárea electiva por preeclampsia grave a las 29 semanas de gestación. El ingreso en UCI-Neonatal del grupo de criterios fetales fue un RN

prematureo nacido mediante cesárea electiva por nalgas en el contexto de parto prematuro espontáneo. Ambos RN prematuros ingresaron en UCI-Neonatal por distrés respiratorio secundario a inmadurez pulmonar y presentaron hipoglucemia severa que precisó tratamiento con glucosa intravenosa. Ambos RN tenían un peso adecuado a su edad gestacional (p83 y p67 respectivamente). Por tanto, **en el grupo de criterios fetales no hubo ningún caso de ingreso en UCI-Neonatal en relación con complicaciones derivadas de la macrosomía diabética.**

Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> y Bonomo et al<sup>165</sup> tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos a estudio en el ingreso en UCI-Neonatal, aunque describen frecuencias más altas que las nuestras (15,0% vs 14,1% y 9,7% vs 6,9% respectivamente).

La hipocalcemia, la sepsis y la mortalidad perinatal fueron nulas en ambos grupos.

Rossi et al<sup>166</sup> fue el único que registró la hipocalcemia en su estudio sin observar diferencias significativas entre los grupos (6,8% vs 16,6%).

Kjos et al<sup>163</sup> registró la sepsis (14,6% vs 16,6%) y la mortalidad (una muerte intrauterina a las 36 semanas en el grupo estándar sin hallazgos en la autopsia excepto un peso PEG) sin observar diferencias significativas entre los dos grupos para ninguna de ellas.

## 6. ANÁLISIS DEL "ANÁLISIS CRUZADO"

En el análisis cruzado valoramos a cada gestante con los criterios del grupo contrario al que ha sido incluida en el estudio y determinamos si en ese supuesto hubiese precisado o no tratamiento con insulina. Así obtenemos cuatro conjuntos: gestantes que no llevarían tratamiento con insulina en ningún caso, ni por criterios maternos ni por criterios fetales (conjunto A); gestantes que sólo llevarían tratamiento con insulina por criterios maternos pero no por criterios fetales (conjunto B); gestantes que sólo llevarían tratamiento con insulina por criterios fetales pero no por criterios maternos (conjunto C); gestantes que llevarían tratamiento en ambos casos, por criterios maternos y por criterios fetales (conjunto D). En estos conjuntos analizamos el peso del RN agrupado por percentiles, las hipoglucemias del RN, el ingreso en UCI-Neonatal y las cesáreas al igual que hace Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> en su estudio.

En los conjuntos A y D, las gestantes habrían recibido el mismo tratamiento en el otro grupo del estudio, en el conjunto A sin insulina (glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial < 95/140 mg/dl y CA  $p < 75$ ) y en el conjunto D con insulina (glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq 95/140$  mg/dl y CA  $p \geq 75$ ).

Al comparar los resultados de estos dos conjuntos existen diferencias significativas en el peso de los RN agrupado por percentiles y en las cesáreas. Los RN PEG son más numerosos en el conjunto A (8,6% vs 4,3%), es decir, en las gestaciones que no tienen indicación de tratamiento con insulina en ningún grupo del estudio. Los RN GEG son más numerosos en el conjunto D (21,7% vs 1,4%), es decir en las gestaciones que tienen indicación de tratamiento en ambos grupos del estudio. Las cesáreas también son más frecuentes en el conjunto D (52,2% vs 30,7%) en relación con el aumento de los RN GEG en este grupo. Estos datos son congruentes con el riesgo de crecimiento fetal en cada conjunto. En el conjunto A se agrupan las gestantes con bajo riesgo de crecimiento

fetal excesivo, mientras que en el conjunto D están las de alto riesgo, tanto por glucemias maternas como por datos ecográficos de crecimiento fetal.

En los conjuntos B y C, las gestantes habrían recibido un tratamiento diferente en el otro grupo del estudio.

En el conjunto B, las gestantes llevarían tratamiento con insulina por criterios maternos pero no por criterios fetales (glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq$  95/140 mg/dl y  $<$ 120/180 mg/dl y CA  $p < 75$ ), por lo tanto se trataron de manera diferente según el grupo que se les asignó en el estudio.

- En el conjunto B1 están las gestantes del grupo de criterios maternos tratadas con insulina que no se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios fetales.
- En el conjunto B2 están las gestantes del grupo de criterios fetales no tratadas con insulina que se tratarían con insulina si les aplicasen criterios maternos.

Al comparar los resultados en estos dos conjuntos, aunque no se alcanza significación estadística ( $p$  0,052), sólo hay RN PEG en el conjunto B1 (12,5%), es decir, en las gestaciones del grupo de criterios maternos tratadas con insulina que no se habrían tratado con insulina si se les hubiesen aplicado criterios fetales. Las hipoglucemias también son más frecuentes en el conjunto B1 (12,5% vs 2,4%) aunque tampoco se alcanza significación estadística ( $p$  0,20).

En el conjunto C, las gestantes llevarían tratamiento con insulina por criterios fetales pero no por criterios maternos (glucemia capilar ayunas/1 hora postprandial  $\geq$  120/180 mg/dl y/o CA  $p \geq 75$ ), por lo tanto se trataron de manera diferente según al grupo que se les asignó en el estudio.

- En el conjunto C1 están las gestantes del grupo de criterios maternos no tratadas con insulina que se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios fetales.
- En el conjunto C2 están las gestantes del grupo de criterios fetales tratadas con insulina que no se tratarían con insulina si se les aplicasen criterios maternos.

Al comparar los resultados de estos dos conjuntos, aunque no se alcanza significación estadística ( $p$  0,119), todos lo RN GEG están en el grupo C1 (35,0%), es decir, en las gestantes del grupo de criterios maternos no tratadas con insulina que se habrían tratado con insulina si se les hubiesen aplicado criterios fetales. Las cesáreas también son más frecuentes en el grupo C1 (50,0% vs 20,0%), aunque tampoco se alcanza significación estadística ( $p$  0,226).

Estos resultados son similares a los descritos por Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> en su estudio, y demuestran que **la estrategia de tratamiento basada en criterios fetales, redistribuye la asignación de terapia con insulina en un 38,84% de gestantes (47 de 121):**

- **Evita el tratamiento con insulina en las gestaciones con bajo riesgo de crecimiento fetal excesivo a pesar de que las cifras de glucemia la habrían indicado según la estrategia de criterios maternos en un 34,71% (42 de 121).**

Este enfoque reduce el número de RN PEG y de hipoglucemias neonatales. La hiperglucemia materna moderada podría ser importante para garantizar el suministro al feto. Las hipoglucemias neonatales son más frecuentes en RN PEG<sup>91</sup>.

- **Aplica el tratamiento con insulina en las gestaciones con alto riesgo de crecimiento fetal excesivo a pesar de que las cifras de glucemia no lo habrían**

**indicado según la estrategia de criterios maternos en un 4,13% (5 de 121).**

Este enfoque reduce en número de RN GEG y de cesáreas.

En el estudio de Schaefer-Graf et al<sup>164</sup> la redistribución de la asignación de terapia con insulina mediante la estrategia basada en el crecimiento fetal globalmente es similar a la nuestra, un 34% (31 de 90), pero evita el tratamiento con insulina sólo en un 20,0% (18 de 90) y lo aplica en 14,4% (13 de 90).

Intensificar el control glucémico en todas las gestantes con DMG, sin tener en cuenta el riesgo de crecimiento fetal excesivo, aumenta el tratamiento con insulina, sin conseguir diferencias en el peso del RN, el número de macrosomas, de RN PEG y de cesáreas, según un estudio de Snyder et al<sup>182</sup>.

## **7. ANÁLISIS DE LOS DATOS DE LA REVALUACIÓN POSTPARTO (RPP)**

**No existen diferencias significativas en la cumplimentación de la reevaluación postparto del metabolismo de los hidratos de carbono entre los dos grupos del estudio.** La cumplimentación fue del 61,3% en el grupo de criterios maternos y del 57,0% en el grupo de criterios fetales (p 0,497). Estas cifras están por encima de la media del 33% en las pruebas postparto. El uso de programas proactivos de contacto con la paciente aumenta esta cifra hasta el 60%<sup>183</sup>. En nuestro estudio, la analítica para la reevaluación del metabolismo de los hidratos de carbono se les solicitó a las pacientes en la última visita antes del parto, pero no se utilizó ningún sistema de recordatorio de dicha cita. Por tanto, la cumplimentación puede deberse a la importancia que se le dio a la prueba cuando se les solicitó y a la motivación de las pacientes que participan en un estudio clínico.

De todas las pacientes que se realizaron la reevaluación del metabolismo de los hidratos de carbono más del 75% (77,6% en el grupo de criterios maternos y 76,8% en el de criterios fetales) acudieron a consulta para valoración antropométrica.

**No existen diferencias significativas en el peso y en el IMC maternos postgestacionales, ni en la diferencia de peso antes y después de la gestación, entre los dos grupos del estudio.**

**Tampoco existen diferencias significativas en la lactancia materna ni en la duración de la misma entre los dos grupos del estudio.**

**En los datos de la analítica realizada a los 3 meses del parto tampoco existen diferencias significativas entre los dos grupos.**

**En cuanto a los diagnósticos maternos que se establecen en la reevaluación postparto con respecto al peso y al metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, no existen diferencias significativas entre ambos grupos.**

Más de la mitad de las pacientes tenían sobrepeso u obesidad después del parto en ambos grupos, el 55,9% en el grupo de criterios maternos y el 56,6% en el de criterios fetales ( $p 0,377$ ). Las pacientes con sobrepeso fueron el 23,7% en el grupo de criterios maternos y el 34,0% en el de criterios fetales, y las pacientes con obesidad el 32,2% y el 22,6% respectivamente. En los grados de obesidad tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p 0,931$ ). Obesidad grado I, 18,6% vs 15,1%; Obesidad grado II, 10,2% vs 5,6%; Obesidad grado III, 3,4% vs 1,9% respectivamente. No existen diferencias significativas con el sobrepeso y la obesidad pregestacionales que fueron del 55,9% en el grupo de criterios maternos y del 47,9% en el de criterios fetales ( $p 0,799$ ).

La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono fue del 23,7% en el grupo de criterios maternos y del 31,9% en el de criterios fetales ( $p 0,269$ ). Las diferencias

entre las distintas alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono tampoco son significativas ( $p$  0,531). La mayoría de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono fueron prediabetes, un 17% en el grupo de criterios maternos y un 19% en el de criterios fetales. La prediabetes más frecuente en ambos grupos fue la intolerancia a la glucosa (ITG) que supuso el 13,2% en el grupo de criterios maternos y el 17,4% en el de criterios fetales. La diabetes supuso el 1,3% en el grupo de criterios maternos y el 4,3% en el de criterios fetales.

El ligero aumento de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono en el grupo de criterios fetales, especialmente en el diagnóstico de diabetes, puede estar en relación con el mayor número de gestantes con antecedente de DMG previa en este grupo (aunque en ninguno de los casos la diferencia sea significativa), puesto que una gestación adicional con DMG triplica el riesgo de diabetes<sup>102</sup>.

Estos datos son similares a los de nuestro entorno: la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en el postparto inmediato está entre 25-46%; la prediabetes supone entre 20-40% y la diabetes entre 3-6%<sup>184,185,186</sup>. En los tipos de prediabetes existen diferencias entre los diferentes estudios: en el estudio de Picón et al<sup>186</sup> la más frecuente es la glucemia basal alterada (GBA) que supone un 25%, mientras que en el estudio de Pallardo et al<sup>184</sup> la más frecuente es la ITG con un 10,4%.

La alteración del metabolismo de los lípidos fue del 21,1% en el grupo de criterios maternos y del 17,4% en el grupo de criterios fetales ( $p$  0,577). Las diferencias entre las distintas alteraciones del metabolismo de los lípidos tampoco son significativas ( $p$  0,243). La hipertrigliceridemia supuso el 14,5% en el grupo de criterios maternos y el 7,2% en el de criterios fetales. La hipercolesterolemia supuso el 6,6% en el grupo de criterios maternos y el 8,7% en el de criterios fetales. No hubo ningún caso de dislipemia mixta en el grupo de criterios maternos y sólo un caso (1,4%) en el de criterios fetales.

Los antecedentes de dislipemia previa a la gestación era del 3,2% en el grupo de criterios maternos y del 2,5% en el grupo de criterios fetales. Esta importante diferencia con la alteración del metabolismo de los lípidos en la reevaluación postparto, puede deberse a que no se suele valorar el perfil lipídico en mujeres de edad fértil, puesto que la mayoría de ellas no se habían realizado ninguno antes de la gestación.

La diabetes gestacional identifica a mujeres con mayor riesgo de presentar diabetes mellitus a los largo de su vida, pero también síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular<sup>93</sup>, por tanto la reevaluación postparto es una oportunidad para la valoración de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y de otros factores de riesgo cardiovascular.

Los resultados de la reevaluación postparto no se pueden comparar con los estudios similares al nuestro porque ninguno de ellos la realizó.

**Los datos de nuestro estudio demuestran que el tratamiento basado en criterios fetales es seguro para la madre en el postparto inmediato, en cuanto al metabolismo de los hidratos de carbono, el metabolismo lipídico y el peso.**

La incidencia acumulada de diabetes tipo 2 aumenta notablemente en los primeros 5 años después del parto y se estabiliza después de los 10 años<sup>187</sup>, por lo que realizaremos una reevaluación de las pacientes que han participado en el estudio a los 5 y a los 10 años del parto, para valorar la seguridad del tratamiento por criterios fetales a largo plazo en la madre. A la vez, realizaremos la valoración antropométrica del hijo a los 5 y a los 10 años, para valorar la seguridad del tratamiento con criterios fetales a largo plazo también en el hijo. Esta valoración a largo plazo de la seguridad del tratamiento por criterios fetales en la madre y el hijo queda fuera del contenido de esta tesis doctoral.

## **8. ANÁLISIS DEL "ANÁLISIS POR SUBGRUPOS"**

Debido a la influencia que la paridad y el IMC materno tienen en el resultado de la gestación y en las complicaciones de la misma, realizamos un análisis por subgrupos de estas variables, como planteó la Cochrane en su revisión sobre la biometría fetal para guiar el manejo médico de mujeres con DMG<sup>168</sup>.

En estos subgrupos analizamos los estados hipertensivos del embarazo, las cesáreas, las complicaciones del parto agrupadas, el peso del RN agrupado por percentiles, las complicaciones del RN agrupadas y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto.

Los resultados del análisis por subgrupos tampoco se pueden comparar con los estudios similares al nuestro porque ninguno de ellos la realizó.

### **8.1. PARIDAD: NULIPARIDAD VS MULTIPARIDAD**

**Los estados hipertensivos del embarazo (HTA gestacional y preeclampsia) son más frecuentes en nulíparas en ambos grupos del estudio, aunque esta diferencia sólo alcanza significación estadística en el grupo de criterios fetales**, donde todos los casos ocurren en nulíparas (6 casos) (9,52%) (p 0,029). En el grupo de criterios maternos ocurren 6 casos en nulíparas (8,95%) y un solo caso en multíparas (1,96%) (p 0,131). Estos datos están en relación con que la nuliparidad es un factor de riesgo importante de los estados hipertensivos del embarazo<sup>188</sup>.

**Existen diferencias significativas en el número de cesáreas según la paridad: las cesáreas son más frecuentes en las nulíparas en ambos grupos del estudio.** En el grupo de criterios maternos las cesáreas en nulíparas fueron un 53,4% y en multíparas un 11,5% (p 0,000) y en el grupo de criterios fetales un 42,0%

en nulíparas y un 13,5% en múltiparas (p 0,000). Estos datos reflejarían que la nuliparidad es un factor de riesgo importante de parto por cesárea.

**Existen diferencias significativas en las complicaciones del parto según la paridad: las complicaciones del parto son más frecuentes en múltiparas en ambos grupos del estudio.** En el grupo de criterios maternos las complicaciones en múltiparas fueron un 44,2% y en nulíparas un 19,2% (p 0,002) y en el grupo de criterios fetales un 36,5% en múltiparas y un 20,3% en nulíparas (p 0,046).

**No existen diferencias significativas en el peso del RN agrupado por percentiles según la paridad en los dos grupos del estudio.** El porcentaje de RN AEG es muy similar en ambos grupos del estudio en nulíparas y en múltiparas, alrededor del 85%. Los RN GEG son sólo ligeramente más frecuentes en múltiparas, un 57%. Sin embargo, los RN PEG en nulíparas son casi el 75% (11 de 15). Estos datos reflejan la tendencia al aumento de peso del RN en las gestaciones sucesivas<sup>189</sup>.

**No existen diferencias significativas en las complicaciones del RN según la paridad en los dos grupos del estudio.** Sin embargo, en las múltiparas las complicaciones en el RN son el doble en el grupo de criterios maternos en comparación con criterios fetales (19,2% vs 9,6%).

**Existen diferencias significativas en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto según la paridad en el grupo de criterios maternos.** La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono en el grupo de criterios maternos es mayor en las nulíparas, un 32,6%, que en las múltiparas, un 10,0% (p 0,023).

**Entre los diferentes tipos de alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono no existen diferencias significativas según la paridad en los dos grupos del estudio.**

En resumen, la paridad parece ser un factor de riesgo importante para los estados hipertensivos del embarazo, las cesáreas y las complicaciones del parto independientemente de que la DMG se trate por criterios maternos o fetales. Sin embargo, la paridad, puede influir en el peso y en las complicaciones del RN, cuando la DMG se trata por criterios maternos. Por tanto, **el tratamiento de la DMG por criterios fetales compensa la influencia de la paridad en el peso y en las complicaciones del RN.**

Queda pendiente confirmar la influencia de la paridad en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto en la reevaluación a largo plazo.

#### 8.2. IMC MATERNO: $<25 \text{ kg/m}^2$ vs $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

**No existen diferencias significativas en los estados hipertensivos del embarazo (EHE) según el IMC materno.** Sin embargo, más del 70% de los EHE se dan en el subgrupo de  $\text{IMC} \geq 25$  en el grupo de criterios maternos ( $p 0,374$ ) y más del 65% en el de criterios fetales ( $p 0,346$ ). Al analizar los estados hipertensivos por separado, HTA gestacional y preeclampsia, todos los casos de HTA gestacional se dan en el subgrupo de  $\text{IMC} \geq 25$  en los dos grupos del estudio, 2 casos en el grupo de criterios maternos ( $p 0,199$ ) y 3 casos en el grupo de criterios fetales ( $p 0,068$ ) (datos no mostrados en resultados). Estos datos están en relación con que el sobrepeso y la obesidad son un factor de riesgo importante de los estados hipertensivos del embarazo<sup>107</sup>.

**Las cesáreas son más frecuentes en el subgrupo de  $\text{IMC} \geq 25$  en ambos grupos, aunque sólo se alcanza la significación estadística en el grupo de criterios maternos.** En el grupo de criterios maternos las cesáreas fueron un 47,8%

en el subgrupo de  $IMC \geq 25$  y un 21,4% en el subgrupo de  $IMC < 25$  ( $p 0,002$ ). En el grupo de criterios fetales las cesáreas fueron un 37,9% y un 22,2% respectivamente ( $p 0,059$ ). Estos datos reflejan que el sobrepeso y la obesidad son un factor de riesgo importante de parto por cesárea<sup>107</sup>.

**Existen diferencias significativas en las complicaciones del parto según el IMC materno en el grupo de criterios maternos.** En este grupo las complicaciones del parto son el 39,3% en el subgrupo de  $IMC < 25$  y el 21,7% en el subgrupo de  $IMC \geq 25$  ( $p 0,033$ ). En el grupo de criterios fetales no existen diferencias (27,0% vs 27,6% respectivamente) ( $p 0,941$ ).

**Existen diferencias significativas en el peso del RN agrupado por percentiles según el IMC materno en el grupo de criterios fetales.** En este grupo los RN GEG son el 1,6% en el subgrupo de  $IMC < 25$  y el 15,5% en el subgrupo de  $IMC \geq 25$ ; y los RN PEG son el 9,5% y el 5,2% respectivamente ( $p 0,017$ ). En el grupo de criterios maternos los RN GEG son el doble en el subgrupo de  $IMC \geq 25$ ; el 5,4% en el subgrupo de  $IMC < 25$  y el 11,6% en el subgrupo de  $IMC \geq 25$  pero no se alcanza significación estadística. En este grupo no hay diferencias según el IMC materno en los RN PEG (5,4% vs 4,3%). Estos datos están en relación con que el IMC materno pregestacional es un factor de riesgo importante de macrosomía fetal<sup>13</sup>.

**No existen diferencias significativas en las complicaciones del RN según el IMC materno en los dos grupos del estudio.** No obstante, las complicaciones del RN son ligeramente menores en el subgrupo de  $IMC < 25$  en ambos grupos, 16,1 % en criterios maternos y 9,5% en criterios fetales vs 17,4% y 12,1% respectivamente en el subgrupo de  $IMC \geq 25$ .

Aunque en el subgrupo de  $IMC \geq 25$  el número de RN GEG es mayor en el grupo de criterios fetales (11,6% en criterios maternos vs 15,5% en criterios fetales), las

complicaciones del RN en este subgrupo son menores en el grupo de criterios fetales (17,4% en criterios maternos vs 12,1% en criterios fetales). Esto se podría explicar porque el IMC de los RN GEG en el grupo de criterios fetales es menor ( $14,97 \pm 1,665$  en criterios maternos vs  $14,02 \pm 0,703$  en criterios fetales), lo que supone una menor adiposidad fetal, y por tanto una macrosomía menos asimétrica. Esta menor adiposidad fetal en los RN GEG del grupo de criterios fetales estaría en relación con la base fisiopatológica del tratamiento en este grupo, el hiperinsulinismo fetal.

**No existen diferencias significativas en la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto según el IMC materno pregestacional, ni tampoco en los diferentes tipos de alteraciones, en los dos grupos del estudio.** No obstante, el 57,5% de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se dan en el subgrupo de  $IMC \geq 25$ . Y en cuanto a los tipos de alteraciones, el 80% de las GBA y el 75% de las GBA+ITG y de las DM se dan en el subgrupo de  $IMC \geq 25$ . Estos datos están en relación con que el sobrepeso y la obesidad pregestacionales son un factor de riesgo importante de alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto en la DMG<sup>99,184</sup>.

En resumen, el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para la enfermedad hipertensiva del embarazo, la cesárea, el RN GEG, las complicaciones del RN y la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono después del parto independientemente de que la DMG se trate por criterios maternos o fetales. **El tratamiento de la DMG por criterios fetales puede favorecer la influencia del sobrepeso y la obesidad maternas pregestacionales al flexibilizar objetivos de control glucémico sólo en función de parámetros ecográficos de crecimiento fetal**, más aún, si tenemos en cuenta que el sobrepeso y la obesidad materna dificultan la exploración ecográfica del feto<sup>190</sup>. Por tanto, podríamos plantearnos objetivos

glucémicos menos relajados en gestantes con DMG y sobrepeso u obesidad aunque la CA  $p < 75$ , es decir, el riesgo de crecimiento fetal sea bajo.

El estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) confirmó que la relación entre los valores de la glucemia materna y los resultado adversos perinatales es continua y no existe un punto de inflexión en la relación de la glucemia materna con los resultados adversos del embarazo<sup>13</sup>.

Además, el crecimiento fetal depende no sólo de la transferencia de glucosa materna, sino también de la de otros sustratos, principalmente, los lípidos, y en concreto los triglicéridos. Las concentraciones maternas de triglicéridos en el último trimestre de la gestación son más altas en gestantes con DMG y con obesidad, debido a que el aumento de la resistencia a la insulina la final de la gestación es mayor en estas gestantes en comparación con gestantes normales<sup>90</sup>.

Puesto que no todas las gestantes con DMG tienen riesgo de crecimiento fetal excesivo (sólo el 14% de las DMG con normopeso y el 22% de las DMG con obesidad tienen fetos macrosómicos cuando la DMG no se trata<sup>150</sup>) identificar a las que si lo tienen permite redistribuir el esfuerzo terapéutico hacia aquellas gestantes donde es más rentable y no sobretratar a las pacientes con menor riesgo de crecimiento fetal, ya que este sobretratamiento puede conllevar a una restricción del crecimiento fetal.

El crecimiento fetal excesivo y la restricción de crecimiento fetal se han asociado con complicaciones a corto y a largo plazo<sup>116,120,122</sup>.

La medida de la CA fetal por ecografía nos permite identificar a aquellas gestantes con DMG que tiene alto riesgo de crecimiento fetal excesivo. Un percentil de  $CA \geq p75$  para la edad gestacional identifica los casos de hiperinsulinismo grave (insulina en LA  $> 16 \mu\text{U/ml}$ ) responsable del crecimiento fetal excesivo y de las complicaciones derivadas del mismo (fetopatía diabética)<sup>160</sup>.

El tratamiento con insulina cuando existe riesgo de crecimiento fetal excesivo a pesar de que las cifras de glucemia estén dentro de los objetivos tradicionales, puede controlar el crecimiento fetal porque disminuye la disponibilidad tanto de glucosa como de triglicéridos para su transferencia al feto, aumentando su almacenamiento en la madre.

No tratar con insulina cuando no existe riesgo de crecimiento fetal excesivo a pesar de que las cifras de glucemia estén por encima de los objetivos tradicionales, puede evitar la restricción del crecimiento fetal al mantener la disponibilidad de glucosa y triglicéridos para el feto.

No obstante, cuando se asocian DMG y sobrepeso u obesidad, quizás los objetivos de control glucémico en el tratamiento por criterios fetales deberían ser menos relajados.

## **VI. CONCLUSIONES**



Al comparar el tratamiento convencional de la DMG con el tratamiento modificado por ecografía según la medida de la circunferencia abdominal fetal en nuestra práctica clínica diaria, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento de la DMG modificado por ecografía no mejora los resultados neonatales en cuanto a recién nacidos grandes y pequeños para la edad gestacional, pero reduce los recién nacidos macrosómicos en un 60%.
2. El tratamiento de la DMG modificado por ecografía disminuye las necesidades de insulinización en un 48% de gestantes.
3. El tratamiento de la DMG modificado por ecografía disminuye en un 76% la hipoglucemia en el recién nacido. Otros resultados perinatales, como la distocia de hombros, las lesiones traumáticas, las cesáreas, el parto inducido, la pérdida de bienestar fetal, el distrés respiratorio, la hiperbilirrubinemia y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales no se modifican.
4. El tratamiento de la DMG modificado por ecografía no modifica las complicaciones de la gestación asociadas a la DMG ni a su tratamiento, como son, los estados hipertensivos del embarazo, la prematuridad, la ganancia de peso gestacional y las hipoglucemias maternas.

5. El tratamiento de la DMG modificado por ecografía no modifica los resultados de la reevaluación postparto a corto plazo del metabolismo de los hidratos de carbono, del metabolismo de los lípidos y del peso maternos.

Por tanto, podemos afirmar que el tratamiento de la DMG modificado por ecografía según la medida de la circunferencia abdominal fetal es seguro para la madre y para el feto, y disminuye a casi la mitad el número de gestantes que precisan tratamiento con insulina, sin aumentar el número de controles ecográficos ni de visitas médicas.

## REFLEXIÓN FINAL

El tratamiento de la DMG según el crecimiento fetal intrauterino permite optimizar recursos, al dirigir el esfuerzo terapéutico hacia las gestaciones con mayor riesgo de crecimiento fetal excesivo y relajar el seguimiento en las gestaciones con menor riesgo.

Esta optimización de recursos nos permitiría aplicar criterios diagnósticos más actualizados para la DMG, con umbrales glucémicos más bajos, puesto que se ha demostrado que no existe un punto de inflexión en la glucemia materna en el que se reduzcan los efectos adversos perinatales de la DMG.

Así, podríamos intervenir de manera más eficiente sobre el círculo vicioso que supone la programación fetal de la DM tipo 2 y de la obesidad, que a través de la epigenética, se transmite a las futuras generaciones.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



1. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1957;9(6):664-669. doi: 10.1097/00006250-195706000-00008. PMID: 13431126.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B161-167. PMID: 9704245.
3. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, Gillman MW. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27743975.
4. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002. PMID: 33298413.
5. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Diabetes Mellitus y Embarazo. Guía de Práctica Clínica Actualizada 2020. Disponible en: [Guía de Práctica Clínica Actualizada 2020](#)
6. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-285. PMID: 14166677.
7. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28(12):1039-1057. doi: 10.2337/diab.28.12.1039. PMID: 510803.

8. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(7):768-773. doi: 10.1016/0002-9378(82)90349-0. PMID: 7148898.
9. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980;646:1-80. PMID: 6771926.
10. World Health Organization (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Health Organization* 1999;1-59. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
11. Lind T, Phillips PR. Influence of pregnancy on the 75-g OGTT. A prospective multicenter study. The Diabetic Pregnancy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:8-13. doi: 10.2337/diab.40.2.s8. PMID: 1748272.
12. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1):607-614. doi: 10.1016/0002-9378(95)90580-4. PMID: 7856693.
13. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002. doi: 10.1056/NEJMoa0707943. PMID: 18463375.
14. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y,

- Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-682. doi: 10.2337/dc09-1848. PMID: 20190296; PMCID: PMC2827530.
15. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34 (Suppl 1):S62-S69. doi: 10.2337/dc11-S062. PMID: 21193628; PMCID: PMC3006051.
  16. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(3):341-363. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.012. PMID: 24847517.
  17. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, Minkoff HL, Poindexter B, Prosser LA, Sawaya GF, Scott JR, Silver RM, Smith L, Thomas A, Tita AT. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29(1):1-31. PMID: 23748438.
  18. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116(7):895-900. doi: 10.1016/s0002-9378(16)33833-9. PMID: 4718216.
  19. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159(2):115-122. doi: 10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00657. PMID: 23712349.
  20. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Thompson D, Berger H, Feig D, Gagnon R, Kader T, Keely E, Kozak S, Ryan E, Sermer M, Vinokuroff C. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes* 2013;37 Suppl

- 1:S168-S183. doi: 10.1016/j.jcjd.2013.01.044. Epub 2013 Mar 26. PMID: 24070943.
21. Simmons D, Moses RG. Gestational diabetes mellitus: to screen or not to screen?: Is this really still a question? *Diabetes Care* 2013;36(10):2877-2878. doi: 10.2337/dc13-0833. PMID: 24065839; PMCID: PMC3781565.
22. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. PMID: 25950069.
23. Chevalier N, Fénichel P, Giaume V, Loizeau S, Bongain A, Daideri G, Brucker-Davis F, Hiéronimus S. Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France? *Diabetes Metab* 2011;37(5):419-425. doi: 10.1016/j.diabet.2011.01.004. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21489844.
24. Pridjian G, Benjamin TD. Update on gestational diabetes. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(2):255-267. doi: 10.1016/j.ogc.2010.02.017. PMID: 20685552.
25. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131(2):e49-e64. doi: 10.1097/AOG.0000000000002501. PMID: 29370047.
26. Kiani F, Naz MS, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Zali H. The Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *A Int Womens Health* 2017;5(4):253-263. doi:10.15296/ijwhr.2017.44

27. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1165-1171. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70035-8. PMID: 9396914.
28. Mission JF, Catov J, Deihl TE, Feghali M, Scifres C. Early Pregnancy Diabetes Screening and Diagnosis: Prevalence, Rates of Abnormal Test Results, and Associated Factors. *Obstet Gynecol* 2017;130(5):1136-1142. doi: 10.1097/AOG.0000000000002277. PMID: 29016493.
29. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetología* 2005;48(6):1135-1141. doi: 10.1007/s00125-005-1756-9. Epub 2005 May 12. PMID: 15889233.
30. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S141-S146. doi: 10.2337/dc07-s206. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596462.
31. Kim SY, Saravia C, Curtis M, Wilson HG, Troyan J, Sharma AJ. Fraction of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity by race/ethnicity, California, 2007-2009. *Am J Public Health* 2013;103(10):e65-e72. doi: 10.2105/AJPH.2013.301469. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23947320; PMCID: PMC3780749.
32. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*

- 2014;103(2):176-185. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.003. Epub 2013 Dec 1. PMID: 24300020.
33. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, Pérez N, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Pérez-Ferre N, Cusihuallpa I, Jiménez S, García de la Torre N, Fernández MD, Montañez C, Familiar C, Calle-Pascual AL. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37(9):2442-2450. doi: 10.2337/dc14-0179. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24947793.
34. Braunstein GD. Endocrine changes in pregnancy. En: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12ª ed. Philadelphia: Saunders Elsevier;2011.819-832.
35. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(2):341-347. doi: 10.1210/jcem-67-2-341. PMID: 3292560.
36. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SS. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(4):483-488. doi: 10.1016/0002-9378(80)90675-4. PMID: 6986775.
37. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1256S-1261S. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1256s. PMID: 10799399.
38. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet*

- Gynecol 1991;165(6 Pt 1):1667-1672. doi: 10.1016/0002-9378(91)90012-g. PMID: 1750458.
39. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 1993;264(1 Pt 1):E60-E67. doi: 10.1152/ajpendo.1993.264.1.E60. PMID: 8430789.
40. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(4):903-916. doi: 10.1016/s0002-9378(99)70662-9. PMID: 10203659.
41. Pallardo LF. Adaptaciones metabólicas en la gestación normal. En: Pallardo LF, Bartha JL, Herranz de la Morena L, eds. *Diabetes y embarazo*. 4ª ed. Barcelona: Edikamed;2015.3-15.
42. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016;26(2):109-127. doi: 10.1515/hmbci-2015-0025. PMID: 26351960.
43. 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(Suppl 2):S112-S119. doi: 10.2337/dc07-s202. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596458.
44. Butler AE, Cao-Minh L, Galasso R, Rizza RA, Corradin A, Cobelli C, Butler PC. Adaptive changes in pancreatic beta cell fractional area and beta cell turnover in human pregnancy. *Diabetologia* 2010;53(10):2167-2176. doi: 10.1007/s00125-010-1809-6. Epub 2010 Jun 5. PMID: 20523966; PMCID: PMC2931643.

45. Kühn C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40(Suppl 2):18-24. doi: 10.2337/diab.40.2.s18. PMID: 1748255.
46. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE. Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(3):E522-E533. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2001. PMID: 11832353.
47. Illsley NP, Baumann MU. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866(2):165359. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.010. Epub 2018 Dec 26. PMID: 30593896; PMCID: PMC6594918.
48. Hanebutt FL, Demmelair H, Schiessl B, Larqué E, Koletzko B. Long-chain polyunsaturated fatty acid (LC-PUFA) transfer across the placenta. *Clin Nutr* 2008;27(5):685-693. doi: 10.1016/j.clnu.2008.05.010. Epub 2008 Jul 18. PMID: 18639956.
49. Prieto-Sánchez MT, Ruiz-Palacios M, Blanco-Carnero JE, Pagan A, Hellmuth C, Uhl O, Peissner W, Ruiz-Alcaraz AJ, Parrilla JJ, Koletzko B, Larqué E. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin Nutr* 2017;36(2):513-521. doi: 10.1016/j.clnu.2016.01.014. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26869380.
50. Jansson T. Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res* 2001;49(2):141-147. doi: 10.1203/00006450-200102000-00003. PMID: 11158505.
51. Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbitz E, Sims EA. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational

- diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155(6):1255-1262. doi: 10.1016/0002-9378(86)90155-9. PMID: 3538877.
52. Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3507-3512. doi: 10.1210/jc.2003-030186. PMID: 12915627.
53. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 1999;48(9):1807-1814. doi:10.2337/diabetes.48.9.1807. PMID: 10480612.
54. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med* 2014;31(3):273-281. doi: 10.1111/dme.12381. PMID: 24341419; PMCID: PMC4178541.
55. Kirwan JP, Varastehpour A, Jing M, Presley L, Shao J, Friedman JE, Catalano PM. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4678-4684. doi: 10.1210/jc.2004-0749. PMID: 15356080.
56. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor-alpha and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes* 2008;57(3):606-613. doi: 10.2337/db07-1356. Epub 2007 Dec 14. PMID: 18083784; PMCID: PMC4697130.
57. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S105-S111. doi: 10.2337/dc07-s201. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596457.

58. Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):989-993. doi: 10.1210/jcem.86.3.7339. PMID: 11238474.
59. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2012;12(1):16-23. doi: 10.1007/s11892-011-0244-5. PMID: 22102097.
60. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52(12):2951-2958. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2951. PMID: 14633856.
61. Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, Permezel JM, Rice GE. Glucose-induced release of tumour necrosis factor- $\alpha$  from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001;18(11):921-927. doi: 10.1046/j.1464-5491.2001.00614.x. PMID: 11703438.
62. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, Hauguel-de Mouzon S. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* 2008;29(3):274-281. doi: 10.1016/j.placenta.2007.12.010. Epub 2008 Feb 11. PMID: 18262644; PMCID: PMC4284075.
63. Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(2):695-701. doi: 10.1210/jcem.84.2.5438. PMID: 10022440.
64. Illsley NP, Sellers MC, Wright RL. Glycaemic regulation of glucose transporter expression and activity in the human placenta. *Placenta* 1998;19(7):517-524. doi: 10.1016/s0143-4004(98)91045-1. PMID: 9778125.

65. Desoye G, Hartmann M, Blaschitz A, Dohr G, Hahn T, Kohnen G, Kaufmann P. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta. Immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern. *Histochemistry* 1994;101(4):277-285. doi: 10.1007/BF00315915. PMID: 7928411.
66. Hiden U, Maier A, Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Wadsack C, Lang I, Dohr G, Desoye G. Insulin control of placental gene expression shifts from mother to foetus over the course of pregnancy. *Diabetologia* 2006;49(1):123-131. doi: 10.1007/s00125-005-0054-x. Epub 2005 Dec 13. PMID: 16344925.
67. Desoye G, Hofmann HH, Weiss PA. Insulin binding to trophoblast plasma membranes and placental glycogen content in well-controlled gestational diabetic women treated with diet or insulin, in well-controlled overt diabetic patients and in healthy control subjects. *Diabetologia* 1992;35(1):45-55. doi: 10.1007/BF00400851. PMID: 1541381.
68. O'Tierney-Ginn P, Presley L, Myers S, Catalano P. Placental growth response to maternal insulin in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(1):159-165. doi: 10.1210/jc.2014-3281. PMID: 25365315; PMCID: PMC4283005.
69. Ruiz-Palacios M, Prieto-Sánchez MT, Ruiz-Alcaraz AJ, Blanco-Carnero JE, Sánchez-Campillo M, Parrilla JJ, Larqué E. Insulin treatment may alter fatty acid carriers in placentas from gestational diabetes subjects. *Int J Mol Sci* 2017;18:1203. doi: org/10.3390/ijms18061203.
70. Ruiz-Palacios M, Ruiz-Alcaraz AJ, Sanchez-Campillo M, Larqué E. Role of Insulin in Placental Transport of Nutrients in Gestational Diabetes Mellitus. *Ann Nutr Metab* 2017;70(1):16-25. doi: 10.1159/000455904. Epub 2017 Jan 21. PMID: 28110332.

71. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Cetin I, Hahn T. Selective upregulation of placental glycogenin-2 in gestational diabetes is independent of hyperglycemia or hyperinsulinemia. *J Soc Gyn Invest* 2004;11(Suppl):299A.
72. Desoye G, Shafrir E. The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes reviews* 1996; 4(1):70-89.
73. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl 2):S120-S126. doi: 10.2337/dc07-s203. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596459.
74. Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, Lang I, Desoye G, Skofitsch G, Dohr G. From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta. *Mol Hum Reprod* 2001;7(12):1173–1178. doi.org/10.1093/molehr/7.12.1173.
75. Xing AY, Challier JC, Lepercq J, Caüzac M, Charron MJ, Girard J, Hauguel-de Mouzon S. Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(11):4097-4101. doi: 10.1210/jcem.83.11.5290. PMID: 9814498.
76. Desoye G, Korgun ET, Ghaffari-Tabrizi N, Hahn T. Is fetal macrosomia in adequately controlled diabetic women the result of a placental defect? a hypothesis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11(4):258-261. doi: 10.1080/jmf.11.4.258.261. PMID: 12375681.
77. Taricco E, Radaelli T, Rossi G, Nobile de Santis MS, Bulfamante GP, Avagliano L, Cetin I. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG* 2009;116(13):1729-1735. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02341.x. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19832834.

78. Gauster M, Hiden U, van Poppel M, Frank S, Wadsack C, Hauguel-de Mouzon S, Desoye G. Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2011;60(10):2457-2464. doi: 10.2337/db10-1434. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21852675; PMCID: PMC3178285.
79. Scifres CM, Chen B, Nelson DM, Sadovsky Y. Fatty acid binding protein 4 regulates intracellular lipid accumulation in human trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):E1083-E1091. doi: 10.1210/jc.2010-2084. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21525163; PMCID: PMC3135200.
80. Dubé E, Gravel A, Martin C, Desparois G, Moussa I, Ethier-Chiasson M, Forest JC, Giguère Y, Masse A, Lafond J. Modulation of fatty acid transport and metabolism by maternal obesity in the human full-term placenta. *Biol Reprod* 2012;87(1):14, 1-11. doi: 10.1095/biolreprod.111.098095. PMID: 22553224.
81. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, Herrera E. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med* 2011;28(9):1053-1059. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03346.x. PMID: 21658120.
82. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res* 2006;47(11):2551-2561. doi: 10.1194/jlr.M600098-JLR200. Epub 2006 Aug 22. PMID: 16926441.
83. Elchalal U, Schaiff WT, Smith SD, Rimon E, Bildirici I, Nelson DM, Sadovsky Y. Insulin and fatty acids regulate the expression of the fat droplet-associated protein adipophilin in primary human trophoblasts. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(5):1716-1723. doi: 10.1016/j.ajog.2005.04.012. PMID: 16260216.

84. Varastehpour A, Radaelli T, Minium J, Ortega H, Herrera E, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Activation of phospholipase A2 is associated with generation of placental lipid signals and fetal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):248-255. doi: 10.1210/jc.2005-0873. Epub 2005 Oct 25. PMID: 16249288.
85. Pagán A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Gil-Sánchez A, Parrilla JJ, Demmelmair H, Koletzko B, Larqué E. Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(7):E826-E833. doi: 10.1152/ajpendo.00291.2013. Epub 2013 Aug 6. PMID: 23921142.
86. Cetin I, de Santis MS, Taricco E, Radaelli T, Teng C, Ronzoni S, Spada E, Milani S, Pardi G. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(2):610-617. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.011. PMID: 15696011.
87. Jansson T, Ekstrand Y, Björn C, Wennergren M, Powell TL. Alterations in the activity of placental amino acid transporters in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes* 2002;51(7):2214-2219. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2214. PMID: 12086952.
88. Jansson T, Aye IL, Goberdhan DC. The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing. *Placenta* 2012;33(Suppl 2):e23e-29. doi: 10.1016/j.placenta.2012.05.010. Epub 2012 Jun 10. PMID: 22687819; PMCID: PMC3463762.
89. Pedersen J, Osler M. Hyperglycemia as the cause of characteristic features of the foetus and newborn of diabetic mothers. *Dan Med Bull* 1961;8:78-83. PMID: 13733864.
90. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):479-487.

- doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.039. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21288502; PMCID: PMC3130827.
91. Riskin A, García-Prats JA. Infants of women with diabetes. In: Weisman LE, Wolfsdorf JI, eds. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate 2020. [www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes](http://www.uptodate.com/contents/infants-of-women-with-diabetes). Accedido el 4 de Diciembre de 2020.
92. Caughey AB. Gestational diabetes mellitus: Obstetric issues and management. In: Werner EF, Barss VA, eds. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate 2020. [www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management](http://www.uptodate.com/contents/gestational-diabetes-mellitus-obstetric-issues-and-management). Accedido el 4 de Diciembre de 2020.
93. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(4):972-979. doi: 10.1097/GRF.0b013e31815a61d6. PMID: 17982340.
94. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S169-S174. doi: 10.2337/dc07-s211. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596467.
95. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19(12):1348-1350. doi: 10.2337/diacare.19.12.1348. PMID: 8941462.
96. MacNeill S, Dodds L, Hamilton DC, Armson BA, VandenHof M. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):659-662. doi: 10.2337/diacare.24.4.659. PMID: 11315827.
97. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31(8):1668-1669. doi: 10.2337/dc08-0706. Epub 2008 May 16. PMID: 18487472; PMCID: PMC2494649.

98. Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB. Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(4 Pt 1):914-919. doi: 10.1016/0002-9378(91)90438-w. PMID: 1951553.
99. 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. PMID: 32404325; PMCID: PMC7218708.
100. O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982;248(8):949-952. PMID: 7097963.
101. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122(3):207-214.e4. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.034. PMID: 19272478; PMCID: PMC6393925.
102. Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 1996;347(8996):227-230. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90405-5. PMID: 8551882.
103. Bennett PH. Epidemiology of diabetes mellitus. En: Rifkin H, Porte D Jr, eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. New York: Elsevier;1990.363.
104. Chu SY, Kim SY, Lau J. Re: Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009;10(4):487-488; author reply 489-490. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00566.x. Epub 2009 Apr 21. PMID: 19413709.

105. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction* 2010;140(3):365-371. doi: 10.1530/REP-10-0088. Epub 2010 May 10. PMID: 20457594; PMCID: PMC4179873.
106. Pallardo LF, Barquiel B. Obesidad y disglucosis: Repercusión madre/hijo en la diabetes gestacional. En: Pallardo LF, Bartha JL, Herranz de la Morena L, eds. *Diabetes y embarazo*. 4ª ed. Barcelona: Edikamed;2015.37-48.
107. Simmons D. Diabetes and obesity in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25(1):25-36. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.006. Epub 2011 Jan 17. PMID: 21247811.
108. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, McCance DR, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Trimble ER, Coustan DR, Hadden DR, Persson B, Hod M, Oats JJ; HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012;35(4):780-786. doi: 10.2337/dc11-1790. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22357187; PMCID: PMC3308300.
109. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino RB Jr, Liese AD, Vehik KS, Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008;31(7):1422-1426. doi: 10.2337/dc07-2417. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18375420; PMCID: PMC2453655.
110. Pirkola J, Pouta A, Bloigu A, Hartikainen AL, Laitinen J, Järvelin MR, Väärasmäki M. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16 years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33(5):1115-1121. doi: 10.2337/dc09-1871. PMID: 20427685; PMCID: PMC2858187.

111. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980;29(12):1023-1035. doi: 10.2337/diab.29.12.1023. PMID: 7002669.
112. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-1081. doi: 10.1016/s0140-6736(86)91340-1. PMID: 2871345.
113. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6590):83-86. doi: 10.1136/bmj.295.6590.83. PMID: 3113645; PMCID: PMC1246962.
114. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298(6673):564-567. doi: 10.1136/bmj.298.6673.564. PMID: 2495113; PMCID: PMC1835925.
115. Barker DJ, Martyn CN. The maternal and fetal origins of cardiovascular disease. *J Epidemiol Community Health* 1992;46(1):8-11. doi: 10.1136/jech.46.1.8. PMID: 1573367; PMCID: PMC1059485.
116. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341(8850):938-941. doi: 10.1016/0140-6736(93)91224-a. PMID: 8096277.
117. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995;311(6998):171-174. doi: 10.1136/bmj.311.6998.171. PMID: 7613432; PMCID: PMC2550226.
118. Moreno JM, Dalamau J. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis?. *Acta Española* 2001;59:537-581.
119. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007;19(1):1-19. doi: 10.1002/ajhb.20590. PMID: 17160980.

120. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994;308(6934):942-945. doi: 10.1136/bmj.308.6934.942. PMID: 8173400; PMCID: PMC2539758.
121. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of Type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia* 1998;41(8):904-910. doi: 10.1007/s001250051006. PMID: 9726592.
122. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):e290-e296. doi: 10.1542/peds.2004-1808. PMID: 15741354.
123. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettitt DJ, Imperatore G, Gabir MM, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49(12):2208-2211. doi: 10.2337/diabetes.49.12.2208. PMID: 11118027.
124. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays* 2007;29(2):145-154. doi: 10.1002/bies.20522. PMID: 17226802.
125. Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod* 2013;19(7):415-422. doi: 10.1093/molehr/gat020. Epub 2013 Mar 20. PMID: 23515667; PMCID: PMC3690806.
126. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics*

- 2019;14(3):215-235. doi: 10.1080/15592294.2019.1582277. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30865571; PMCID: PMC6557546.
127. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T, Low FM, Beedle AS. Epigenetic mechanisms that underpin metabolic and cardiovascular diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(7):401-408. doi: 10.1038/nrendo.2009.102. Epub 2009 Jun 2. PMID: 19488075.
128. Reichetzeder C, Dwi Putra SE, Pfab T, Slowinski T, Neuber C, Kleuser B, Hocher B. Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. *Clin Epigenetics* 2016;8:82. doi: 10.1186/s13148-016-0247-9. PMID: 27462376; PMCID: PMC4960714.
129. Bouchard L, Thibault S, Guay SP, Santure M, Monpetit A, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Leptin gene epigenetic adaptation to impaired glucose metabolism during pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(11):2436-2441. doi: 10.2337/dc10-1024. Epub 2010 Aug 19. PMID: 20724651; PMCID: PMC2963508.
130. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes* 2012;61(5):1272-1280. doi: 10.2337/db11-1160. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22396200; PMCID: PMC3331769.
131. Houde AA, St-Pierre J, Hivert MF, Baillargeon JP, Perron P, Gaudet D, Brisson D, Bouchard L. Placental lipoprotein lipase DNA methylation levels are associated with gestational diabetes mellitus and maternal and cord blood lipid profiles. *J Dev Orig Health Dis* 2014;5(2):132-141. doi: 10.1017/S2040174414000038. PMID: 24847699.
132. El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, Aretz M, Zechner U, Lehnen H, Haaf T. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*

- 2013;62(4):1320-1328. doi: 10.2337/db12-0289. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23209187; PMCID: PMC3609586.
133. Soubry A, Murphy SK, Wang F, Huang Z, Vidal AC, Fuemmeler BF, Kurtzberg J, Murtha A, Jirtle RL, Schildkraut JM, Hoyo C. Newborns of obese parents have altered DNA methylation patterns at imprinted genes. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(4):650-657. doi: 10.1038/ijo.2013.193. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24158121; PMCID: PMC4048324.
134. Côté S, Gagné-Ouellet V, Guay SP, Allard C, Houde AA, Perron P, Baillargeon JP, Gaudet D, Guérin R, Brisson D, Hivert MF, Bouchard L. PPARGC1 $\alpha$  gene DNA methylation variations in human placenta mediate the link between maternal hyperglycemia and leptin levels in newborns. *Clin Epigenetics* 2016;8:72. doi: 10.1186/s13148-016-0239-9. PMID: 27340502; PMCID: PMC4918074.
135. Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, Chen D, Xu J, Huo R, Dai J, Xia Y, Pan S, Hu Z, Sha J. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2011;6(8):e23925. doi: 10.1371/journal.pone.0023925. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21887347; PMCID: PMC3161072.
136. Houshmand-Oeregaard A, Schrölkamp M, Kelstrup L, Hansen NS, Hjort L, Thuesen ACB, Broholm C, Mathiesen ER, Clausen TD, Vaag A, Damm P. Increased expression of microRNA-15a and microRNA-15b in skeletal muscle from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Hum Mol Genet* 2018;27(10):1763-1771. doi: 10.1093/hmg/ddy085. PMID: 29528396.
137. Jiang Y, Yu YC, Ding GL, Gao Q, Chen F, Luo Q. Intrauterine hyperglycemia induces intergenerational Dlk1-Gtl2 methylation changes in mouse placenta. *Oncotarget* 2018;9(32):22398-22405. doi: 10.18632/oncotarget.23976. PMID: 29854287; PMCID: PMC5976473.

138. Kappen C, Kruger C, MacGowan J, Salbaum JM. Maternal diet modulates placenta growth and gene expression in a mouse model of diabetic pregnancy. *PLoS One* 2012;7(6):e38445. doi: 10.1371/journal.pone.0038445. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22701643; PMCID: PMC3372526.
139. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Marceau P. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics* 2006;118(6):e1644-e1649. doi: 10.1542/peds.2006-1379. PMID: 17142494.
140. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, Lescelleur O, Biertho L, Simard S, Kral JG, Marceau P. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(11):4275-4283. doi: 10.1210/jc.2009-0709. Epub 2009 Oct 9. PMID: 19820018.
141. Guénard F, Tchernof A, Deshaies Y, Cianflone K, Kral JG, Marceau P, Vohl MC. Methylation and expression of immune and inflammatory genes in the offspring of bariatric bypass surgery patients. *J Obes* 2013;2013:492170. doi: 10.1155/2013/492170. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23840945; PMCID: PMC3693160.
142. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction* 2014;148(6):R111-R120. doi: 10.1530/REP-14-0334. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25187623; PMCID: PMC4241689.
143. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S200-S210. doi: 10.2337/dc21-S014. PMID: 33298425.

144. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zouzas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-S260. doi: 10.2337/dc07-s225. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596481.
145. Institute of Medicine and National Research Council. *Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines*. Washington, DC: National Academies Press; 2009. PMID: 20669500.
146. Lane AS, Mlynarczyk MA, de Veciana M, Green LM, Baraki DI, Abuhamad AZ. Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Gestational Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol* 2019;36(9):891-897. doi: 10.1055/s-0039-1678733. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30818406.
147. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;131 Suppl 3:S173-S211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3. PMID: 26433807.
148. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352(24):2477-2486. doi: 10.1056/NEJMoa042973. Epub 2005 Jun 12. PMID: 15951574.
149. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy

- Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361(14):1339-1348. doi: 10.1056/NEJMoa0902430. PMID: 19797280; PMCID: PMC2804874.
150. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 2013;36(1):56-62. doi: 10.2337/dc12-0741. Epub 2012 Aug 13. PMID: 22891256; PMCID: PMC3526206.
151. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S200-S205. doi: 10.2337/dc07-s216. Erratum in: *Diabetes Care* 2007;30(12):3154. PMID: 17596472.
152. Weiss PAM, Hofmann HMH. Monitoring pregnancy in diabetes: amniotic fluid. *Diabetes Nutr Metab* 1990;3(Suppl 2): 31-35.
153. Persson B, Heding LG, Lunell NO, Pschera H, Stangenberg M, Wager J. Fetal beta cell function in diabetic pregnancy. Amniotic fluid concentrations of proinsulin, insulin, and C-peptide during the last trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144(4):455-459. PMID: 6751089.
154. Weiss PA, Hofmann HM, Winter RR, Lichtenegger W, Pürstner P, Haas J. Diagnosis and treatment of gestational diabetes according to amniotic fluid insulin levels. *Arch Gynecol* 1986;239(2):81-91. doi: 10.1007/BF02133967. PMID: 3535694.

155. Burkart W, Holzgreve W, Dame WR, Schneider HP. Antenatal assessment of fetal outcome in pregnant diabetics. *J Perinat Med* 1986;14(5):293-297. doi: 10.1515/jpme.1986.14.5.293. PMID: 3537269.
156. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, Shellum C, Somers M, Star JA. Amniotic fluid insulin at 14-20 weeks' gestation: association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care* 2001;24(7):1259-1263. doi: 10.2337/diacare.24.7.1259. PMID: 11423512.
157. Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990;65(10 Spec No):1050-1052. doi: 10.1136/adc.65.10\_spec\_no.1050. PMID: 2241225; PMCID: PMC1590256.
158. Bochner CJ, Medearis AL, Williams J 3rd, Castro L, Hobel CJ, Wade ME. Early third-trimester ultrasound screening in gestational diabetes to determine the risk of macrosomia and labor dystocia at term. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(3):703-708. doi: 10.1016/s0002-9378(87)80033-9. PMID: 3307427.
159. Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160(1):115-121. doi: 10.1016/0002-9378(89)90101-4. PMID: 2643316.
160. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Bühling KJ, Henrich W, Brauer M, Heinze T, Dudenhausen JW, Vetter K. Amniotic fluid insulin levels and fetal abdominal circumference at time of amniocentesis in pregnancies with diabetes. *Diabet Med* 2003;20(5):349-354. doi: 10.1046/j.1464-5491.2003.00946.x. PMID: 12752482.
161. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M. Glycemic control in gestational diabetes mellitus--how tight is tight enough: small for

- gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):646-653. doi: 10.1016/0002-9378(89)90371-2. PMID: 2782347.
162. Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A. Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17(4):275-283. doi: 10.2337/diacare.17.4.275. PMID: 8026282.
163. Kjos SL, Schaefer-Graf U, Sardesi S, Peters RK, Buley A, Xiang AH, Bryne JD, Sutherland C, Montoro MN, Buchanan TA. A randomized controlled trial using glycemic plus fetal ultrasound parameters versus glycemic parameters to determine insulin therapy in gestational diabetes with fasting hyperglycemia. *Diabetes Care* 2001;24(11):1904-1910. doi: 10.2337/diacare.24.11.1904. PMID: 11679455.
164. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Bühling KJ, Siebert G, Bühler C, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominantly fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in Caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27(2):297-302. doi: 10.2337/diacare.27.2.297. PMID: 14747203.
165. Bonomo M, Cetin I, Pisoni MP, Faden D, Mion E, Taricco E, Nobile de Santis M, Radaelli T, Motta G, Costa M, Solerte L, Morabito A. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004;30(3):237-244. doi: 10.1016/s1262-3636(07)70114-3. PMID: 15223975.
166. Rossi G, Somigliana E, Moschetta M, Bottani B, Barbieri M, Vignali M. Adequate timing of fetal ultrasound to guide metabolic therapy in mild gestational diabetes mellitus. Results from a randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79(8):649-654. PMID: 10949229.

167. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Ultrasound-guided compared to conventional treatment in gestational diabetes leads to improved birthweight but more insulin treatment: systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(2):144-151. doi: 10.1111/aogs.12291. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24372329.
168. Rao U, de Vries B, Ross GP, Gordon A. Fetal biometry for guiding the medical management of women with gestational diabetes mellitus for improving maternal and perinatal health. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;9(9):CD012544. doi: 10.1002/14651858.CD012544.pub2. PMID: 31476798; PMCID: PMC6718273.
169. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303(6809):1019-1022. doi: 10.1136/bmj.303.6809.1019. PMID: 1954451; PMCID: PMC1671766.
170. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av Diabetol* 2015;31:45-59. doi: 10.1016/j.avdiab.2014.12.001
171. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2402-2410. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661. PMID: 10902785.
172. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4(1):34-48. doi: 10.1046/j.1469-0705.1994.04010034.x. PMID: 12797224.
173. Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen

- measurements. *Radiology* 1984;150(2):535-540. doi: 10.1148/radiology.150.2.6691115. PMID: 6691115.
174. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, Gratacós E. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):128-132. doi: 10.1002/uog.5315. PMID: 18457355.
175. Schaffer H, Staudach A. Personal communication. Doppler-Referenzkurven. Frauenklinik LKA, Salzburg 1997.
176. Web PEDIátrica 2020. EndocrinoPED-Antropometría. Disponible en: <http://www.webpediátrica.com/endocrinoped/antropometría.php>
177. Carrascosa A. Aceleración secular de crecimiento en España. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. Población autóctona y población inmigrante [Secular growth acceleration in Spain. Spanish growth studies 2010. Spanish-born population and immigrant population]. *Endocrinol Nutr* 2014;61(5):229-233. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2014.03.004. PMID: 24767414.
178. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000;894:i-xii, 1-253. PMID: 11234459.
179. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, Pedro-Botet J, Pintó X; Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA. Consensus document on the management of the atherogenic dyslipidaemia of the Spanish Society of Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler* 2017;29(2):86-91. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2016.11.001. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28185675.
180. Practice Bulletin No 178: Shoulder Dystocia. *Obstet Gynecol* 2017;129(5):e123-e133. doi: 10.1097/AOG.0000000000002043. PMID: 28426618.

181. Rodríguez JM, Figueras J. Ictericia neonatal. *Protocolos de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría* 2008;38:372-383. Disponible en: [www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatología](http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatología)
182. Martis R, Brown J, Alsweiler J, Crawford TJ, Crowther CA. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4(4):CD011624. doi: 10.1002/14651858.CD011624.pub2. PMID: 27055233; PMCID: PMC7100550.
183. Carson MP, Frank MI, Keely E. Original research: postpartum testing rates among women with a history of gestational diabetes--systematic review. *Prim Care Diabetes* 2013;7(3):177-186. doi: 10.1016/j.pcd.2013.04.007. Epub 2013 May 15. PMID: 23684416.
184. Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, Grande C, Martin-Vaquero P, Jañez M, Gonzalez A. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(7):1053-1058. doi: 10.2337/diacare.22.7.1053. PMID: 10388966.
185. Megia A, Näf S, Herranz L, Serrat N, Yañez RE, Simón I, Vendrell J. The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG* 2012;119(7):891-894. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03325.x. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22530667.
186. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care* 2012;35(8):1648-1653. doi: 10.2337/dc11-2111. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22688550; PMCID: PMC3402242.
187. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25(10):1862-1868. doi: 10.2337/diacare.25.10.1862. PMID: 12351492.

188. SEGO. Trastornos hipertensivos del embarazo. Guía práctica de asistencia actualizada en 2006. Disponible en: <https://sego.es/documentos/gap/61-Trastornos-Hipertensivos-del-Embarazo1.pdf>.
189. Aguirre Unceta-Barrenechea A, Aguirre-Conde A, Pérez A, Echániz I. Recién nacido de peso elevado. Protocolos de Neonatología de la Asociación Española de Pediatría. 2008;10:85-90. Disponible en: [www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia](http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia).
190. Thornburg LL, Miles K, Ho M, Pressman EK. Fetal anatomic evaluation in the overweight and obese gravida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33(6):670-675. doi: 10.1002/uog.6401. PMID: 19479682.

## **VIII. ANEXOS**



**ANEXO I****ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1.</b>	Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 100g de glucosa	16
<b>Tabla 2.</b>	Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 75g de glucosa	18
<b>Tabla 3.</b>	Criterios diagnósticos de DMG utilizando el TTOG con 75g de glucosa propuestos por la IADPSG	19
<b>Tabla 4.</b>	Factores de riesgo de DMG	21
<b>Tabla 5.</b>	Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes	22
<b>Tabla 6.</b>	Principales estrategias diagnósticas en la actualidad	23
<b>Tabla 7.</b>	Factores condicionantes de resistencia a la insulina en el embarazo	27
<b>Tabla 8.</b>	Riesgo de resultados adversos materno-fetales en gestaciones con DMG, obesidad y sobrepeso versus gestaciones normales	57
<b>Tabla 9.</b>	Contribución de la DMG y la obesidad en los resultados adversos del embarazo en el Estudio HAPO	57
<b>Tabla 10.</b>	Proporción de DM tipo 2 en jóvenes atribuible a la exposición intrauterina a diabetes materna y/o sobrepeso-obesidad	58
<b>Tabla 11.</b>	Estimaciones del riesgo de sobrepeso y obesidad en la adolescencia atribuible a la exposición intrauterina a la DMG y/o el sobrepeso-obesidad	58
<b>Tabla 12.</b>	Objetivos de control glucémico	68
<b>Tabla 13.</b>	Ganancia de peso recomendada en la gestación según el IMC pregestacional	68
<b>Tabla 14.</b>	Ganancia de peso recomendada en la gestación según el IMC pregestacional	96
<b>Tabla 15.</b>	Diagnóstico del peso según el IMC	105
<b>Tabla 16.</b>	Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes	105
<b>Tabla 17.</b>	Criterios diagnósticos de dislipemia	105

<b>Tabla 18.</b>	Edad y antropometría maternas	109
<b>Tabla 19.</b>	Antecedentes personales y familiares maternos	110
<b>Tabla 20.</b>	Analítica del 1 <sup>er</sup> trimestre	112
<b>Tabla 21.</b>	Analítica del 2 <sup>o</sup> trimestre	112
<b>Tabla 22.</b>	O'Sullivan y TTOG 100 g	113
<b>Tabla 23.</b>	Analítica del estudio	114
<b>Tabla 24.</b>	Datos de control del seguimiento materno (variables cualitativas)	115
<b>Tabla 25.</b>	Datos de control del seguimiento materno (variables cuantitativas continuas)	115
<b>Tabla 26.</b>	Complicaciones de la gestación	117
<b>Tabla 27.</b>	Circunferencia Abdominal (p)	118
<b>Tabla 28.</b>	Peso Fetal Estimado	118
<b>Tabla 29.</b>	Líquido Amniótico	118
<b>Tabla 30.</b>	Doppler Útero-Placentario	119
<b>Tabla 31.</b>	Doppler Fetal-Umbilical	119
<b>Tabla 32.</b>	Edad gestacional al parto (semanas)	120
<b>Tabla 33.</b>	Características del parto	120
<b>Tabla 34.</b>	Complicaciones del parto	121
<b>Tabla 35.</b>	Datos antropométricos y test Apgar del recién nacido	122
<b>Tabla 36.</b>	Peso del RN agrupado por percentiles	122
<b>Tabla 37.</b>	IMC en RN GEG y PEG	123
<b>Tabla 38.</b>	Datos RN macrosomas	123
<b>Tabla 39.</b>	Sexo y complicaciones de recién nacido	124
<b>Tabla 40.</b>	Gestantes que no se tratarían con insulina por ningún criterio	126
<b>Tabla 41.</b>	Gestantes que se tratarían con insulina sólo por criterios maternos	127

<b>Tabla 42.</b>	Gestantes que se tratarían con insulina sólo por criterios fetales	128
<b>Tabla 43.</b>	Gestantes que se tratarían con insulina por ambos criterios	129
<b>Tabla 44.</b>	Gestantes que no llevarían insulina vs gestantes que si llevarían insulina por ambos criterios	130
<b>Tabla 45.</b>	Cumplimentación de la RRP materna	131
<b>Tabla 46.</b>	Antropometría materna en la RPP	131
<b>Tabla 47.</b>	Lactancia materna en la RPP	132
<b>Tabla 48.</b>	Analítica de la RPP	132
<b>Tabla 49.</b>	Diagnósticos maternos del RPP	133
<b>Tabla 50.</b>	Influencia de la paridad sobre los EHE en los grupos a estudio	135
<b>Tabla 51.</b>	Influencia de la paridad sobre las cesáreas en los grupos a estudio	136
<b>Tabla 52.</b>	Influencia de la paridad sobre las complicaciones del parto en los grupos a estudio	136
<b>Tabla 53.</b>	Influencia de la paridad sobre el peso del RN en los grupos a estudio	137
<b>Tabla 54.</b>	Influencia de la paridad sobre las complicaciones del RN en los grupos a estudio	137
<b>Tabla 55.</b>	Influencia de la paridad sobre el metabolismo de los HC en los grupos a estudio	138
<b>Tabla 56.</b>	Influencia de la paridad sobre la alteración del metabolismo de los HC en los grupos a estudio	138
<b>Tabla 57.</b>	Influencia del IMC materno sobre la EHE en los grupos a estudio	139
<b>Tabla 58.</b>	Influencia del IMC materno sobre las cesáreas en los grupos a estudio	139
<b>Tabla 59.</b>	Influencia del IMC materno sobre las complicaciones del parto en los grupos a estudio	140
<b>Tabla 60.</b>	Influencia del IMC materno sobre el peso del RN en los grupos a estudio	141

<b>Tabla 61.</b>	Influencia del IMC materno sobre las complicaciones del RN en los grupos a estudio	141
<b>Tabla 62.</b>	Influencia del IMC materno sobre el metabolismo de los HC en los grupos a estudio	142
<b>Tabla 63.</b>	Influencia del IMC materno sobre la alteración del metabolismo de los HC en los grupos a estudio	142

### ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Distribución de los transportadores de glucosa en la placenta humana en el primer y tercer trimestre	31
<b>Figura 2.</b>	Factores que afectan la transferencia de glucosa a través de la placenta humana	32
<b>Figura 3.</b>	Modelo de transporte de ácidos grasos placentarios	35
<b>Figura 4.</b>	Cambio espacio-temporal de los efectos de la insulina sobre la placenta	42
<b>Figura 5.</b>	Vía Ras/ERK de activación del receptor de la insulina	43
<b>Figura 6.</b>	Vía IRS/PI3K-Akt-mTOR de activación del receptor de la insulina	43
<b>Figura 7.</b>	Repercusiones materno-fetales de la DMG y la obesidad	56
<b>Figura 11.</b>	La relación de la fisiopatología y la evaluación clínica de los efectos de la diabetes en el feto	76
<b>Figura 12.</b>	Control glucémico	116
<b>Figura 13.</b>	Tratamiento con insulina	116
<b>Figura 14.</b>	Causas de cesárea urgente	121
<b>Figura 15.</b>	RN macrosomas	123
<b>Figura 16.</b>	Complicaciones del RN	125
<b>Figura 17.</b>	Diagnóstico del metabolismo de los hidratos de carbono en la RPP	134
<b>Figura 18.</b>	Diagnóstico del peso en la RPP	134

## ANEXO II

### HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES

**Título del Proyecto de investigación:**

ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO HABITUAL Y DE LOS RESULTADOS PERINATALES DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Investigador principal: MANUELA FERNANDEZ LOPEZ  
Nombre y dirección del centro: HOSPITAL CLINICO  
UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA  
ARRIXACA.MURCIA  
Teléfono: 968 369 537

**Invitación para participar**

Usted ha acudido a nuestra consulta por haber sido diagnosticada de diabetes mellitus gestacional en el segundo trimestre de la gestación. Confiamos que pueda dedicar algo de tiempo a leer esta hoja de información sobre un estudio clínico que se está llevando a cabo en nuestra unidad de diabetes gestacional.

No tiene que tomar ninguna decisión en este momento si no desea hacerlo. Lea esta hoja de información detenidamente. Debe comprender los motivos por los que se realiza esta investigación y lo que implica. Si hay algo que no le queda claro o cualquier palabra o contenido de esta hoja de información que no comprenda, no dude en preguntar al médico o personal del estudio. Puede hacer tantas preguntas como desee.

**Uno de los miembros de nuestro equipo repasará esta hoja de información con usted y le responderá cualquier pregunta que tenga.**

Esta hoja de información explica en qué consiste esta investigación y su papel en él si decide participar. También describe su derecho a decidir no participar o a retirarse del estudio en cualquier momento.

La parte 1 de esta hoja de información le indica el objetivo de este estudio y lo que sucederá si participa. La parte 2 le ofrece información más detallada sobre la realización del estudio.

Si decide participar, se le pedirá que firme el formulario de consentimiento informado al final de esta hoja de información.

No se realizará ningún procedimiento del estudio hasta que haya firmado el formulario de consentimiento informado adjunto a esta hoja de información para el sujeto.

Haga preguntas en cualquier momento si hay algo que no quede claro.

## **1. ¿Cuál es el objetivo del estudio?**

Este estudio comparará el tratamiento de las mujeres con la diabetes gestacional (DMG) basado predominantemente en los exámenes de ecografía del crecimiento fetal mensuales con un enfoque basado únicamente en la glucemia materna. El objetivo es intentar ajustar el tratamiento materno de la diabetes gestacional según el crecimiento intrauterino del bebé, ya que es el consumidor final del aumento del azúcar materno, evitando tratamientos innecesarios en madres cuyo niño crece de una forma adecuada y también disminuir fetos pequeños para la edad gestacional por déficits de alimentación maternos. Actualmente, el tratamiento de la diabetes durante la gestación intenta normalizar los niveles de azúcar en la madre sin tener en cuenta la situación intraútero fetal. Este enfoque de tratamiento según “niveles de glucosa maternos” requiere una monitorización frecuente de glucosa en todas las mujeres y una terapia con insulina en un porcentaje importante de gestantes. En contraste, la gestión de la Diabetes guiada por criterios fetales puede identificar los embarazos de bajo riesgo para alteraciones en el crecimiento fetal intraútero y limitar seguimiento intensivo innecesarios y / o establecer terapia para las personas con alto riesgo de un crecimiento fetal alterado.

El objetivo de este estudio de investigación es:

- Comparar las necesidades de tratamiento según criterios maternos y fetales.
- Comparar las diferencias en el crecimiento fetal según tratamiento por criterios glucémicos maternos frente a criterios de seguimiento ecográfico fetal.
- Comparar los resultados perinatales en ambos grupos de tratamiento.

Durante el estudio se realizarán las exploraciones médicas habituales para comprobar el bienestar materno y del bebé, no precisando realizar otros controles adicionales. No será necesario realizar extracciones de sangre al recién nacido.

Se han completado estudios clínicos previos comparando estas dos formas de seguimiento y tratamiento de la diabetes gestacional, existiendo datos en que el tratamiento según el crecimiento fetal ofrece la misma seguridad para el feto y la madre, y apuntan a que puede disminuir, tanto el número de gestantes tratadas, como el número de fetos pequeños para la edad gestacional en el momento del nacimiento.

## **2. ¿Por qué se me ha invitado?**

Se le pide que participe en este estudio clínico porque está embarazada y tiene un diagnóstico de diabetes gestacional y no tiene ninguna enfermedad grave.

Este estudio se realizará en nuestra unidad de diabetes y gestación e involucrará a unas 200 mujeres de, al menos, 18 años de edad.

Esta hoja de información explica lo que implicará el estudio clínico y cuál será su papel en él si decide participar.

## **3. ¿Tengo que participar?**

Tiene la total libertad de decidir si desea o no participar en este estudio. Describiremos el estudio y repasaremos esta hoja de información. Si acepta participar, se le pedirá que firme un formulario de consentimiento informado.

No tiene que participar como voluntaria en este estudio clínico para recibir atención y tratamiento médico estándar. Incluso si decide participar, puede cambiar de opinión en cualquier momento y retirarse del estudio sin tener que dar ningún motivo ni sufrir consecuencias.

#### **4. ¿Qué me sucederá si participo?**

Si reúne los requisitos para participar en el estudio, se le asignará al azar (como cuando se lanza una moneda al aire) para seguir un seguimiento según los criterios glucémicos maternos o según el crecimiento fetal.

Este es un estudio abierto sin enmascaramiento, lo que significa que usted y el médico del estudio sabrán a cuál de los grupos de seguimiento se le ha asignado.

Tendrá que acudir a las visitas habituales y necesarias para el seguimiento y control de su diabetes gestacional.

El estudio se dividirá en 2 partes:

1. Desde la selección hasta el día del parto. Esta parte incluye el período de seguimiento de su gestación hasta el momento del parto.
2. Período postparto hospitalario: Estudio de tamaño de antropometría y adiposidad del recién nacido.

#### **5. ¿Qué visitas y pruebas deberé realizarme?**

##### **1. Fase de selección y seguimiento**

###### **Visita 1**

Antes de iniciar el estudio, se determinará su idoneidad preguntándole sus antecedentes médicos y de embarazos, realizando exploraciones físicas y ginecológicas, determinando su presión arterial y frecuencia cardíaca y recogiendo muestras de sangre y orina para análisis de laboratorio. También se determinarán la frecuencia cardíaca, el tamaño y el peso (mediante ecografía) de su bebé, grosor del pániculo adiposo del abdomen fetal, grosor placentario y el índice de LA.

Si las pruebas de selección indican que reúne los requisitos para participar en el estudio y sigue queriendo participar, se le asignará al grupo de seguimiento del estudio.

En la consulta de Endocrinología se le instruirá en la dieta que debe seguir y se le prescribirá un ejercicio. Se le instruirá en el autocontrol de la glucemia capilar.

Los análisis clínicos son los habituales que se realizan en el seguimiento.

###### **Visita 2**

En las visitas sucesivas se le realizará un control Obstétrico con ecografía analizando el desarrollo del feto con un análisis de la adiposidad fetal mediante la medida del grosor del pániculo adiposo materno, estimación de peso fetal, estudio hemodinámico fetal, grosor placentario e índice de líquido amniótico. El Endocrinólogo analizará los resultados glucémicos maternos, ajustando el tratamiento según los resultados maternos o según el crecimiento fetal. Se instaura la necesidad del tratamiento según estos resultados.

###### **Parto**

Los controles de final de la gestación y la finalización de la gestación se realizarán por criterios clínicos. No hay diferencias por participar o no en el estudio.

## **5. Gastos y pagos**

No incurrirá en ningún gasto relacionado con su participación en el estudio. No puede realizarse ningún pago a las pacientes por participar. Se trata de un estudio Hospitalario para intentar esclarecer cual es el tratamiento de la diabetes gestacional, no existiendo ningún fin económico, ni empresa financiadora.

## **6. Personas de contacto**

Si tiene alguna pregunta sobre este estudio, o sobre qué hacer si enferma mientras está participando en el estudio, contacte con el investigador del estudio.

Nombre:

Teléfono de contacto:

Puede realizar cualquier pregunta sobre este estudio en cualquier momento a lo largo del mismo.

## **7. ¿Qué tendré que hacer?**

Si decide participar en este estudio, tendrá algunas responsabilidades que se describen a continuación.

- Debe estar dispuesta a participar en las pruebas del estudio y seguir las instrucciones dadas por el médico del estudio.
- Debe acudir al centro del estudio para todas las visitas con el médico del estudio.
- Debe informar a su médico del estudio sobre cualquier cambio en su estado físico o mental que se produzca durante el transcurso de su participación en el estudio, independientemente de que crea que está relacionado con el estudio o no.
- No puede participar en ningún otro estudio de investigación durante su embarazo.

## **8. ¿Cuáles son los tratamientos alternativos?**

No existen tratamientos alternativos para el seguimiento de la diabetes gestacional.

## **9. ¿Cuáles son las posibles desventajas y riesgos de participar?**

El control de su gestación se realizará dentro de los protocolos clínicos que dispone el hospital, no suponiendo una desventaja o asumir algún riesgo

## **10. ¿Se mantendrá confidencial mi participación en el estudio?**

Los médicos del estudio y su personal tienen que recopilar parte de sus datos personales y los de su hijo para los fines del estudio ("Datos del estudio"), como son: fecha de nacimiento, sexo y datos personales sobre su salud o estado físico o mental. Solo el médico del estudio y sus colaboradores, tendrán acceso a su información personal y la de su hijo, cuando lo soliciten, para comprobar los datos y los procedimientos del estudio. Estas personas cumplirán con el deber de mantener el secreto inherente a su profesión. Siempre deben mantener la confidencialidad de los datos de conformidad con la legislación actual.

El médico del estudio y sus colaboradores usarán los datos recopilados para los fines de este estudio. El médico del estudio y sus colaboradores son responsables de la gestión de los datos del estudio, de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos Personales y el Real Decreto 1720/2007 de 21 de

diciembre, mediante el cual se regula el desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre sobre Protección de Datos Personales, especialmente en lo que respecta al procesamiento de datos personales.

Los resultados del estudio pueden divulgarse en publicaciones médicas, aunque, si esto ocurre, su identidad y la identidad de su hijo nunca se revelarán.

Puede no participar en el estudio si no está de acuerdo con la recopilación, registro o transferencia de sus datos, tal como se ha descrito anteriormente

### **11. ¿Qué sucederá con cualquiera de las muestras que doy?**

Sus muestras solo se utilizarán para los fines relacionados con este estudio y para ningún otro fin en absoluto sin su aprobación y sin la aprobación del Comité Ético. Tiene derecho a negarse a que se realicen estos análisis adicionales y puede solicitar en cualquier momento la destrucción de las muestras.

### **12. ¿Qué pasará con los resultados del estudio de investigación?**

La información (información médica y personal) recopilada sobre usted y otros sujetos que participen en este ensayo se registrará y procesará solo mediante ordenador por personas autorizadas. Los resultados del estudio también pueden publicarse o presentarse en reuniones científicas y usarse en futuros estudios de investigación. Estos resultados se mantendrán anónimos (presentados de forma codificada) y será imposible vincularlos con ninguna persona concreta.

### **13. ¿Quién organiza y realiza el estudio clínico?**

Este estudio lo promueven y lo realizan los Servicios de Obstetricia y Ginecología y el Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

### **14. ¿Quién ha revisado el estudio?**

El estudio ha sido aprobado por el Comités Ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

**Gracias por el tiempo dedicado a leer esta hoja de información.**

**Si ha leído la hoja de información, comprende en qué consiste el estudio y desea participar, firme el formulario de consentimiento. Se le entregará una copia del formulario de consentimiento y de la hoja de información para que se la lleve a casa.**

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio: ESTUDIO COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO HABITUAL Y DE LOS RESULTADOS PERINATALES DE LA DIABETES MELLITUS GESTACIONAL**

**Número de Estudio:**

**Promotor del estudio: Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Servicio de Endocrinología.  
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**

1. Confirmando que he leído y entiendo la hoja de información del estudio arriba mencionado. Confirmando que se me ha explicado el estudio y he tenido la oportunidad de realizar preguntas y suficiente tiempo para decidir si deseo participar. Sé con quién ponerme en contacto si tengo más preguntas.
2. Confirmando que voluntariamente acepto participar en este estudio, soy consciente de las condiciones de participación y libre de abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar un motivo. Entiendo que no renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este formulario de consentimiento informado.
3. Entiendo que partes de mis informes médicos serán revisados por médicos del Servicio de Obstetricia y Ginecología y del servicio de Endocrinología del Hospital clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Doy mi permiso para que estas personas tengan acceso a dichos registros médicos.
4. Acepto que mis datos personales codificados puedan archivar de acuerdo con la legislación aplicable.
5. Acepto se obtengan de mí muestras biológicas (sangre, orina, etc.) para los fines de este estudio.
6. Acepto participar en este estudio

**Se le entregará un original de la hoja esta hoja de información y del formulario de consentimiento informado firmado para que lo conserve.**

“Leído y comprendido”

Firme y feche este documento personalmente.

\_\_\_\_\_  
Nombre y apellidos de la paciente

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del testigo (si procede)

\_\_\_\_\_  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre completo del investigador que explica el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Firma

## ANEXO III

### RECOMENDACIONES SOBRE ALIMENTACIÓN EN LA DIABETES GESTACIONAL

Cada alimento está compuesto en diferente proporción por **hidratos de carbono, proteínas, grasas, agua y micronutrientes** (vitaminas). En su caso debe saber que cuando hablamos de diabetes nos referimos a los hidratos de carbono o “azúcares” que son quienes influyen directamente en los niveles de glucosa. Dentro de los **hidratos de carbono o azúcares** tenemos dos tipos o clases: los **simples/rápidos** y los **complejos/lentos**. No consiste en dejar de tomar hidratos de carbono, sino evitar los azúcares simples o de absorción rápida y dar prioridad a los azúcares complejos o de absorción lenta dentro de una alimentación variada y equilibrada en la que participen todos los grupos de alimentos básicos.

- Comer varias veces al día y evitar periodos de ayuno prolongados.
- Realizar de 5 a 6 tomas diarias: desayuno-almuerzo-comida-merienda-cena y en ocasiones también tomar una pequeña ración antes de acostarse si han pasado varias horas tras la cena(un lácteo/pieza fruta). Evitar comidas copiosas.
- No tomar azúcar miel ni dulces (tanto caseros como industriales): bizcochos, bollería, magdalenas, pasteles, tartas, bombones, helados, golosinas.
- Precaución con los productos “para diabéticos” y los “sin azúcar” porque suelen ser sin azúcares añadidos. Estos productos de por sí ya llevan azúcar.
- Consumir varias piezas de fruta al día (evitar los higos, chirimoya, pasas, dátiles, uvas). No tomar zumos (ni naturales ni industriales).
- Se pueden tomar refrescos “zero”, pero no se debe abusar de ellos. La mejor bebida es el agua.
- Para endulzar bebidas o alimentos se pueden utilizar edulcorantes (aspartamo o estevia), pero no es recomendable abusar de ellos.
- Consumir legumbres (lentejas, garbanzos, alubias) 3 veces por semana. No mezclarlos con patatas, arroz o pasta. Preferible integral.
- Evitar los fritos, empanados y rebozados. Preparar los alimentos a la plancha, al horno o hervidos.
- Evitar los panes industriales (de molde). Consumir pan de panadería y preferiblemente integral.

## MODELO DE DIETA EN LA DIABETES GESTACIONAL

- **DESAYUNO**
  1. Un vaso de leche desnatada o 2 yogures desnatados.
  2. Tostada de pan (1/2 panecillo) con tomate y una cucharadita de aceite o 4 galletas tipo “María”.
- **ALMUERZO**
  - Una pieza de fruta y un yogur desnatado.
- **COMIDA**
  1. Ensalada variada con hortalizas (lechuga, tomate, zanahoria, pepino, pimiento, aceitunas, espárragos...). Evitar el maíz y la remolacha.
  2. - Plato de guiso de legumbres
    - o
    - Carne/pescado con guarnición pequeña de patata, pasta o arroz.
  3. Pan (1/2 panecillo).
  4. Una pieza de fruta.
- **MERIENDA**
  - Una pieza de fruta y un yogurt desnatado.
- **CENA**
  1. Verduras hervidas, asadas o en puré.
  2. Filete de carne, pescado o huevo (cocido o en tortilla).
  3. Pan (1/2 panecillo).
  4. Una pieza de fruta.
- **RECENA**
  - Un vaso de leche desnatada o 2 yogures desnatados.

(\*) Si entre el almuerzo y la comida o la merienda y la cena pasan más de 3 horas debe tomar una pieza de fruta.

## ETIQUETA NUTRICIONAL DE LOS ALIMENTOS

Es conveniente acostumbrarse a leerla y conocer el perfil nutricional de lo que se está comiendo, se puede sorprender sobre el aporte calórico y/o la cantidad de azúcares simples que está tomando.

Nutriente	Valor medio Por cada 100 g	% CDR (cantidad diaria recomendada)
Valor energético	Kcal	%
Proteínas	g	%
Hidratos de carbono de los cuales azúcares	g	%
Grasas (saturadas)	g	%
Fibra	g	%
Sodio	g	%
Vitaminas Minerales		%

### ANEXO IV



## CONTROL DE GLUCOSA DIABETES GESTACIONAL



*Servicio de Endocrinología y Nutrición*

**Objetivos de glucosa**

Ayunas	
1 hora tras iniciar ingesta (desayuno/comida/cena)	

FECHA	AYUNAS ANTES DEL DESAYUNO	1 HORA DESPUÉS DESAYUNO	1 HORA DESPUÉS COMIDA	1 HORA DESPUÉS CENA	OBSERVACIONES