



Incidencia y factores clínicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa

Domínguez-Vigo P,¹ Álvarez-Silvares E,² Alves-Pérez MT,³ Domínguez-Sánchez J,⁴ González-González A⁴

Resumen

ANTECEDENTES: la diabetes gestacional es una variante de la diabetes mellitus porque comparten una fisiopatología común: resistencia a la insulina en los órganos diana e insuficiente secreción de la misma por las células β -pancreáticas. La gestación es una situación fisiológica única que ofrece la oportunidad de identificar el riesgo futuro de diabetes mellitus.

OBJETIVO: determinar la incidencia a largo plazo de diabetes mellitus en mujeres con diagnóstico previo de diabetes gestacional e identificar los factores clínicos de riesgo para padecer la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio de casos y controles anidados en una cohorte. Se seleccionaron las pacientes que entre 1996 y 2009 se diagnosticaron con diabetes gestacional. Se estimó la incidencia de diabetes mellitus y se diferenciaron dos subgrupos:

- Grupo casos (A): mujeres con diabetes mellitus posterior al diagnóstico de diabetes gestacional.
- Grupo control (B): muestra aleatoria de mujeres con antecedente de diabetes gestacional que en el periodo de seguimiento permanecieron con concentraciones normales de glucosa.

Ambos grupos se estudiaron, máximo, 18 años después del parto.

Mediante el estudio de supervivencia de Kaplan Meier se obtuvo la influencia de las diferentes variables gestacionales en la aparición posterior de diabetes mellitus en función del parámetro tiempo y se aplicaron los modelos de COX para las variables categóricas.

Las variables significativas se analizaron con COX multivariante. En todos los análisis se calculó la razón de Hazard con intervalos de confianza de 95%.

RESULTADOS: se estudiaron 671 pacientes y la incidencia de diabetes mellitus fue de 10.3% en quienes tuvieron el antecedente de diabetes gestacional. Se identificaron como factores de riesgo en la gestación índice para diabetes mellitus posterior: edad materna mayor de 35 años y menor de 27 años, IMC mayor de 30 kg/m², estados hipertensivos de la gestación, tratamiento con insulina, mal control metabólico y más de una gestación complicada con diabetes gestacional.

CONCLUSIONES: en el embarazo complicado con diabetes gestacional se han identificado factores clínicos que determinan mayor probabilidad de evolución a diabetes mellitus a mediano y largo plazo.

PALABRAS CLAVE: diabetes gestacional, diabetes mellitus, incidencia, factores de riesgo.

¹ Médico interno residente, servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

² Jefa de la Sección de Obstetricia, servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

³ Grupo de Investigación NECOM, Universidad de Vigo, España.

⁴ Médico interno residente, servicio de Medicina de Familia y Comunitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España. Médico de familia, Centro de Salud Vilardévo, Ourense, España.

Recibido: noviembre 2015

Aceptado: febrero 2016

Correspondencia

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Domínguez-Vigo P, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT, Domínguez-Sánchez J, González-González A. Incidencia y factores clínicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa. Ginecol Obstet Mex. 2016 abril;84(4):228-242.



Ginecol Obstet Mex. 2016 Apr;84(4):228-242.

Incidence and clinical risk factors for the development of diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes

Domínguez-Vigo P,¹ Álvarez-Silvares E,² Alves-Pérez MT,³ Domínguez-Sánchez J,⁴ González-González A⁴

Abstract

BACKGROUND: Gestational diabetes is considered a variant of diabetes mellitus as they share a common pathophysiological basis: insulin resistance in target and insufficient secretion of it by pancreatic β-cell bodies. Pregnancy is a unique physiological situation provides an opportunity to identify future risk of diabetes mellitus.

OBJECTIVE: To determine the long-term incidence of diabetes mellitus in women who have previously been diagnosed with gestational diabetes and identifying clinical risk factors for developing the same.

METHODS: nested case-control cohort study. 671 patients between 1996 and 2009 were diagnosed with gestational diabetes were selected. The incidence of diabetes mellitus was estimated and 2 subgroups were formed:

- Group A or cases: women who develop diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes.
- Group B or control: random sample of 71 women with a history of gestational diabetes in the follow-up period remained normoglycemic.

Both groups were studied up to 18 years postpartum.

By studying Kaplan Meier survival of the influence of different gestational variables it was obtained in the later development of diabetes mellitus with time parameter and COX models for categorical variables were applied.

Significant variables were studied by multivariate Cox analysis. In all analyzes the Hazard ratio was calculated with confidence intervals at 95%.

RESULTS: The incidence of diabetes mellitus was 10.3% in patients with a history of gestational diabetes. They were identified as risk factors in the index pregnancy to later development of diabetes mellitus: greater than 35 and younger than 27 years maternal age, BMI greater than 30kg/m², hypertensive disorders of pregnancy, insulin therapy, poor metabolic control and more than a complicated pregnancy with gestational diabetes.

CONCLUSIONS: Clinical factors have been identified in the pregnancy complicated by gestational diabetes that determine a higher probability of progression to diabetes mellitus in the medium and long term.

KEY WORDS: Gestational diabetes; mellitus diabetes; incidence; risk factor.

¹ Médico interno residente, servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

²Jefa de la Sección de Obstetricia, servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España.

³ Grupo de Investigación NECOM, Universidad de Vigo, España.

⁴ Médico interno residente, servicio de Medicina de Familia y Comunitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España, Médico de familia, Centro de Salud Vilardelvós, Ourense, España.

Correspondence

Dra. Esther Álvarez Silvares
esther.alvarez.s@gmail.com

ANTECEDENTES

La estimación actual es que en el mundo existen 2,100 millones de personas de las que casi 30% son obesas o tienen problemas de sobrepeso.¹ En este contexto de pandemia de obesidad, en las últimas décadas la incidencia mundial de diabetes mellitus se ha incrementado de manera muy notoria. Según un informe reciente de la International Diabetes Federation² se prevé que en el 2030 alrededor de 552 millones de personas padecerán diabetes mellitus y ésta será la séptima causa de mortalidad en el mundo.³

El mayor aumento en la incidencia de diabetes mellitus se ha registrado en adultos menores de 50 años, entre ellos las mujeres en edad fértil.⁴ Por esta razón, en los últimos años el aumento de la obesidad en la población obstétrica, la edad materna avanzada y la diabetes gestacional se han convertido en un problema de salud pública.⁵

En la actualidad se desconoce el mecanismo fisiopatológico preciso que origina la diabetes gestacional; pero sí se sabe que los cambios hormonales fisiológicos del embarazo constituyen un factor desencadenante de la intolerancia a la glucosa responsable de este padecimiento. En este sentido, el embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina. La diabetes gestacional y la diabetes mellitus comparten una fisiopatología similar caracterizada por dos principales defectos metabólicos:⁶ resistencia periférica de las células diana a la actividad de la insulina y la secreción insuficiente de insulina por las células β pancreáticas. Es por este hecho por lo que podría considerarse a la diabetes gestacional como la diabetes mellitus en evolución y justificaría que muchas de estas pacientes padezcan en el futuro diabetes mellitus franca.

La trascendencia de padecer diabetes gestacional no sólo radica en que es un factor de riesgo de-

mostrado de morbilidad y mortalidad perinatal, sino que en la actualidad existe amplia evidencia científica que respalda que estas mujeres tienen un riesgo elevado de padecer diabetes mellitus y diversas alteraciones cardiovasculares en el futuro.⁷⁻⁹ En comparación con las embarazadas con concentraciones de glucosa normales, se ha estimado que las mujeres con diabetes gestacional tienen un riesgo incluso siete veces mayor de padecer diabetes mellitus.⁷ También está reportado que un tercio de las mujeres con diabetes mellitus tienen antecedentes de diabetes gestacional.¹⁰ Por todas estas implicaciones, el embarazo es una oportunidad para evaluar determinados factores de riesgo cardiovascular y diabetógenos a una edad temprana.

En la bibliografía se encuentra una amplia gama de estudios que trata de identificar los predictores clínicos de la diabetes mellitus en mujeres que tuvieron diabetes gestacional, aunque con resultados dispares en función del periodo de seguimiento, los criterios diagnósticos y el tamaño de la muestra.

La importancia de la identificación temprana de mujeres jóvenes en riesgo de padecer diabetes mellitus estriba en el hecho de que existen estudios clínicos aleatorizados que han demostrado que esta enfermedad endocrino-metabólica crónica puede prevenirse o retrasarse en proporción de casos con medidas tan simples como una dieta saludable, realización de actividad física regular, mantenimiento de un peso corporal normal y suprimiendo el hábito tabáquico.¹¹⁻¹⁵ Sin embargo, la identificación de la población en riesgo para detectar diabetes mellitus sigue siendo un punto crítico para trasladar estos resultados a la práctica clínica.

El objetivo primario de nuestro estudio fue: estimar la incidencia de diabetes mellitus en mujeres previamente diagnosticadas con diabetes gestacional e identificar los parámetros



clínicos coexistentes en la gestación que ayuden a seleccionar al grupo de mujeres con mayor probabilidad de padecer diabetes mellitus a mediano y largo plazos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos controles anidados en una cohorte efectuado en pacientes atendidas entre 1996 y 2009 con diagnóstico de diabetes gestacional. Se seleccionó un grupo de pacientes con diabetes gestacional y seguimiento glucémico posterior. Del grupo total se estimó la incidencia de diabetes mellitus en embarazadas con diabetes gestacional y se establecieron dos cohortes diferenciadas:

- Grupo A (casos) constituido por mujeres con diabetes gestacional que posteriormente padecieron diabetes mellitus.
- Grupo B (control) integrado por una muestra aleatoria de embarazadas con diabetes gestacional que no padecieron diabetes mellitus.

El seguimiento de los grupos fue, incluso, de 18 años tras el parto hasta el diagnóstico de diabetes mellitus.

El protocolo de cribado de diabetes gestacional utilizado en nuestro hospital sigue las recomendaciones del Segundo taller-conferencia de diabetes gestacional (ADA 1985).¹⁶ El tamizaje de diabetes gestacional se indica a todas las embarazadas entre la semana 24 y 28 y en la primera consulta si existen factores de riesgo (edad mayor de 35 años, IMC ≥ 30 , antecedentes familiares, hijo macrosómico anterior, diabetes gestacional en la gestación previa). Este tamizaje se realiza mediante la determinación de la glucemia plasmática 1 hora después de la ingesta de 50 g de glucosa (prueba de O'Sullivan). Cuando la glucemia plasmática resultante es más o menos mayor de 140 mg/dL (7.77 mmol/dL), se

indica una sobrecarga oral con 100 g de glucosa (SGOT) luego de 3 días de dieta no restrictiva de hidratos de carbono. Se analiza la glucemia plasmática a los 0, 60, 120 y 180 minutos.

Definiciones

Gestación índice: primera gestación de la mujer complicada con diabetes gestacional.

Diabetes gestacional: dos o más valores alterados en una sobrecarga oral con 100 g de glucosa según los criterios del *National Diabetes Data Group*:¹⁷ glucosa basal: 105 mg/dL (5.83 mmol/dL), valor a la primera hora: 190 mg/dL (10.55 mmol/dL), valor a la segunda hora: 165 mg/dL (9.16 mmol/dL), valor a la tercera hora: 145 mg/dL (8.05 mmol/dL).

Diabetes mellitus: se emplearon los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2015(ADA).¹⁸

- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/dL) acompañada de síntomas de diabetes.
- Glucemia ≥ 126 mg/dL (6.99 mmol/dL) en más de una ocasión previo ayuno.

Buen control metabólico de la diabetes gestacional: cuando la glucemia preprandial varía entre 70 y 100 mg/dL (3.89-5.55 mmol/dL), glucemia 1 hora postprandial menor de 140 mg/dL (7.77 mmol/dL), glucemia 2 horas posprandial menor de 120 mg/dL (6.66 mmol/dL), cetonuria negativa en la primera orina, fructosamina menor de 300 mmol/L y ausencia de hipoglucemias severas.

Estudio estadístico

En el inicio se realizó un análisis descriptivo en donde las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mediana, mínimo-máximo.

Para conocer la normalidad de las variables se aplicaron las pruebas de Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk.

Mediante el estudio de supervivencia de Kaplan Meier (test de Log-Rank) se obtuvo la influencia de las diferentes variables gestacionales en la aparición posterior de diabetes mellitus en función del parámetro tiempo y los modelos de COX (*proportional hazards model*) para las variables categóricas.

En las variables continuas se realizaron modelos de regresión de COX univariante utilizando suavizante *p-spline*. El objetivo de este análisis fue determinar, en las variables no lineales, su comportamiento y los distintos estratos o categorías, para luego introducirlas en el análisis multivariante. En las variables continuas lineales se establecieron dos grupos: el de riesgo y el protector de diabetes mellitus; se calculó en segundo tiempo el riesgo de diabetes mellitus mediante el modelo de Cox, introduciendo esa variable como categórica binaria.

Las variables significativas en este primer análisis y las que resultaron de interés clínico se introdujeron en el análisis de COX multivariante (prescindiendo de las que tuvieron colinealidad o eran combinación lineal de otras). En todos los análisis se calculó la razón de Hazard (HR) con los intervalos de confianza de 95%.

En todos los análisis se consideraron estadísticamente significativas las diferencias con $p < 0.05$.

Los análisis se realizaron con SPSS15.0, Epidat 4.1 y el programa de cómputo libre R (<http://www.r-project.org>) -library survival, library smoothHR.

RESULTADOS

Se seleccionaron 671 pacientes que entre 1996 y 2009 se les diagnosticó diabetes gestacional;

se excluyeron 176 por datos incompletos en el expediente clínico. El periodo medio de seguimiento de la cohorte fue de 12.19 ± 0.43 años (IC95%: 12.06-13.76). Figura 1

En el lapso de estudio 51 pacientes resultaron con diabetes mellitus, del total de 495, lo que da una incidencia acumulada de diabetes mellitus de 10.3%.

En el Cuadro 1 se encuentra el análisis descriptivo de las variables clínicas de ambos grupos.

Estudio de supervivencia de Kaplan-Meier (test de Log-Rank): las gestantes multíparas en la gestación índice tuvieron un tiempo medio de inicio franco de diabetes mellitus de 12.84 ± 0.55 años (IC95%:11.56-13.92); sin embargo, en las primíparas el tiempo medio de inicio fue de 13.16 ± 0.71 años (IC95%:11.76-14.55). Las primíparas resultaron con diabetes mellitus más tardíamente que las multíparas, pero sin que esto tuviera significación estadística ($p = 0.38$). No se encontraron diferencias entre primíparas y multíparas en función del tiempo que tardan en ser diabéticas. Figura 2

Las embarazadas fumadoras tuvieron diabetes mellitus un año antes que las no fumadoras; en las primeras a 12.07 ± 1.10 años (IC 95%:9.90-

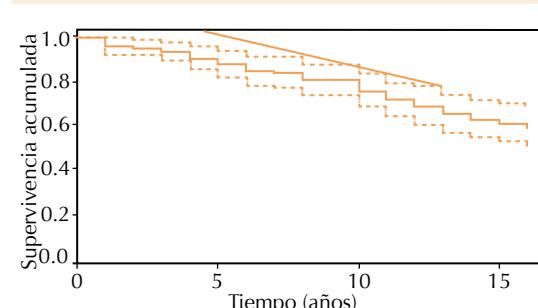


Figura 1. Kaplan-Meier para incidencia acumulada de diabetes.

**Cuadro 1.** Análisis descriptivo de las variables clínicas de ambos grupos

		Media	Mediana	Desv.Típ	Mínimo	Máximo
Edad (años)	Controles	33.27	34	4.01	26	43
	Casos	33.18	35	7.03	19	42
Peso (kg)	Controles	69.24	65	14.73	49	113
	Casos	83.69	83	19.64	49	124
IMC	Controles	27.03	25.39	5.41	19.62	44.10
	Casos	32.94	33.2	7.67	20.3	51.61
Amenorrea al parto	Controles	38.53	38.71	1.71	30.86	41.71
	Casos	38.45	38.57	1.92	30.86	41.86
Peso fetal (g)	Controles	3141,62	3200	527,32	1460	4200
	Casos	3297	3300	609,19	1200	4640

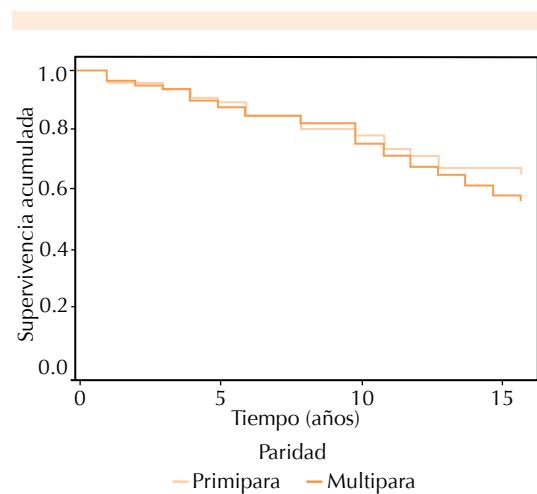


Figura 2. Curva Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función de la paridad 2D) Necesidad de tratamiento con insulina durante la diabetes gestacional; 2E) Control metabólico de diabetes gestacional; 2F) Coexistencia de diabetes gestacional con estados hipertensivos de la gestación.

14.23) en comparación con 13.18 ± 0.45 (IC95%:12.30-4.07). Esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p = 0.7$). Figura 3

En las pacientes con antecedentes familiares de diabetes el tiempo medio de inicio de la diabetes mellitus fue de 13 ± 0.81 años, y sin este antecedente la aparición de la enfermedad fue a los 12.94 ± 0.51 (IC 95%:11.93-13.95) años.

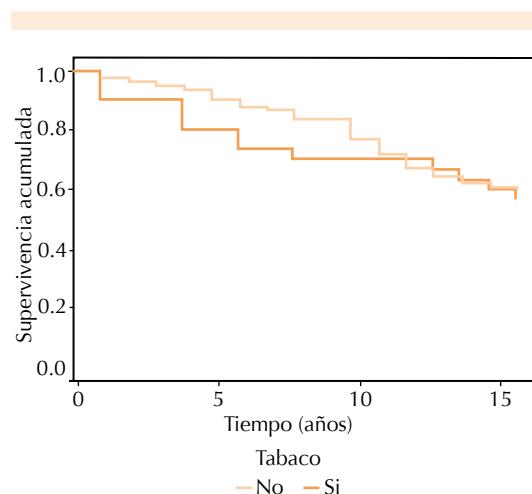


Figura 3. Curva Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función del hábito tabáquico.

(Figura 4) Este parámetro no obtuvo significación estadística ($p = 0.48$).

Las embarazadas que requirieron insulina para el control de la diabetes gestacional iniciaron con diabetes mellitus en un tiempo estimado de 11.87 ± 0.79 años (IC95%:10,32-13,43). Por el contrario, quienes se controlaron solo con “dieta” tuvieron diabetes mellitus en 13.5 ± 0.49 (IC95%:12.63-14.53). Estas diferencias en el tiempo son estadísticamente significativas ($p = 0.02$). Figura 5

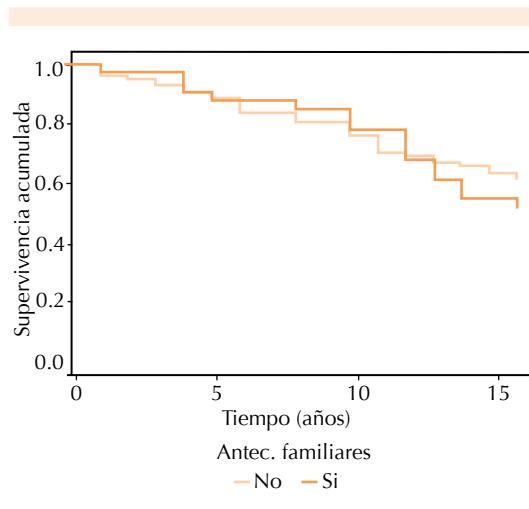


Figura 4. Curva Kapplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función de los antecedentes familiares de diabetes mellitus.

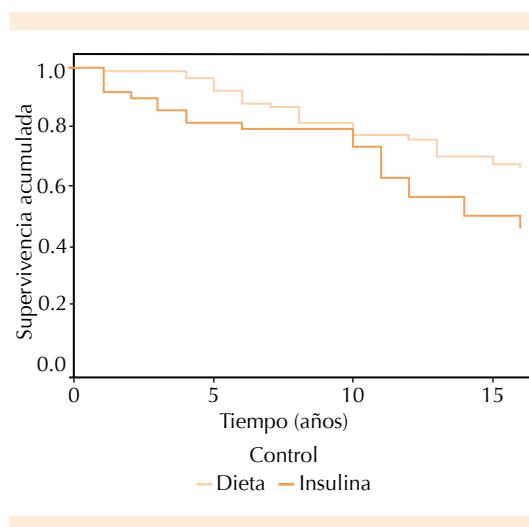


Figura 5. Curva Kapplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función del control de la diabetes gestacional con insulinoterapia o dieta.

En el grupo de gestantes que requirieron insulina, la mediana de tiempo fueron 14 años lo que implica que 50% de esas mujeres tuvieron diabetes mellitus en los 14 primeros años posparto.

Cuando existió un “buen control metabólico” en la gestación índice, el tiempo medio en manifestar la diabetes mellitus fue de 13.57 ± 0.39 años (IC95%:12.81-14.33); por el contrario, las pacientes con “mal control” tuvieron la enfermedad en el transcurso de 7.79 ± 1.81 años (IC95%:4.23-11.34), con significación estadística ($p < 0.001$). En este último grupo la mediana de tiempo fue de 6 años; es decir, en los 6 primeros años posparto 50% tendrá diabetes mellitus. Figura 6

Las diabéticas gestacionales que padecieron algún estado hipertensivo del embarazo tuvieron un tiempo medio de inicio de la diabetes mellitus de 9.45 ± 1.65 años (IC95%: 6.21-12.69); este tiempo fue casi cuatro años menor respecto de las diabéticas sin estado hipertensivo del embarazo concomitante 13.25 ± 0.43 (IC95%:12.40-14.10), con $p < 0.001$. La mediana de tiempo fue de 10 años, lo que significa que 50% de esta cohorte tuvo diabetes mellitus en los 10 años siguientes al parto. Figura 7

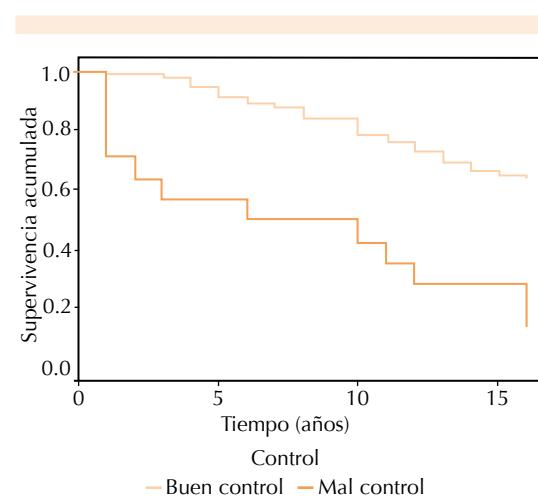


Figura 6. Curva Kapplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función de “buen/mal” control de la diabetes gestacional.

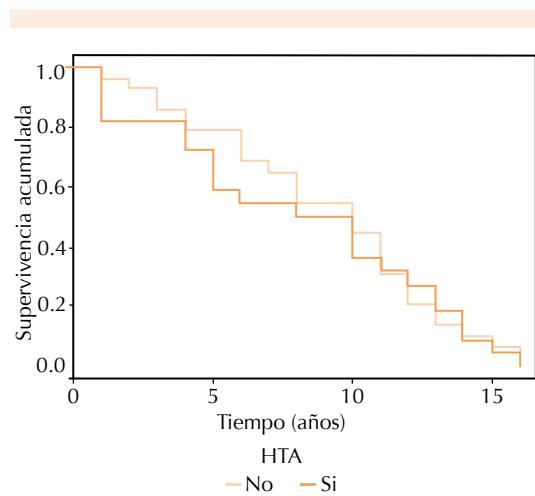


Figura 7. Curva Kaplan-Meier: tiempo al diagnóstico de diabetes mellitus en función de la coexistencia con estados hipertensivos del embarazo en la gestación índice.

En las mujeres con un único episodio de diabetes gestacional, la diabetes mellitus tarda en aparecer alrededor de 13.33 ± 0.46 años (IC95%: 12.43-14.22), mientras que si tuvieron más de una gestación complicada con diabetes gestacional el tiempo libre de enfermedad se acortó a 11.21 ± 1.13 (IC95%: 8.98-13.43). Se encontró significación estadística ($p = 0.03$).

Si la finalización de la gestación índice fue vaginal, el tiempo medio de inicio de la diabetes mellitus se cuantificó en 13.59 ± 0.49 años (IC95%: 12.64-14.54), pero en los casos de cesárea el tiempo medio fue de 11.62 ± 0.83 (IC95%: 9.99-13.24); con significación estadística ($p = 0.01$). La mediana de tiempo para el inicio de la diabetes mellitus fue de 13 años en este último grupo.

No hubo significación estadística ($p = 0.88$) en el tiempo libre de enfermedad al comparar las pacientes con lactancia materna o artificial. Así, el tiempo medio libre de enfermedad en la cohorte de lactancia materna fue de 13.08 ± 0.57 años

(IC95%: 11.96-14.19) y con lactancia artificial 12.72 ± 0.67 (IC95%: 11.41-14.03).

Con el modelo de regresión univariable de Cox se determinó el riesgo (hazard rate-HR-) de las variables de estudio.

Las embarazadas con mal control metabólico durante la diabetes gestacional tuvieron un riesgo mayor de diabetes mellitus con significación estadística ($p < 0.001$), con HR de 4.21 (IC95%: 2.2-8.06).

En pacientes tratadas con insulina existe el riesgo de padecer diabetes mellitus posterior ($p = 0.03$) y la HR es casi dos veces [1.84; (IC95% 2.19-8.06)] mayor que quienes se controlaron con dieta.

En pacientes con más de un embarazo complicado con diabetes gestacional existe un riesgo posterior de diabetes mellitus ($p=0.04$) con respecto a quienes tuvieron un solo embarazo complicado con diabetes gestacional y la HR es de 1.89 (IC95%: 1.02-3.49).

Cuando se diagnosticó estado hipertensivo del embarazo concomitante con diabetes gestacional hubo mayor riesgo de diabetes mellitus posterior ($p < 0.001$) con HR de 4.13 (IC 95%: 2.10-8.10).

La lactancia materna no influye en el riesgo de diabetes mellitus posterior ($p = 0.88$).

Al calcular la Hazard ratio ajustada para la variable edad se observó un riesgo en forma de cuchara lo que indica que se diferencian tres grupos de edad en función del riesgo de padecer diabetes mellitus. Figura 8

Las embarazadas diabéticas con edades comprendidas entre 27 y 35 años durante la gestación son quienes tienen menor riesgo de padecer

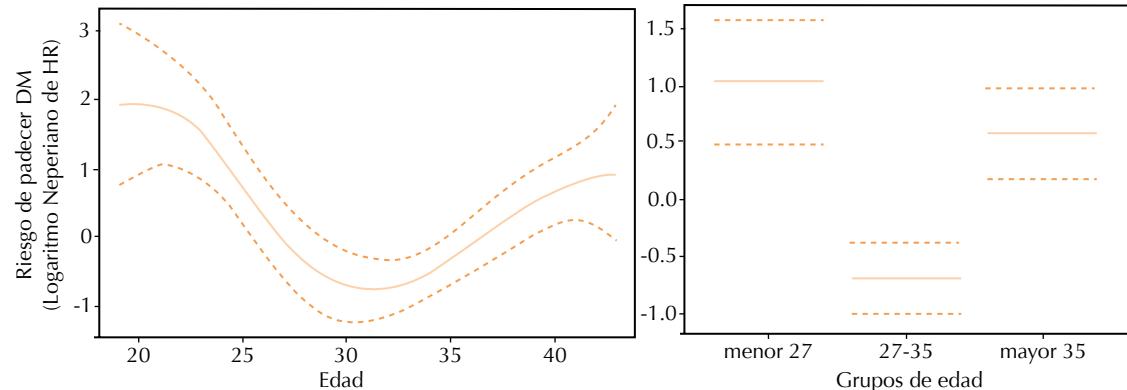


Figura 8. Hazard ratio ajustada para la variable edad. (Color negro: función de riesgo ajustado mediante p-spline, gris: IC superior e inferior al 95%).

diabetes mellitus. Las menores de 27 tienen una HR de 5.54 veces mayor (IC95%: 2.6-11.83) respecto de las anteriores. En las mayores de 35 años la HR de diabetes mellitus es 3.51 veces (IC95%:1.78-6.90) en relación con las gestantes entre 27 y 35 años de edad.

Al comparar a las menores de 27 años con las mayores de 35 no se encontraron diferencias significativas ($p = 0.17$).

En nuestro estudio calculamos que la edad de la gestante con menor riesgo de diabetes mellitus posterior es 31 años. Figura 9

El peso materno previo al embarazo y el IMC muestran una relación lineal con el riesgo posterior de diabetes mellitus. Figura 10

Así, por cada kilo adicional se incrementa el riesgo de diabetes mellitus en 1.03 (IC95%: 1.02-1.05) con significación estadística ($p < 0.001$). Del mismo modo, por cada punto que se incrementa el IMC aumenta el riesgo de diabetes mellitus en 1.1 (IC95%: 1.05-1.13) con significación estadística ($p < 0.001$).

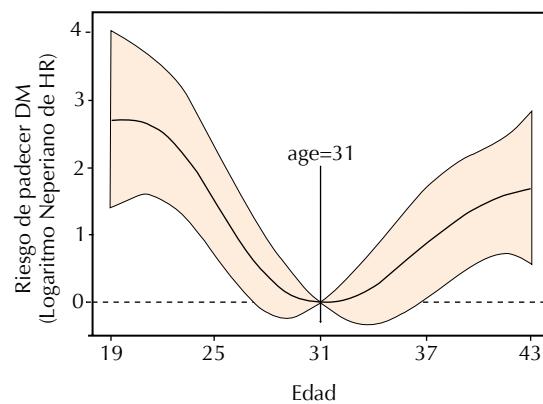


Figura 9. Flecha - Valor de la edad de mínimo riesgo, líneas de puntos: valores de la curva de riesgo. (Zonas grises: intervalo de confianza del 95%; análisis ajustado).

En las pacientes con IMC mayor de 30 kg/m^2 se estima un riesgo de 3.17 (IC95%: 1.81-5.56) con $p<0.001$, comparadas con las embarazadas con IMC menor de 30 kg/m^2 .

La variable “amenorrea al parto” se comporta como una constante, por lo que su valor no

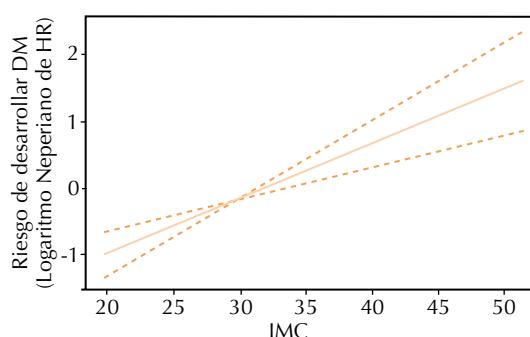


Figura 10. Hazard ratio ajustada para la variable IMC. (Color negro: función de riesgo ajustado mediante p-spline, gris; IC superior e inferior al 95%).

modifica el riesgo posterior de diabetes mellitus ($p = 0.98$); por lo tanto, no es predictor de diabetes mellitus.

El peso fetal al parto se comporta de la misma forma, por lo que su valor tampoco modifica el riesgo de diabetes mellitus posterior.

En el Cuadro 2 se encuentran las diferentes variables y sus correspondientes Hazard rate.

Cuadro 2. Variables con significación estadística y sus correspondientes Hazard rate

Variable	Hazard rate (HR)	IC95%	p
Edad (años)			
Menor de 27	5.54	2.6-11.83	< 0.001
Mayor de 35	3.51	1.78-6.90	< 0.001
IMC mayor de 30 kg/m ²	3.17	1.81-5.56	< 0.001
Más de una gestación complicada con diabetes gestacional	1.89	1.02-3.49	0.04
Preeclampsia concomitante	4.13	2.10-8.10	< 0.001
Necesidad de tratamiento con insulina	1.84	2.2-8.06	0.29
Mal control metabólico	4.21	2.2-8.06	< 0.001

DISCUSIÓN

La incidencia acumulada de diabetes mellitus en nuestro estudio, en un seguimiento medio de 13 años, se estimó en 10.3% años en una cohorte de 495 mujeres. La incidencia de diabetes mellitus en pacientes con diabetes gestacional previa, según la bibliografía va de 2.6 a 70%, dependiendo del tiempo de seguimiento postparto que se encontró de 6 meses incluso hasta 28 años.¹⁹ Otro factor determinante son los criterios empleados durante la gestación para el diagnóstico de diabetes gestacional; los criterios más estrictos pueden conducir a mayor prevalencia de diabetes mellitus posterior. Nosotros utilizamos los criterios del *National Diabetes Data Group* (1979),¹⁷ que son los que tienen menor tasa de detección de diabetes gestacional, por lo que la cohorte de estudio es probable que sea reducida.

También se encontró una marcada variabilidad en la incidencia de diabetes gestacional según el grupo racial. Un estudio reciente²⁰ refiere variaciones desde 15.8‰ personas-año en mujeres blancas hasta 29‰ personas-año en la raza negra. Nuestra cohorte solo la conformaron mujeres españolas de raza blanca en quienes la prevalencia de diabetes gestacional es menor.

Se encontraron muy pocos artículos similares al nuestro con población española, pero Albareda y colaboradores²¹ publicaron en 2003 una incidencia acumulada de diabetes mellitus luego de haber padecido diabetes gestacional de 13.8% con un seguimiento de 11 años.

En la bibliografía existe una infinidad de estudios que trataron de identificar los factores de riesgo anteparto y posparto en un intento de seleccionar un grupo de pacientes con mayor riesgo de padecer diabetes mellitus a largo plazo; sin embargo, los resultados que arrojan son sumamente discrepantes.

Los factores de riesgo clásicamente relacionados con la diabetes mellitus son: edad materna avanzada, historia familiar de diabetes mellitus, obesidad previa al embarazo, antecedente de diabetes gestacional previa, diagnóstico de diabetes gestacional a edades gestacionales tempranas, paridad, necesidad de tratamiento con insulina y mayores concentraciones de glucosa durante el embarazo.^{19,22-25} Nosotros analizamos en una segunda publicación los factores bioquímicos.

La edad materna en la gestación índice es un factor de riesgo controvertido; si bien la mayoría de los autores coincide en que la edad mayor de 35 años al diagnóstico de diabetes gestacional incrementa el riesgo de diabetes mellitus posterior Göbl y colaboradores²⁶ estiman que la edad materna superior a 35 años confiere un riesgo de 3.06. Además, estos autores afirman que se trata de uno de los mejores factores independientes predictivos en el análisis multivariable. En el metanálisis realizado en 2009 por Bellamy y su grupo⁷ se concluye que no fue posible evaluar el efecto de la edad materna por la gran dispersión encontrada en los diferentes estudios. Nosotros coincidimos con la mayoría de los autores en que la edad materna mayor de 35 años significa un riesgo de 3,506 veces respecto a las pacientes con edades comprendidas entre 27 y 35 años. También encontramos que las pacientes menores de 27 años tienen mayor riesgo de evolucionar a diabetes mellitus con una HR de 5,544 en relación con las pacientes entre 27 y 35 años de edad. Para justificar este último hallazgo se podría pensar que se trata de pacientes con diabetes tipo 1, pero al revisar nuestros datos clínicos observamos que sólo 25% de ellas inició con diabetes mellitus en los tres primeros años postparto, por lo que parece lógico pensar que en estas pacientes influyen otros factores que determinan su mayor riesgo. Otra explicación para este hallazgo podría ser que la mayoría de los autores divide la cohorte en mayores o menores

de 35 años y con base en esta selección calculan los riesgos. Nosotros, en primer lugar, hemos representado gráficamente la variable edad, y observamos que se diferencian claramente tres tramos (menor de 27, de 27 a 35 y mayor a 35 años), y luego se han calculado las Harzard ratio para cada subgrupo de edad.

Otro factor de riesgo asociado frecuentemente es la terapia con insulina en comparación con el control mediante dieta durante el embarazo.²⁷ Un reciente estudio²⁸ ha encontrado que, independientemente del peso de la madre, el 90% de las mujeres que requieren terapia con insulina durante la gestación van a padecer diabetes mellitus en un plazo de 15 años postparto. En nuestro estudio, el 50% de las gestantes que precisaron insulinoterapia tuvieron diabetes mellitus en un plazo de 14 años. Además este grupo posee un riesgo casi 2 veces mayor de diabetes mellitus que el grupo que se controló con dieta y comparadas con éstas tienden a padecer antes la enfermedad. Estos hallazgos sugieren que la necesidad de insulina refleja una mayor alteración de la función de las células β durante el embarazo y concuerdan con el hecho de que las elevaciones de la glucemia en la curva de tolerancia a la glucosa se asocian con mayor riesgo de diabetes mellitus después del parto.

La finalización mediante cesárea es un factor de riesgo y estas pacientes iniciarán con diabetes mellitus antes que las mujeres que finalizaron por parto vaginal. Se trata de una variable de confusión porque las pacientes con peor control metabólico son quienes más frecuentemente van a ser programadas para finalizar su gestación mediante inducción y es sobradamente conocido en Obstetricia que las inducciones van a incrementar el porcentaje de cesáreas.

Los estados hipertensivos del embarazo son alteraciones con un trasfondo de insulino-resistencia, independientemente del IMC o de la intolerancia



a la glucosa durante el embarazo.²⁹ Así lo confirmaron Feig y sus colegas²² en un estudio en el que analizaron más de un millón de embarazos y concluyeron que las mujeres que padecen enfermedad hipertensiva del embarazo tienen el doble de riesgo de tener diabetes mellitus en un plazo de seguimiento de 16 años (HR 2.08 vs 1.95, respectivamente). Además, la enfermedad hipertensiva del embarazo en el contexto de la diabetes gestacional eleva significativamente el riesgo de diabetes mellitus con respecto de las pacientes que solo padecen diabetes gestacional (HR 15.75 para preeclampsia asociada con diabetes gestacional y 18.49 para hipertensión gestacional con diabetes gestacional *versus* 12.77 para diabetes gestacional). Mediante el análisis de Kaplan-Meier con test Log-Rank, se observó que las pacientes con diabetes gestacional que padecieron enfermedad hipertensiva del embarazo tuvieron mucho antes la enfermedad de forma significativa.

La incidencia de diabetes gestacional y diabetes mellitus se ha incrementado en los últimos años, secundaria sobre todo a la pandemia de obesidad. Este hecho supone un gran problema en virtud de las repercusiones en la morbilidad y mortalidad y los elevados costos sociosanitarios.

El IMC es el factor de riesgo para diabetes mellitus más susceptible de modificación y uno de los más estudiados. Así, numerosos autores han relacionado el IMC pregestacional con un riesgo aumentado de padecer diabetes mellitus a largo plazo.^{21,30,31,32,33} Una revisión sistemática de 2009²⁷ destaca las medidas ponderales como los factores de riesgo con mayor peso comparados con la edad, paridad e historia familiar de diabetes mellitus.

Nosotros estimamos que un IMC mayor de 30 kg/m² condiciona mayor riesgo de diabetes mellitus. Este dato viene avalado por los estudios de Chodick y su grupo³⁴ quienes afirman

que las mujeres con IMC ≥ 30 kg/m² tienen un riesgo cinco veces mayor al compararlas con las mujeres con IMC normal.

A diferencia de algunos autores no encontramos diferencias significativas en cuanto a paridad^{31,35,36} y antecedentes familiares de diabetes mellitus.^{31,37} No obstante, al hacer el análisis de regresión univariante, parece que las multíparas y las pacientes con antecedentes familiares tienen tendencia a mayor riesgo de diabetes mellitus aunque sin alcanzar significación estadística.

Aunque existen resultados discrepantes hay estudios que en el análisis univariante relacionan el antecedente de diabetes gestacional previa con mayor riesgo de diabetes mellitus.³² Capula y su grupo,³¹ en su reciente publicación, con 454 mujeres con diabetes gestacional encontraron que el antecedente de diabetes gestacional confiere un riesgo 2 veces mayor de un estado de prediabetes e incluso 9 para padecer diabetes mellitus en estas pacientes (RM:9,28 IC95%:3,40-25,28). Nuestro estudio establece un riesgo casi dos veces mayor de padecer la enfermedad en pacientes con más de una gestación complicada con diabetes gestacional respecto de las mujeres que sólo han tenido un único episodio. Además, las primeras parecen iniciar antes la enfermedad. Este hecho se podría explicar con base en que durante la gestación la función de las células β pancreáticas debe incrementarse, la diabetes gestacional surge cuando la secreción de insulina no es suficiente para mantener la normoglucemía y ello se debe, en la mayoría de los casos, a que existe menor sensibilidad a la insulina, ya existente antes de la gestación, junto con menor respuesta de las células β.¹³ Este defecto en la compensación de las células β es crónico y no adquirido durante el embarazo¹⁴ y, por lo tanto, puede ser la base que justifique no solo el mayor riesgo de diabetes mellitus posterior

sino también de mayor prevalencia de diabetes gestacional en embarazos futuros.

Otro factor menos estudiado pero que parece conferir efectos benéficos es la lactancia materna. Los estudios recientes^{28,39,40} señalan que las mujeres que han amamantado tienen concentraciones de glucosa en ayunas e insulina más bajas y menores tasas de intolerancia a la glucosa o diabetes en las primeras semanas de postparto. A mayor duración de la lactancia natural mayor reducción de la diabetes mellitus; sin embargo, también hay que tener en cuenta el hecho de que las mujeres que han padecido diabetes gestacional pueden ser menos propensas a amamantar y, de hacerlo, quizás lo hagan durante períodos más cortos que las mujeres que no tuvieron diabetes gestacional⁴¹ y todo ello puede influir en los resultados. Nosotros no encontramos diferencias significativas al respecto.

En nuestro estudio la amenorrea al parto no resultó ser predictiva de la aparición posterior de diabetes mellitus, comportándose como una constante. Otros autores⁴² refieren que la amenorrea al parto inferior a 37 semanas actúa como un factor predictor de diabetes mellitus, con una razón de momios de 3.2. Nosotros no pudimos valorar este parámetro por tener una cohorte con un bajo número de partos prematuros(12.29%).

En este estudio no se encontró asociación estadística entre el hábito tabáquico durante la gestación índice y el inicio de la diabetes mellitus, pero al realizar las curvas de supervivencia de Kaplan Meier se obtuvo que la diabetes mellitus ocurre un año antes en las mujeres fumadoras *versus* las no fumadoras. Sin embargo, al estudiar la gráfica resultante llama la atención que las fumadoras lleguen a tener diabetes mellitus antes, por lo que quizás se requiera una muestra mayor de fumadoras para demostrar la hipótesis. Al revisar la bibliografía no se encontró algún artículo con un número suficiente de casos que apoye la

teoría; existe un metanálisis⁴³ que afirma que los datos actuales no son suficientes para encontrar una relación entre el hábito de fumar y el mayor riesgo de diabetes mellitus.

Determinados factores clínicos en el contexto de la diabetes gestacional son los que van a identificar al grupo de mujeres jóvenes con riesgo incrementado de diabetes mellitus en los años posteriores al embarazo y que constituyen un grupo que puede beneficiarse de una serie de estrategias educativas de prevención e intervención tempranas que pueden mejorar su salud a largo plazo para prevenir o impedir la diabetes mellitus.

En este contexto creemos que es fundamental un proceso de sensibilización de los obstetras, endocrinólogos y médicos de atención primaria, dirigido a motivar a la gestante de la necesidad de adoptar hábitos de vida saludables basados en una adecuada alimentación, la realización de ejercicio físico regular y el mantenimiento de un peso en rangos aceptables. No menos importante es la necesidad de continuar con controles seriados de la glucemia a largo plazo con el fin de establecer un diagnóstico lo más temprano posible de la enfermedad.

CONCLUSIÓN

La incidencia de diabetes mellitus en nuestra cohorte es similar a la publicada por otros autores con características poblacionales similares. En el grupo de pacientes con diabetes gestacional existe una serie de factores clínicos que van a determinar la mayor probabilidad de evolución a diabetes mellitus, actuando como predictores independientes de diabetes mellitus a mediano y largo plazo. De estos factores clínicos los que tienen mayores Hazard ratio son: edad materna menor de 27, enfermedad hipertensiva del embarazo asociados y el mal control metabólico en la gestación índice.



REFERENCIAS

1. Marie Ng PhD, Tom Fleming, BS, Margaret Robinson, BA, Blake Thomson, BA, Nicholas Graetz, BS, et al., Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014 Aug 30;384(9945):766-81.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Dec;94(3):311-21.
3. Alwan A, World Health Organization: Global status report on noncommunicable diseases 2010–2011. (Citado el 09/04/2015). Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240686458_eng.pdf
4. Lipscombe LL, Hux JE. Trends in diabetes prevalence, incidence, and mortality in Ontario, Canada 1995–2005: a population-based study. *Lancet.* 2007(Mar 3);369(9563):750-6.
5. Hunt KJ, Schuller KL. The increasing prevalence of diabetes in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34:173-99.
6. Kim C. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115(3):485-91.
7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373(9677):1773-9.
8. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diabetes Rep.* 2012;12(1):43-52.
9. Buchanan TA, Xiang AH: Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005;115(1):485-91.
10. Cheung N, Helmink D. Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2006;20(1):21-25.
11. Yoge Y, Chen R, Hod M, Coustan DR, Oats JJ, McIntyre HD, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):255e1-7.
12. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al (HAPO Study Cooperative Research Group). Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991-2002.
13. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1314-9.
14. Getahun D, Nath C, Ananth C, Chavez M, Smulian J. Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):525-31.
15. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JFF. Toward universal criteria for gestational diabetes: The 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(Pt 1):607-1412.
16. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1985;34:123-6.
17. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979;28(12):1039-57.
18. ADA 2015: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl. 1):S4 | DOI: 10.2337/dc15-S003.
19. Kim C, Newton KM, Knopp RH: Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1862-8.
20. Xiang AH, Li BH, Black MH, Sacks DA, Buchanan TA, Jacobsen SJ, et al. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(12):3016-21.
21. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A. Diabetes and Abnormal Glucose Tolerance in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26(4): 1199-205.
22. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ.* 2008;179(3):229-34.
23. Ekelund M, Shaat N, Almgren P, Groop L, Berntorp K. Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2010;53(3):452-7.
24. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Hanley AJ, Zinman B. Low adiponectin concentration during pregnancy predicts postpartum insulin resistance, beta cell dysfunction and fasting glycemia. *Diabetologia.* 2010;53(2):268-76.
25. Saisho Y, Miyakoshi K, Tanaka M, Matsumoto T, Minegishi K, Yoshimura Y, et al. Antepartum oral disposition index as a predictor of glucose intolerance postpartum. *Diabetes Care.* 2012;35(4):e32.
26. Göbl CS, Bozkurt L, Prikoszovich T, Winzer C, Pacini G, Kautzky-Willer A. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):71-8.
27. Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden S, Wilson LM, Bass EB, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med.* 2009;122(3):207-14.
28. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L, et al. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 2012;61(12):3167-71.
29. Sierra-Lagudo J, Garcia RG, Celedón J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens.* 2007;20(4): 437-42.

30. Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, et al. Clinical and Genetic Risk Factors for Type 2 Diabetes at Early or Late Post Partum After Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E744–E752
31. Capula C, Chiefari E, Vero A, Foti DP, , Vero R. Prevalence and predictors of postpartum glucose intolerance in Italian women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;105(2):223-30
32. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, . Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* 2007;30(4):878-83.
33. Madarasz E, Tamas G, Tabak AG, Kerenyi Z. Carbohydrate metabolism and cardiovascular risk factors 4 years after a pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;85(2):197-202.
34. Chodick G, Elchalal U, Sella T, Heymann AD, Porath A, Kokta E, et al. The risk of overt diabetes mellitus among women with gestational diabetes: a population-based study. *Diabet Med.* 2010;27(7):779-85.
35. Sivaraman SC, Vinnamala S, Jenkins D. Gestational diabetes and future risk of diabetes. *J Clin Med Res* 2013;5(2):92-6.
36. Löbner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55(3):792-7.
37. Henry O, Beischer N: Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1991;5(2):461-83.
38. O'Reilly M, Avalos G, Dennedy M, O'Sullivan E, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post-partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2011;165(6):953-59.
39. Gunderson E, Hedderson M, Chiang V, Crites Y, Walton D, Azevedo R, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent Gdiabetes mellitus: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 2012;35(1):50-6.
40. Finkelstein S, Keely E, Feig D, Tu X, Yasseen A 3rd, Walker M. Breastfeeding in women with diabetes: lower rates despite greater rewards. A population-based study. *Diabet Med.* 2013;30(9):1094-101.
41. Lauenborg J, Hansen T, Jensen diabetes mellitus, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P, et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 2004;27(5):1194-9.
42. Wendland EM, Pinto ME, Duncan BB, Belizán JM, Schmidt MI. Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;16(8):53-61.
43. Wendland EM, Pinto ME, Duncan BB, Belizán JM, Schmidt MI. Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: a systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008;16(8):53-61.

AVISO PARA LOS AUTORES

Ginecología y Obstetricia de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.