



## Factores bioquímicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa

Álvarez-Silvares E,<sup>1</sup> Domínguez-Vigo P,<sup>2</sup> Alves-Pérez MT,<sup>3</sup> Domínguez-Sánchez J,<sup>4</sup> González-González A<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** la diabetes gestacional incluye un conjunto heterogéneo de trastornos metabólicos hiperglucémicos que inician o son detectados por primera vez durante el embarazo. La trascendencia de esta enfermedad va más allá del embarazo, pues existe mayor riesgo de evolucionar a diabetes mellitus.

**OBJETIVO:** identificar los factores bioquímicos predictivos para padecer diabetes mellitus después de un episodio de diabetes gestacional.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio de casos y controles anidados en cohorte. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que acudieron al Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (España) entre 1996 y 2009. El grupo de casos lo conformaron las mujeres que evolucionaron a diabetes mellitus y el grupo control representó una muestra al azar de pacientes con antecedente de diabetes gestacional, que en el periodo de seguimiento permanecieron normoglucémicas. El periodo de seguimiento fue de 18 años postparto. Se determinaron las diferentes variables bioquímicas asociadas con el riesgo de padecer diabetes mellitus y se analizaron con el estudio de supervivencia de Kaplan Meier. Las variables significativas se efectuaron mediante el análisis de COX multivariado. En todos los análisis se calculó la razón de momios, con intervalo de confianza de 95% (IV 95%).

**RESULTADOS:** se registraron 51 pacientes en el grupo de casos y 71 en el grupo control. Se identificaron como factores de riesgo en la gestación índice para evolución a diabetes mellitus, determinados por los valores obtenidos en la curva de tolerancia a la glucosa diagnóstica de diabetes gestacional: glucemia basal mayor de 100 mg/dL (RM:7.22); glucemia a la primera hora mayor de 250 mg/dL (RM:6.82); glucemia a la primera hora entre 200-250 mg/dL (RM:2.79); glucemia a la segunda hora mayor de 200 mg/dL (RM:3.33); glucemia a la tercera hora mayor de 160 mg/dL (RM:1.80) y hemoglobina glucosilada mayor de 5% (RM:5.47)

**CONCLUSIONES:** los valores obtenidos en la curva tolerancia a la glucosa, prueba de O'Sullivan y amenorrea al momento del diagnóstico de diabetes gestacional determinan un grupo de pacientes que debe considerarse de alto riesgo para evolución a diabetes mellitus.

**PALABRAS CLAVE:** diabetes gestacional, prevención, diabetes mellitus.

<sup>1</sup> Jefa de Sección de Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>2</sup> Médico Interno Residente. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>3</sup> Grupo de Investigación NECOM. Universidad de Vigo. España

<sup>4</sup> Médico Interno Residente. Servicio de Medicina Familia y Comunitaria. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>5</sup> Médico de Familia. C.S. Vilardevós-Ourense.

Recibido: marzo 2016

Aceptado: junio 2016

### Correspondencia

Dra. Esther Álvarez Silvares  
Ramón Puga 54  
32005, Ourense, España  
esther.alvarez.s@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Álvarez-Silvares E, Domínguez-Vigo P, Alves-Pérez MT, Domínguez-Sánchez J, González-González A. Factores bioquímicos de riesgo de diabetes mellitus en mujeres con diabetes gestacional previa. Ginecol Obstet Mex. 2016 jul;84(7):428-439.



Ginecol Obstet Mex. 2016 Jul;84(7):428-439.

## Biochemical risk factors for the development of diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes

Álvarez-Silvares E,<sup>1</sup> Domínguez-Vigo P,<sup>2</sup> Alves-Pérez MT,<sup>3</sup> Domínguez-Sánchez J,<sup>4</sup> González-González A<sup>5</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Gestational diabetes comprises a heterogeneous set of hyperglycemic metabolic disorders that begin or are first detected during pregnancy. The significance of this entity goes beyond pregnancy, since there is ample scientific evidence to support that present a higher risk of developing diabetes mellitus later.

**OBJECTIVE:** To identify predictive biochemical factors for developing diabetes mellitus after an episode of gestational diabetes.

**MATERIAL AND METHODS:** Study cases and controls nested cohort. Patients between 1996 and 2009 were diagnosed with gestational diabetes were selected. Cases group are women who later developed diabetes mellitus, and control group: random sample of women with a history of gestational diabetes in the follow-up period remained normoglycemic. Follow-up period up to 18 years postpartum. The influence of different biochemical variables obtained in the later development of diabetes mellitus study using Kaplan Meier survival. Significant variables were studied using multivariate COX analysis. In all analyzes, the hazard ratio was calculated with confidence intervals at 95%.

**RESULTS:** We registered 51 patients in the study group and 71 in the control group. Furthermore identified as risk factors in pregnancy rate for the subsequent development of diabetes mellitus certain tolerance values obtained in glucose curve diagnosed with gestational diabetes: fasting plasma glucose >100 mg/dL (HR:7.22); glucose at 1<sup>st</sup> h >250 mg/dL (HR:6.82); glucose between 200-250 mg/dL at 1<sup>st</sup> h (HR:2.79); glucose to 2<sup>nd</sup> h >200 mg/dL (HR:3.33); glucose to 3<sup>rd</sup> h >160 mg/dL (HR:1.80); and glycosylated hemoglobin > 5% (HR:5.47).

**CONCLUSIONS:** The values obtained from curve tolerance and glucose test O'Sullivan and amenorrhea to which perform the same will determine a group of patients should be considered at high risk for subsequent development of Mellitus diabetes.

**PALABRAS CLAVE:** Gestational diabetes; Prevention; Diabetes mellitus

<sup>1</sup> Jefa de Sección de Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>2</sup> Médico Interno Residente. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>3</sup> Grupo de Investigación NECOM. Universidad de Vigo. España

<sup>4</sup> Médico Interno Residente. Servicio de Medicina Familia y Comunitaria. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España

<sup>5</sup> Médico de Familia. C.S. Vilardevós-Ourense.

### Correspondence

Dra. Esther Álvarez Silvares  
Ramón Puga 54  
32005, Ourense, España  
esther.alvarez.s@gmail.com

### ANTECEDENTES

La diabetes gestacional es la complicación metabólica más frecuente del embarazo, pues afecta

entre 2 y 10% de las mujeres en esta etapa.<sup>1</sup> Las pacientes con esta alteración tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones materno-fetales durante el embarazo y el parto como: preeclampsia,

polihidramnios, macrosomía, gestaciones prolongadas, malformaciones congénitas, aumento de la tasa de partos instrumentales y cesárea y traumatismo obstétrico en la madre y el feto.<sup>2,3</sup> No obstante, hoy en día existe amplia evidencia para afirmar que la diabetes gestacional va más allá del embarazo, porque se ha comprobado que estas pacientes conforman un grupo de riesgo para padecer diabetes mellitus<sup>4,6</sup> y alteraciones cardiovasculares a futuro.

La estrecha relación entre diabetes gestacional y diabetes mellitus sugiere que la primera puede representar una etapa temprana en la historia natural de la segunda. Aunque se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto,<sup>7</sup> el paradigma actual de la diabetes gestacional es el de una enfermedad que se caracteriza por un defecto subyacente en la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas, que se origina en respuesta de la insulinoresistencia que constituye el propio embarazo.

Durante el primer trimestre del embarazo y en las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, debido a las concentraciones altas de estrógenos circulantes.<sup>6</sup> Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, y a partir de las 24 a 28 semanas del embarazo se establece una situación de resistencia a la insulina hepática, quizás provocada por alteraciones postreceptor, mediadas por el incremento de diversas hormonas de origen placentario relacionadas con la diabetes (progesterona, prolactina, lactógeno placentario y sobre todo cortisol). Estas hormonas funcionan intracelularmente bloqueando el efecto de la insulina, y de esta manera ejercen una función desensibilizadora.

Las células  $\beta$  del páncreas elevan la secreción de insulina para compensar la resistencia a la misma, producida durante el embarazo; no obstante, esto sólo representa cambios de menor

importancia comparados con los que suponen el aumento de la resistencia a la insulina.

Este contexto de resistencia incrementa las necesidades de insulina y puede provocar alteraciones en la tolerancia a la glucosa en mujeres embarazadas con deficiencia en la secreción de las células  $\beta$  del páncreas, lo que resulta en diabetes gestacional.

Entre los estudios que han analizado los factores de riesgo implicados en la diabetes mellitus años después de haber padecido un episodio de diabetes gestacional, la mayoría de los autores señala que la concentración de glucemia durante el embarazo constituye el parámetro con mayor repercusión en la aparición de diversos grados de intolerancia a la glucosa en el período posparto. Es más, los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones materno-fetales conforme se eleva la concentración de glucosa en la sangre materna.<sup>7</sup>

Las variaciones en la secreción de insulina, sensibilidad materna subyacente, estrés metabólico durante el embarazo mediante la secreción de diversas hormonas placentarias, ganancia de peso y adiposidad retenida posparto, son factores que contribuyen al riesgo individual de sufrir alteraciones del metabolismo de la glucosa, que resultará en diabetes mellitus franca.

Con estas consideraciones, es importante la detección oportuna de diabetes gestacional, seguida de una serie de estrategias preventivas, con la finalidad de reducir la morbilidad materno-fetal y los efectos deletéreos a largo plazo.

La prevención de diabetes mellitus en estas pacientes implica el adecuado control, a largo plazo, después de finalizar el embarazo. En este sentido, la ACOG,<sup>8</sup> ADA,<sup>9</sup> *V International Workshop Conference on Gestational Diabetes*<sup>10</sup> y SEGO,<sup>11</sup> recomiendan que todas las mujeres



con antecedentes de diabetes gestacional deben realizarse una prueba de tolerancia oral a la glucosa entre las 6 y 12 semanas posparto, con 75 g de glucosa oral y determinación de glucemia a las dos horas. Si la prueba resulta normal, deberá repetirse cada 3 años, pero si se diagnostica algún estado de prediabetes, deberán efectuarse estudios anualmente.<sup>9</sup>

Las mujeres con diabetes gestacional tienen riesgo significativo de intolerancia a la glucosa a mediano y largo plazo; además, se incrementa por diversos factores, aunque algunos pueden modificarse de forma activa.

Está demostrado que determinados cambios en el estilo de vida y una serie de estrategias preventivas en el seguimiento posparto pueden reducir o enlentecer la manifestación de diabetes mellitus; no obstante, estas estrategias son difíciles de implementar en los años subsiguientes, después del parto, cuando las mujeres todavía se encuentran en edad reproductiva. Uno de los grandes problemas en este ámbito es la deficiente participación en el seguimiento posparto, donde se evidencia la baja conciencia de médicos y pacientes acerca de las implicaciones a largo plazo de esta enfermedad. A la problemática previa se aúna la falta de un consenso de tratamiento posparto.

El objetivo de este estudio es identificar los factores bioquímicos predictivos de diabetes mellitus en mujeres con antecedente de diabetes gestacional, e intensificar las estrategias de prevención y diagnóstico oportuno.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles anidados en una cohorte con obtención retrospectiva de datos. Se seleccionaron pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional que acudieron al servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo

Hospitalario Universitario de Ourense (España) entre 1996 y 2009. Las pacientes se dividieron en 2 grupos: 1) casos: conformado por pacientes con diabetes gestacional, que posteriormente evolucionaron a diabetes mellitus; y 2) controles: incluyó una muestra aleatoria de mujeres que cursaron con diabetes gestacional durante el 2000, que no evolucionaron a diabetes mellitus durante el periodo de seguimiento (se eligieron a las pacientes a partir de ese año, con la finalidad de tener mayor seguimiento de su estado glucémico). Ambos grupos fueron seguidos durante 18 años después del parto, para la determinación de diabetes gestacional como factor de riesgo de diabetes mellitus.

El protocolo de cribado de diabetes gestacional siguió las recomendaciones del 2º *Workshop-Conference Gestational Diabetes* (ADA 1985).<sup>12</sup> Este estudio se realizó mediante la prueba de O'Sullivan (determinación de glucemia después de consumir 50 g de glucosa) entre las semanas 24 y 28 de amenorrea y en la primera consulta médica si existían factores de riesgo (antecedentes familiares de diabetes mellitus, antecedentes personales de diabetes gestacional e IMC > 30). Cuando la glucemia plasmática resultó  $\geq 140$  mg/dL (7.77 mmol/dL), se indicó una sobrecarga oral con 100 g de glucosa (SGOT). Se determinó la glucemia plasmática a los 0, 60, 120 y 180 minutos.

## Definiciones

Gestación índice: primer embarazo complicado con diabetes gestacional.

Diabetes gestacional: dos o más valores alterados en la determinación de sobrecarga oral de glucosa, según los criterios NDDG 1979<sup>13</sup>: glucosa basal de 105 mg/dL (5.83 mmol/dL), primera hora de 190 mg/dL (10.55 mmol/dL), segunda hora de 165 mg/dL (9.16 mmol/dL) y tercera hora de 145 mg/dL (8.05 mmol/dL).

Diabetes mellitus: se consideraron los criterios propuestos por la Asociación Americana de Diabetes 2015(ADA)<sup>9</sup>:

- Glucemia incidental  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/dL) concomitante con síntomas de diabetes.
- Glucemia  $\geq 126$ mg/dL (6.99 mmol/dL) en más de una ocasión con ayuno previo.

### Análisis estadístico

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo, donde las variables cualitativas se expresaron como frecuencia y porcentaje, y las continuas en media  $\pm$  desviación estándar y mediana [mínimo-máximo]. Para conocer la normalidad de las variables se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov-Shapiro-Wilk.

Se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para determinar la asociación potencial entre las variables de estudio y la diabetes mellitus ( $\chi^2$ , t de Student, U de Mann-Whitney); además, para detectar la relación o interacción entre las diferentes variables se estudiaron las correlaciones.

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

Para las variables continuas se realizaron modelos de regresión de COX univariante mediante suavización de *p-spline*. El objetivo de este análisis fue determinar el comportamiento de las variables no lineales y los distintos estratos o categorías, para luego introducirlas en el análisis multivariante. Para las variables continuas lineales

se establecieron el grupo de riesgo y el grupo protector de diabetes mellitus; y se calculó en un segundo tiempo el riesgo de diabetes mellitus, mediante el modelo de COX, introduciendo dicha variable como categórica binaria.

Las variables significativas, en este primer análisis y las que resultaron de interés clínico, se introdujeron en la prueba de COX multivariante (consideradas con colinealidad o fuesen combinación lineal de otras). En todos los análisis se calculó el cociente de riesgos instantáneos (Hazar ratio), con IC 95%.

Después de realizar diferentes modelos multivariantes, se eligió el de mejor  $R^2$  de Atkinson y  $-2$  logaritmo de la verosimilitud.

En todos los análisis se consideró estadísticamente significativa la  $p < 0.05$ .

Los análisis se realizaron con los programas SPSS 15.0, Epidat 4.1 y el programa de cómputo libre R (<http://www.r-project.org>)—*library survival*, *library smoothHR*.

## RESULTADOS

Se registraron 671 pacientes diagnosticadas con diabetes gestacional durante 1996 y 2000; sin embargo, se excluyeron 176 por carecer de datos de seguimiento a largo plazo, quedando finalmente conformada la cohorte por 495 mujeres con antecedente de embarazo complicado con diabetes gestacional y seguimiento glucémico posterior. Al grupo de casos se asignaron 51 pacientes (representadas por el total de mujeres que evolucionaron a diabetes mellitus del grupo inicial de 496 pacientes) y al control 71 (conformado por pacientes a partir del 2000 para contar con mayor seguimiento de su estado glucémico). El Cuadro 1 muestra el análisis descriptivo de las variables de ambos grupos. Las variables con mayor significación estadística se observan en el Cuadro 2.



**Cálculo de Hazard ratio (HR) ajustada para cada variable**

Al analizar la amenorrea, a la que se realizó la prueba de O’Sullivan, se observó una relación lineal con la probabilidad de padecer diabetes mellitus; cuando esta variable se realizó con amenorrea mayor de 23 semanas disminuyó el riesgo de diabetes mellitus en 0.31 (IC 95%: 0.15-0.64; con  $p < 0.001$ ), lo que sugiere que haber efectuado la prueba de O’Sullivan antes de la semana 23, incrementa el riesgo de diabetes mellitus con HR de 3.22.

El valor obtenido en la prueba de O’Sullivan se relacionó linealmente con la probabilidad de padecer diabetes mellitus; por cada punto que se incrementó el valor de la prueba, aumentó el riesgo de diabetes mellitus en 1.01 (IC 95%: 1.0-1.03), con significación estadística ( $p=0.006$ ). El valor superior de 180 mg/dL (10 mmol/L) mostró una HR 2.62 veces mayor de riesgo (IC 95%: 1.26-5.48; con  $p=0.01$ ); Figura 1.

**Cuadro 2.** Diferencias estadísticas entre los grupos para las variables bioquímicas

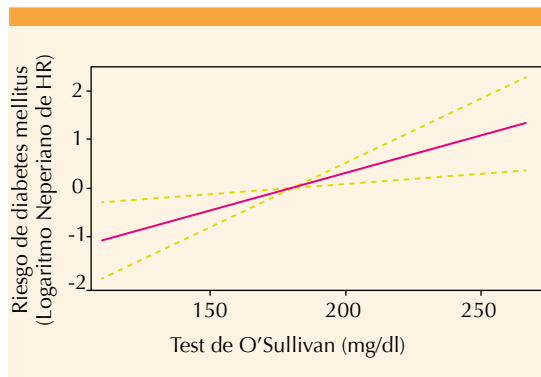
Variable	P (valor)
Prueba de O’Sullivan- positivo (amenorrea)	0.004
Prueba de O’Sullivan (valor)	0.021
SGOT-positiva (amenorrea)	0.018
SGOT (valor basal)	<0.001
SGOT (valor 1ª hora)	<0.001
SGOT (valor 2ª hora)	0.007
SGOT (valor 3ª hora)	0.027
Hemoglobina glucosilada	<0.001

La amenorrea al momento de establecer el diagnóstico de diabetes gestacional (SGOT positiva) mostró una relación lineal, pero inversa, es decir, a menor amenorrea mayor riesgo, y se determinó que por cada semana que aumenta la amenorrea disminuye el riesgo de diabetes mellitus en 0.94 (Figura 2).

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

		Media	Mediana	Desv. típ	Mínimo	Máximo
O’Sullivan (valor)	Controles	174.97	168	27.16	110	240
	Casos	193.35	200	38.24	119	267
O’Sullivan-positivo (amenorrea)	Controles	23.33	24	5.28	8	32
	Casos	19.97	22	6.82	8	30
SGOT-positiva (amenorrea)	Controles	27.31	28	5.66	11	38
	Casos	24.34	25	7.42	11	38
SGOT (valor basal)	Controles	9124	89	14.08	67	129
	Casos	110.72	110	16.24	80	166
SGOT (valor primera hora)	Controles	205.21	201	28.58	150	303
	Casos	231.54	229.5	25.34	188	281
SGOT (valor segunda hora)	Controles	187.41	185.5	25.24	124	304
	Casos	208.5	207.5	45.70	123	337
SGOT (tercera hora)	Controles	138.86	146.5	35.17	52	214
	Casos	159.46	149.5	54.71	57	344
Hemoglobina glucosilada	Controles	4.69	4.7	0.50	3.7	6.65
	Casos	5.83	5.5	1.28	4.1	10.83

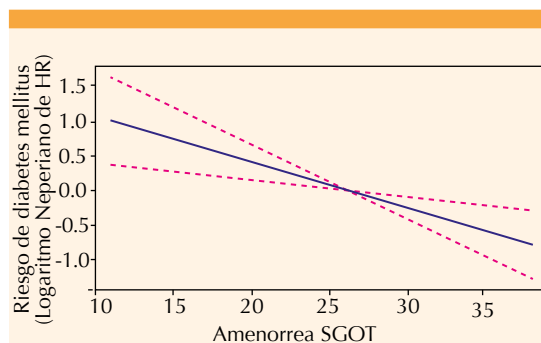
SGOT: sobrecarga oral de glucosa



**Figura 1.** Valor obtenido en la prueba de O'Sullivan y probabilidad de padecer diabetes mellitus.

Cuando la sobrecarga oral de glucosa resultó positiva después de la semana 25, el riesgo de diabetes mellitus disminuyó 0.303 veces (IC 95%: 0.17-0.59; con  $p < 0.001$ ), es decir, las pacientes en quienes se diagnosticó diabetes gestacional con amenorrea inferior a 25 semanas tuvieron mayor riesgo, con HR: 3.31 (IC 95%: 2.05-6.71).

A mayor concentración basal de sobrecarga oral de glucosa, mayor riesgo de padecer diabetes mellitus; así, por cada punto que se incrementó, también aumentó el riesgo 1.04 veces (IC 95%: 1.03-1.06), con significación estadística ( $p < 0.001$ ). Figura 3



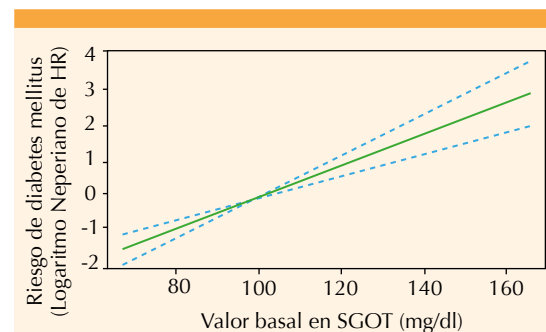
**Figura 2.** Probabilidad de padecer diabetes mellitus en relación con la amenorrea al momento de establecer el diagnóstico de diabetes gestacional (SGOT positiva).

Al comparar las pacientes con glucemia basal mayor y menor de 100 mg/dL (5.55 mmol/L), se obtuvo que el riesgo de diabetes mellitus se incrementó en el grupo con glucemia basal mayor de 100 mg/dL, con HR de 7.22 (IC 95%: 3.357-14.30;  $p < 0.001$ ). Figura 3.

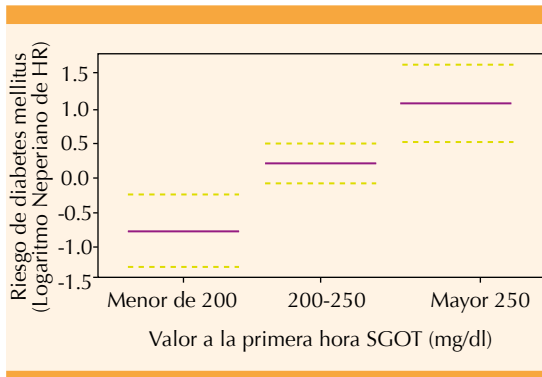
La glucemia determinada en la sobrecarga oral de glucosa en la primera hora mostró una representación gráfica lineal. Esto indica que cuanto mayor es su valor, mayor es el riesgo de diabetes mellitus. Por cada punto que se incrementó, también aumentó el riesgo 1.02 veces (IC 95%: 1.01-1.03;  $p < 0.001$ ). Figura 4

La Figura 4 señala tres zonas para los valores obtenidos en la primera hora de la sobrecarga oral de glucosa. Las pacientes con valores de 200-250 mg/dL (11.1-13.88 mmol/dL) tuvieron HR de 2.79 (IC 95%: 1.22-6.42;  $p=0.016$ ) comparadas con quienes resultaron con cifras inferiores a 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Las mujeres con concentraciones superiores a 250 mg/dL (13.88 mmol/L) en la primera hora de sobrecarga oral de glucosa tuvieron HR de 6.82 (IC 95%: 2.67-17.44), mucho más alta que quienes mostraron cifras inferiores a 200 mg/dL ( $p < 0.001$ ).

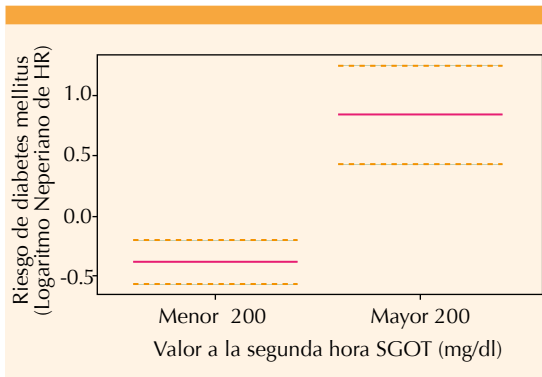
Al comparar los grupos con valores de 200-250 *versus* <sup>3</sup> 250 mg/dL se observaron diferencias



**Figura 3.** Probabilidad de padecer diabetes mellitus en relación con el valor basal en la SGOT.



**Figura 4.** Hazard ratio ajustada para SGOT a la primera hora.



**Figura 5.** Hazard ratio ajustada para SGOT a la segunda hora.

significativas, estos últimos con mayor riesgo de diabetes mellitus ( $p=0.011$ ).

La glucemia determinada en la segunda hora de sobrecarga oral de glucosa mostró una función lineal y, según la Figura 5, pueden diferenciarse ambos grupos de pacientes: valores menores y mayores de 200 mg/dL (11.1 mmol/L). Las mujeres embarazadas con concentraciones  $\geq 200$  mg/dL tuvieron HR 3.3 (IC 95%: 1.86-5.95) veces más alta que quienes resultaron con valores inferiores a 200 mg/dL, con  $p<0.001$  para evolución a diabetes mellitus.

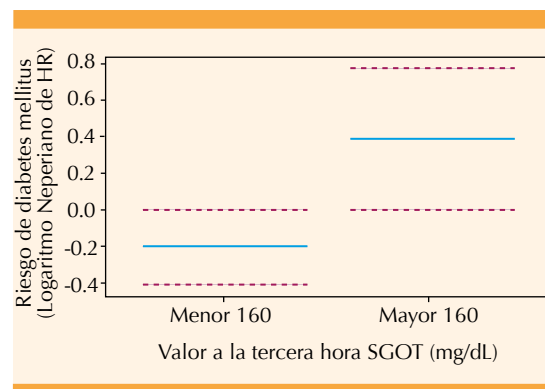
La Figura 6 muestra los valores de glucosa plasmática en la tercera hora de sobrecarga oral de

glucosa. La concentración  $> 160$  mg/dL (8.88 mmol/dL) representó una HR de 1.80 (IC 95%: 1.01-3.22) respecto de las mujeres embarazadas con valores inferiores a 160 mg/dL ( $p=0.047$ ). Además, las pacientes con valores superior a 160 mg/dL en la tercera hora de sobrecarga oral de glucosa tuvieron riesgo alto de padecer diabetes mellitus, que aumentó linealmente de la siguiente forma: por cada unidad que se incrementó el valor expresado en mg/dL, el riesgo de diabetes mellitus aumentó en 1.02 (IC95%: 1.01–1.03), con significación estadística ( $p<0,001$ ). Sin embargo, las mujeres con valores inferiores a 160 mg/dL no modificaron su riesgo por un descenso en el valor.

Por cada punto que se incrementó el valor de hemoglobina glucosilada (HbA1c), expresada en porcentaje, aumentó el riesgo de diabetes mellitus, con HR de 2.09 (IC 95%: 1.68-2.59;  $p < 0.001$ ).

Cuando el valor de HbA1c fue mayor de 5% (31.15 mmol/mol), se incrementó el riesgo de padecer diabetes mellitus 5.47 veces (IC 95%: 2.78-10.76;  $p < 0.001$ ); Figura 7. El Cuadro 3 muestra las variables bioquímicas y sus correspondientes Hazard ratio.

Al realizar los análisis multivariantes, con la finalidad de obtener el mejor resultado, se asociaron

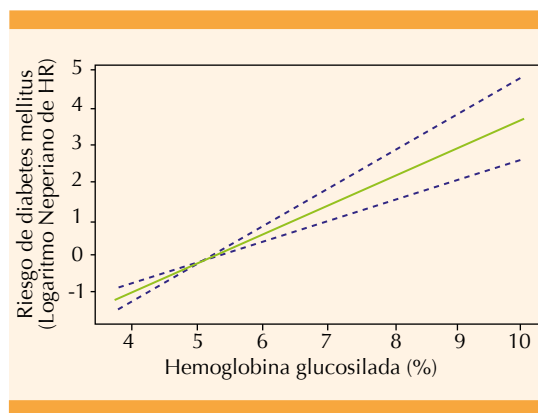


**Figura 6.** Hazard ratio ajustada para SGOT a la tercera hora.



las variables clínicas (descritas en nuestro artículo previo<sup>14</sup>) con las bioquímicas. Al considerar la edad materna, IMC, HbA1c, amenorrea a la que se realiza la sobrecarga oral de glucosa y número de embarazos complicados con diabetes gestacional, se obtuvo la curva ROC (Figura 8).

Con este modelo se logró una estadística-C (análisis de la potencia del estadístico C mediante simula-

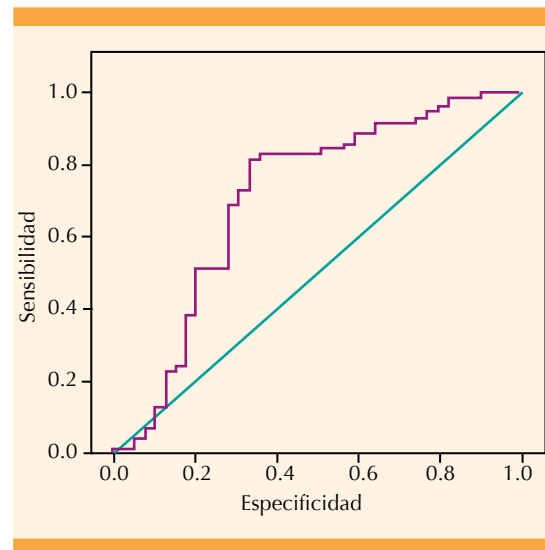


**Figura 7.** Hazard ratio ajustada para hemoglobina glucosilada.

**Cuadro 3.** Variables con significación estadística y sus correspondientes Hazard ratio

Variable	Hazard ratio (HR)	P
Prueba de O'Sullivan-positiva (Amenorrea < 23 semanas)	3.22	< 0.001
Prueba de O'Sullivan (valor >180mg/dL)	2.62	0.01
HbA1c > 31,15 mmol/mol (5%)	5.47	< 0.001
SGOT-positiva (Amenorrea < 25 semanas)	3.30	< 0.001
SGOT basal > 100 (mg/dL)	7.22	< 0.001
SGOT-primera hora (mg/dL) 200-250	2.79	0.016
>250	6.82	< 0.001
SGOT-segunda hora (mg/dL) > 200	3.33	< 0.001
SGOT-tercera hora (mg/dL) >160	1.80	0.047

SGOT: sobrecarga oral de glucosa



**Figura 8.** Modelo de predicción de diabetes mellitus (curva ROC)

ción) de 0.71 (IC95%: 0.60-0.82), es decir, fuimos capaces de predecir la evolución a diabetes mellitus desde diabetes gestacional en 71% de los casos.

## DISCUSIÓN

De todos los factores de riesgo estudiados, el parámetro con mayor coincidencia fue la determinación de la concentración de glucosa durante el embarazo, principalmente la de glucemia basal obtenida en la determinación de sobrecarga oral de glucosa, que establece el diagnóstico de diabetes gestacional y a su vez muestra una fuerte asociación con intolerancia a la glucosa posparto en la mayor parte de los estudios.<sup>15-18</sup>

Las elevaciones en cualquiera de los valores de la sobrecarga oral de glucosa se asocian con mayor riesgo de diabetes mellitus; sin embargo, la glucemia basal y el valor obtenido a la primera hora son las variables con mayor asociación, comparadas con los valores a la segunda y tercera hora.<sup>19-23</sup>

Kwak y su grupo,<sup>21</sup> en su estudio con 843 pacientes con diabetes gestacional, mostraron



diferencias significativas en todos los valores de glucemia de sobrecarga oral de glucosa determinada anteparto, por lo que las mujeres que evolucionaron a diabetes mellitus tuvieron concentración de glucosa más elevada que quienes no evolucionan durante el periodo de estudio. Albareda y sus colaboradores,<sup>24</sup> en su estudio con 696 pacientes con diabetes gestacional seguidas durante 11 años, encontraron que poseer los 4 valores alterados de sobrecarga oral de glucosa representa uno de los factores con mayor repercusión para predecir la evolución a diabetes mellitus (RR 3.92; IC 95%: 1.86-8.28).

La paciente con amenorrea, a quien se realiza el cribado y diagnóstico de diabetes gestacional representa un factor predictivo de diabetes mellitus con significación estadística. En nuestro estudio observamos que el grupo de casos (pacientes con evolución a diabetes mellitus) tuvo una prueba de O'Sullivan positiva antes que el grupo control. De igual manera ocurrió con la amenorrea, donde la determinación de sobrecarga oral de glucosa resultó positiva. También calculamos que la amenorrea inferior a 23 semanas, al momento de realizar la prueba de O'Sullivan, representó un riesgo mayor de diabetes mellitus e igualmente ocurrió cuando la determinación de sobrecarga oral de glucosa se realizó a edades gestacionales menores de 25 semanas. Al analizar estos datos, la explicación lógica sugiere que las pacientes a quienes se indicó tempranamente esta prueba, tienen factores clínicos de riesgo de diabetes gestacional (edad, IMC, antecedentes), por lo que se consideran variables predictivas condicionadas por las características clínicas de las pacientes. Sin embargo, al revisar la bibliografía descubrimos que Bartha y su grupo<sup>11</sup> refieren que la amenorrea al momento de establecer el diagnóstico de diabetes gestacional representa un factor de riesgo independiente. Estos autores realizaron un estudio prospectivo con dos cohortes con características clínicas similares y las dividieron en

dos subgrupos: diagnóstico precoz de diabetes gestacional antes de la semana 24 y diagnóstico tardío de diabetes gestacional. Observaron que las primeras tuvieron riesgo más alto de diabetes mellitus que las segundas; además, refieren que las pacientes con diagnóstico tardío de diabetes gestacional tuvieron riesgo mínimo de evolución a diabetes mellitus (menor a 2%). Como explicación a este hallazgo citan la posibilidad de que las pacientes muestran intolerancia a la glucosa antes del embarazo o, bien, deficiente funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas.

Las guías Nice<sup>25</sup> refieren que la HbA1c no es un indicador confiable para el control de la diabetes gestacional en el segundo y tercer trimestres, pues los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo provocan disminución de la misma; por lo tanto, la reducción aparente no significaría, necesariamente, que haya mejorado el control de la diabetes gestacional. En la actualidad no existe consenso de los valores de referencia de HbA1c en mujeres embarazadas, incluso se discute si ésta tiene diferentes valores en cada trimestre.<sup>26</sup>

Ekelund y sus coautores,<sup>14</sup> en su estudio con seguimiento de 5 años, observaron que la concentración de HbA1c  $> 5.7\%$  (38.8 mmol/mol) al momento de establecer el diagnóstico de diabetes gestacional confiere un riesgo seis veces mayor de padecer diabetes mellitus. Granada y su grupo<sup>27</sup> encontraron el mejor punto de corte para distinguir la evolución a diabetes mellitus, cuando la HbA1c se encuentra por encima de 5.9% (41 mmol/mol), con sensibilidad de 81% y especificidad de 83%.

En este estudio calculamos que la HbA1c superior a 5% (31.15 mmol/mol) al momento de establecer el diagnóstico eleva el riesgo de padecer diabetes mellitus en 5.471 veces; además, por cada punto que se incrementa la HbA1c (expresada en porcentaje), el riesgo se duplica.

Para verificar si alguna combinación de las variables preparto puede considerarse un factor predictivo específico de diabetes mellitus, se realizó el análisis ROC. Con este estudio obtuvimos que todas las combinaciones de las variables probadas muestran poca precisión para predecir diabetes mellitus. Aún así, cuando asociamos la edad materna, IMC, HbA1c y amenorrea al momento de determinar la sobrecarga oral de glucosa, pudimos predecir la evolución a diabetes mellitus en 70% de los casos.

### CONCLUSIÓN

En las pacientes con diabetes gestacional existen factores bioquímicos de riesgo, que determinan con mayor probabilidad la evolución a diabetes mellitus. Estos factores funcionan como predictores independientes a medio y largo plazo. Entre los bioquímicos, los que representan mayor Hazard ratio son: glucemia basal obtenida en sobrecarga oral de glucosa > 100 mg/dL; glucemia > 250 mg/dL obtenida en la primera hora de la sobrecarga y hemoglobina glucosilada > 5%.

De este modo puede afirmarse que la diabetes gestacional muestra una respuesta instantánea del metabolismo de los carbohidratos, que refleja la sensibilidad a la insulina y secreción materna subyacentes antes del embarazo. Además, la gestación se convierte en una oportunidad única para identificar a las mujeres con mayor riesgo de padecer alguna alteración en el metabolismo de la glucosa a corto o largo plazo.

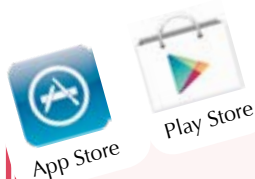
Se necesitan estudios intervencionistas a futuro, que examinen la aplicabilidad de las estrategias dirigidas especialmente a la modificación de los hábitos de vida o enfoques terapéuticos en las mujeres con un primer episodio de diabetes gestacional, con la finalidad de establecer la mejor opción de tratamiento en las mujeres con mayor riesgo de complicaciones a largo plazo.

### REFERENCIAS

1. Coustan RD, Jovanovic L. Gestational diabetes mellitus: glycemic control and maternal prognosis. Massachusetts: Uptodate Waltham. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.uptodate.com/>>.
2. Yogev 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.
3. 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.
4. 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.
5. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diabetes Rep* 2012;12(1):43-52.
6. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(1):485-491.
7. Kim C. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(3):485-491.
8. ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2Pt1):406.
9. ADA 2015: American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl. 1):S4. DOI:10.2337/dc15-S003.
10. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hod M, et al. Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(suppl):S251-S260.
11. Bartha JL, Martínez del Fresno P, Comino-Delgado R. Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(5):965-70.
12. Summary and recommendations of the Second International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:123-6.
13. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28(12):1039-57.
14. 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;84(4):228-242.
15. 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.



16. Sivaraman SC, Vinnamala S, Jenkins D. Gestational diabetes and future risk of diabetes. *J Clin Med Res* 2013;5(2):92-6.
17. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL. Clinical predictors for a high risk for the development of diabetes mellitus in the early puerperium in women with recent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(4):751-6.
18. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly PW, Hanley AJ, Zinman B. Glucose intolerance in pregnancy future risk of prediabetes or diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:2026-31.
19. Cheung N, Helmink D. Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus. *J Diabetes Compl* 2006;20(1):21-5.
20. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Zinman B, Hanley A. Isolated hyperglycemia at 1-hour on oral glucose tolerance test in pregnancy resembles gestational diabetes in predicting postpartum metabolic dysfunction. *Diabetes Care* 2008;31(7):1275-81.
21. 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.
22. Capula C, Chiefari E, Vero A, Foti DP, Brunetti A, 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.
23. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. 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.
24. Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, et al. Diabetes and Abnormal Glucose Tolerance in Women with Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(4):1199-205.
25. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Diabetes in pregnancy. Management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-of-diabetes-and-its-complications-from-preconception-to-the-postnatal-period-1038446021>>. (Citado el 09/04/2015).
26. Yu H, Qi X, Wang X. Application of glycated hemoglobin in the perinatal period. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):4653-9.
27. Granada C, Forbes J, Sangi-Haghpeykar H, Davidson C. Can overt diabetes mellitus be predicted by an early A1C value in gestational diabetics? *J Reprod Med* 2014;59(7-8):343-7.



#### AVISO IMPORTANTE

Tal como fue anunciado durante un año, hoy ***Ginecología y Obstetricia de México*** es una revista solo digital ([www.ginecologiayobstetricia.org.mx](http://www.ginecologiayobstetricia.org.mx)) con todas las ventajas que los medios electrónicos ofrecen.

Para consultar el texto completo de los artículos deberá registrarse por una sola vez con su correo electrónico, crear una contraseña, indicar su nombre, apellidos y especialidad.

Esta información es indispensable para saber qué consulta y cuáles son sus intereses, y poder en el futuro inmediato satisfacer sus necesidades de información.