

EVALUACIÓN DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES GESTACIONAL Y SU RELACIÓN CON RECIÉN NACIDOS GRANDES PARA LA EDAD GESTACIONAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL: M^a DEL CARMEN CABREJAS GÓMEZ

DIRECTOR INVESTIGADOR: JOSE ANTONIO GIMENO ORNA

TRABAJO FINAL MÁSTER

ABREVIATURAS:

- DG: Diabetes gestacional
- RN grande EG: recién nacido grande para la edad gestacional
- SOG 100 gra,os: Sobrecarga oral de glucosa con 100 gramos
- Glucosa post: glucosa postprandial
- Gluce pre: glucemia pregestacional previa
- M glu pre de: media de glucemia predesayuno
- M glu post de: media de glucemia postdesayuno
- M glu pre co: media de glucemia precomida
- M glu post co: media de glucemia postcomida
- M glu pre ce: media de glucemia precena
- M glu post ce: media de glucemia postcena
- M glu pre total: media de todas las glucemias preprandiales
- M glu post total: media de todas las glucemias postprandiales
- M glu total: media de todas las glucemia
- Z glu basal: glucemia basal estandarizada
- Z glu post 1 h: glucemia postprandial de 1 hora estandarizada
- Z glu post 2 h: glucemia postprandial de 2 horas estandarizada
- Z glu post 3 h: glucemia postprandial de 3 horas estandarizada
- AP DG: antecedente personal de diabetes gestacional previa
- AF DM: antecedentes familiares de diabetes mellitus
- AP gluce: antecedentes personales de glucemia patológica pregestacional

ÍNDICE:

RESUMEN / ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5-12
1.1. DEFINICIÓN, FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL	
1.2. DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL	
1.3. CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES GESTACIONAL	
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVO	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	13-14
5. RESULTADOS	14-18
6. DISCUSIÓN	18-21
7. CONCLUSIÓN	21
8. BENEFICIOS DEL PROYECTO, DIFUSIÓN Y EXPLOTACIÓN, EN SU CASO , DE LOS RESULTADOS	22
9. BIBLIOGRAFÍA	23-26

RESUMEN:

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a la glucosa con inicio o diagnóstico durante el embarazo, y se asocia con un aumento significativo de la morbilidad perinatal.

Los recién nacidos grandes para la edad gestacional son bebés que nacen con un peso superior al percentil 90 para la edad gestacional en el momento del parto.

Los estudios han demostrado que cuando existe un control glucémico subóptimo de la mujer gestante, aumenta el riesgo de tener un recién nacido grande para la edad gestacional. Hasta la actualidad estos estudios han demostrado que son las glucemias postprandiales de 1 hora, las glucemias que más influyen sobre el control glucémico y sobre el riesgo de presentar complicaciones perinatales , como es tener un recién nacido grande para la edad gestacional.

ABSTRACT:

Gestational diabetes is defined as glucose intolerance with onset or diagnosis during pregnancy and is associated with a significant increase in perinatal morbidity.

Newborns large for gestational age babies who are required with an upper 90th percentile weight for gestational age at birth.

Studies have shown that when there is a suboptimal glycemic control of pregnant women increases the risk of having a newborn large for gestational age. Until now these studies have shown that postprandial glycemia are 1 hour glycemia most influence on glycemic control and the risk of perinatal complications , such as having a newborn large for gestational age.

1.INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN, FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES GESTACIONAL

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a la glucosa con inicio o diagnóstico durante el embarazo (1) y se asocia con un aumento significativo de la morbilidad perinatal.

Los mecanismos fisiopatológicos detrás de la diabetes gestacional aún siguen sin estar del todo claros pero sabemos que influyen factores maternos y fetoplacentarios que actúan de manera integrada en el desarrollo de la resistencia a la insulina

Durante el embarazo, a medida que avanza la edad gestacional, aumenta el tamaño de la placenta. Hay un aumento en los niveles de las hormonas del embarazo asociadas como el estrógeno, la progesterona, el cortisol y el lactógeno placentario en la circulación materna (2, 3) acompañado de un aumento de resistencia a la insulina. Esto generalmente comienza entre las 20 y 24 semanas de gestación. A medida que la madre pasa por el parto y nace el feto, la producción de la hormona de la placenta se detiene, y lo mismo ocurre con la enfermedad de la diabetes gestacional, lo que sugiere fuertemente que estas hormonas causan diabetes gestacional. (4)

El lactógeno placentario humano aumenta diez veces en la segunda mitad del embarazo. Estimula la lipólisis, lo que conduce a un aumento de ácidos grasos libres para proporcionar un combustible diferente a la madre y para conservar la glucosa y los aminoácidos para el feto. A su vez, el aumento en los niveles de ácidos grasos libres interfiere directamente con la entrada a la insulina dirigida de glucosa en las células. Por lo tanto el lactógeno placentario humano se considera un potente antagonista de la acción de la insulina durante el embarazo.

El tejido adiposo produce adipocitoquinas, incluidas la leptina, la adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa, y la interleucina 6, así como los recientemente descubiertos resistina, visfatina y apelina (5, 6). Los papeles de las adipocitocinas y las concentraciones de lípidos elevados en el embarazo

también han sido asociados con los cambios en la sensibilidad a la insulina en mujeres embarazadas (7) así como en las mujeres no embarazadas (8).

La evidencia sugiere que una o más de estas adipoquinas pudieran menoscabar la señalización de insulina y causan la resistencia a la insulina (6). Específicamente el tumor de necrosis tumoral alfa tiene un papel potencial en la disminución a la sensibilidad a la insulina.

Los criterios diagnósticos se establecieron por primera vez hace 40 años y tras pequeñas modificaciones todavía se usan hoy en día. Esos criterios fueron derivados de criterios de normalidad estadística y se validaron por la evolución materna a diabetes mellitus. En 1979 , el National Diabetes Data Group (NDDG) estableció los primeros puntos de corte, y en 1982, Carpenter y Coustan (CC) revisaron los puntos realizando modificaciones. Lo largo de los años estos criterios han modificado sus puntos hasta llegar a los puntos de corte actuales. (Tabla 1)

Tabla 1:

	SOG	Glucemia basal	Glucemia 1 hora	Glucemia 2 horas	Glucemia 3 horas	Diabetes Mellitus Gestacional
NDDG	100 gramos	105	190	160	145	= 0 > 2
Carpenter y Coustan	100 gramos	95	180	155	140	= 0 > 2
IADPSG	75 gramos	92	180	153		= 0 > 1
NICE	75 gramos	100		140		= 0 > 1

La prueba más empleada para el diagnóstico es la sobrecarga oral de glucosa. No existe unanimidad en cuanto a la sobrecarga a utilizar: 75 gramos de glucosa o 100 gramos de glucosa.

En España el diagnóstico se realiza basándose en los criterios del National Diabetes Data Group. Se realiza en dos pasos, cribado inicial con 50 gramos de glucosa y confirmación con 100 gramos, siendo necesario dos puntos alterados para el diagnóstico de la diabetes gestacional. Se recomienda estudiar si existe o no diabetes gestacional a todas las mujeres embarazadas entre la semana 24-28 de gestación (1).

Diferentes estudios pusieron en evidencia que las mujeres que no cumplían totalmente los criterios diagnósticos de la diabetes gestacional por tener un solo punto por encima de los umbrales presentaban una evolución de la gestación más parecida a las mujeres con diabetes gestacional que a las estrictamente normales (9, 10) cuestionando los criterios diagnósticos.

Por ello, se diseñó el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), cuyo objetivo era aclarar si niveles de glucemia en el embarazo inferiores incrementaban el riesgo de eventos adversos relacionados con la DG (11). Se estudiaron más de 25.000 mujeres de diferentes etnias procedentes de más de 15 países, que se sometieron a un solo test de sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG). Se determinaron los puntos de corte asociados a un valor superior al percentil 90 de péptido C en sangre de cordón, así como las tasas de cesárea, macrosomía e hipoglucemia neonatal. Se observó un incremento continuo entre el riesgo de aparición de eventos adversos y los niveles de glucemia, y se seleccionó la categoría para cuyos niveles de glucemia existía un incremento significativo de todos los eventos primarios, correspondiendo a los umbrales diagnósticos de la diabetes gestacional, en ayunas de 92 mg/dl, una hora de 180 mg/dl y 2 h de 153 mg/dl después de la SOG. Estos resultados han dado lugar a unos nuevos criterios propuestos por la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, denominados criterios IADPSG (12), cuya primera consecuencia supuso el incremento en la prevalencia de la diabetes gestacional (13), que genera controversia.

En este sentido la ADA, en sus estándares terapéuticos del 2016 (1), aunque mantiene la opción de ambos criterios, señala que existen nuevas evidencias que recomiendan que los criterios IADPSG debieran ser el abordaje de elección ya que representa una oportunidad para disminuir la morbilidad materno-fetal (14, 15)

1.2. DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE RECIÉN NACIDO GRANDE PARA LA EDAD GESTACIONAL

Los recién nacidos grandes para la edad gestacional son los bebés que nacen con un peso superior al percentil 90 para la edad gestacional del momento del parto. Hasta hacer unos años se hacía referencia a feto macrosómico cuando el peso al nacimiento es mayor de 4000 gramos. Hoy en día se prefiere usar el término de recién nacido grande para la edad gestacional. La fisiopatología de este término puede explicarse con la hipótesis de la hiperglucemia materna de Pedersen (16) que conduce al hiperinsulinismo fetal y al aumento de la utilización de glucosa y, por lo tanto, el aumento del tejido adiposo fetal. Cuando el control glucémico materno se deteriora y el nivel de glucosa aumenta en la sangre materna, la glucosa atraviesa la placenta. Sin embargo la insulina exógena administrada a la madre no atraviesa la placenta. Como resultado en el segundo trimestre, el páncreas fetal, que ahora es capaz de secretar insulina de forma autónoma, independientemente de la estimulación de la glucosa produce hiperinsulinemia. Esta combinación de hiperinsulinemia (la insulina es una hormona anabólica importante) y la hiperglucemia (la glucosa es un importante combustible anabólico) conduce a un aumento de grasas y proteínas en el feto, lo que resulta en la macrosomía o en un recién nacido grande para la edad gestacional (17). Ambas situaciones pueden producir complicaciones maternas y fetales:

-Complicaciones maternas:

El parto vaginal será más complicado. Hay un riesgo de alargamiento del trabajo del parto, donde el feto puede ser atrapado en el canal del parto, pudiendo ser necesario el uso instrumental de fórceps, e incluso cesárea no

planeada o de emergencia puede llegar a ser necesario. Durante el parto hay un mayor riesgo de laceración y deterioro del tejido vaginal con riesgo de desgarro perineal. También hay una alta probabilidad de atonía uterina, dando lugar a una hemorragia postparto. El sangrado y la lesión del tracto genital es aproximadamente de 3-5 veces mayor en los fetos macrosómicos (18). Además si la madre ha tenido una cesárea previa, hay más probabilidad de desgarro del útero a lo largo de la línea de la cicatriz de la cesárea anterior.

-Complicaciones Fetales:

a) Nacimiento prematuro

Se puede producir una inducción temprana del parto antes de la 39 semanas de gestación. Los recién nacidos tienen riesgo de dificultades respiratorias y alimentarias, infección e ictericia neonatal, con el riesgo de ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

b) Distocia de hombro y parálisis de Erb

Es una de las más graves complicaciones del parto vaginal de los bebés macrosómicos, que suceden en un parto traumático. Los recién nacidos con un peso al nacer de 4500 gramos tienen un riesgo 6 veces mayor de trauma al nacimiento y el riesgo de lesión del plexo braquial es aproximadamente 20 veces mayor (19)

c) Hipoglucemia al nacer

Es el trastorno metabólico más común en el recién nacido de una madre con diabetes gestacional. Esto ocurre debido a la hiperinsulinemia del feto en respuesta a la hiperglucemia puede conducir a complicaciones más graves como el sistema nervioso central y perturbaciones cardiopulmonares severas. Las principales secuelas a largo plazo incluyen daños neurológicos como retraso mental, convulsiones, retraso en el desarrollo y alteraciones en la personalidad.

d) Ictericia Neonatal

Entre los factores que pueden explicar la ictericia son la prematuridad, deterioro de la conjugación hepática de la bilirrubina y el aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina resultante de una mala alimentación. En los recién nacidos macrosómicos existe un aumento en la alta demanda de oxígeno lo que ocasiona eritropoyesis, y en última instancia, la policitemia. Por lo tanto cuando estas células se rompen, la bilirrubina aumenta (subproducto de los globulos rojos)

e) Anomalías congénitas

El mal control de la glucemia en la sangre de mujeres con diabetes gestacional puede dañar los órganos en desarrollo del feto (corazón, tubo neural...etc)

1.3. CONTROL GLUCÉMICO EN LA DIABETES GESTACIONAL

La diabetes mellitus gestacional representa una carga para la asistencia sanitaria que se puede esperar que aumente a medida que aumenta la frecuencia de la obesidad mundial (20) . La falta de criterios uniformes para el diagnóstico y la dependencia de los datos de observación ha limitado la determinación precisa de la relación entre los grados leves de hiperglucemia y efectos perinatales (21). El estudio australiano de intolerancia a los hidratos de carbono en mujeres embarazadas (ACHOIS) reveló que el tratamiento de la diabetes gestacional mejora el resultado del embarazo (9). En las intervenciones clínicas actuales para las pacientes que se diagnostican de diabetes gestacional para intentar conseguir la normoglucemia están la combinación de la dieta y el ejercicio, y cuando esto no es suficiente, se recomienda el tratamiento con insulina. A pesar del diagnóstico precoz, la dieta, y la terapia intensiva con insulina, la morbilidad perinatal sigue siendo importante, un hecho que puede ser atribuido al control subóptimo de la glucosa (22).

En el tratamiento de la diabetes gestacional, se han propuesto varios métodos de monitorización de la glucosa, incluyendo la medición del ayuno, preprandial y postprandial (23, 24).

En un estudio piloto publicado en 1993 por Major et al. se comparó los resultados del embarazo en mujeres con diabetes gestacional que fueron seguidas con mediciones de glucosa preprandial o postprandial. Se encontró que las mujeres que tenían un valor de hemoglobina glicosilada más bajos y tuvieron menos riesgo de macrosomía en sus bebés, fueron aquellas en las que el tratamiento se basó en los resultados de las mediciones postprandiales. En 1995 se publicó un estudio prospectivo aleatorizado cuya hipótesis de trabajo era que la monitorización de la glucosa en ayunas y postprandial conducía a un mejor control glucémico en las mujeres con diabetes gestacional que precisaron insulina, que aquellas en las que se monitorizaba el ayuno y las glucemias preprandiales, y que por tanto los resultados perinatales y la incidencia de macrosomía sería menor. Los resultados de este estudio apoyaron la hipótesis de que el control de la glucemia postprandial en combinación con el ayuno puede significativamente mejorar los resultados del embarazo en mujeres con diabetes gestacional que requieran tratamiento con insulina (25). En otro estudio, el control preprandial de la glucosa en mujeres con diabetes gestacional insulino dependiente no proporcionó una indicación adecuada por riesgo de macrosomía, por lo que los autores recomendaban la monitorización postprandial con el fin de optimizar el control glucémico (26). En otro estudio, la macrosomía estaba relacionada con los valores postprandiales pero no con los controles en ayunas (27).

Con la publicación del estudio Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) en 2008 se confirmó una fuerte y continua relación entre las concentraciones de glucosa materna y el aumento de peso al nacer, los niveles de péptido C en la sangre del cordón y otros marcadores de complicaciones perinatales. Esta estrecha asociación lineal siguió siendo notable tras realizar los ajustes según el centro del estudio, el índice de masa corporal de la madre, la altura y la edad. Se demostró que existía un riesgo 6 veces mayor de tener un recién nacido grande para la edad gestacional en las pacientes que presentaban un intervalo de glucosa mayor tanto en ayunas

como en una hora o dos horas postprandial lo que supuso unos resultados muy importantes. Es muy interesante tener en cuenta que la cunado hablamos de que la asociación fue continua y gradual hacemos referencia a que a mayor nivel de glucosa, mayor riesgo de resultados adversos en cualquiera de sus puntos, pero también debemos de incidir que tras análisis posteriores sabemos que los valores en ayunas y tras una carga de glucosa no aportan información intercambiable. Esto pone de relieve por tanto la importancia del diagnóstico y del tratamiento de la diabetes gestacional. Es en 2011 cuando Landon et al. trató de examinar la relación entre los diferentes grados de glucemia y los resultados maternos durante el embarazo, encontró una relación significativa entre el aumento de los niveles de glucemia materna y morbilidad perinatal. Se observó este aumento gradual en los resultados adversos materno-fetal en todo el espectro de la intolerancia a los carbohidratos e incluyó los valores de glucosa por debajo de la corriente de puntos para el diagnóstico de diabetes gestacional (28).

En 2016 se ha publicado un estudio que confirma que tanto la ganancia de peso gestacional como el control glucémico son dos factores independientes que aumentan el riesgo de recién nacidos grandes para la edad gestacional (29).

En definitiva podemos resumir diciendo que la automonitorización de la glucosa en la sangre es una herramienta importante en el tratamiento de la diabetes en el embarazo. Muchos estudios han demostrado que la hiperglucemia posprandial es un predictor de recién nacidos grandes para la edad gestacional y puede contribuir a la hipoglucemia neonatal. Las recomendaciones actuales indican que las pruebas deben realizarse en una o dos horas después de las comidas pero los estudios han demostrado sin embargo, que con la prueba postprandial de 1 hora es más probable detectar valores anormales que pueden requerir tratamiento y ayuda a la persona a entender la relación entre los niveles de glucosa en sangre y de alimentos. Los datos del estudio HAPO demostraron una relación lineal entre la glucosa en sangre materna y el riesgo de complicaciones tales como macrosomía . Por lo tanto, es aconsejable que los valores de glucosa en sangre en mujeres con cualquier tipo de diabetes deben mantenerse lo más cerca posible del rango no diabético como sea posible.

2. HIPÓTESIS

Las mujeres con diabetes gestacional que tienen un control glucémico subóptimo tanto preprandial como postprandial tienen más riesgos de recién nacidos grandes para la edad gestacional

3. OBJETIVO

Evaluar la influencia sobre la aparición de recién nacidos grandes para la edad gestacional de parámetros relacionados con el control glucémico de mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de 319 mujeres diagnosticada de diabetes gestacional según los criterios actuales de NDDG.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes diagnosticadas de diabetes gestacional mediante curva de Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 100 gramos con puntos de corte del NDDG

4.2 VARIABLE DEPENDIENTE

Aparición de recién nacido grande para la edad gestacional. Se define como peso mayor al percentil 90.

4.3 VARIABLES PREDICTORAS RELACIONADAS CON EL CONTROL GLUCÉMICO

- Valores de glucemia en los distintos puntos de la SOG
- Valores de HbA1c
- Valores de glucemia capilar antes y 1 hora después de las principales comidas

4.4. VARIABLES DE AJUSTE

- Edad materna
- IMC pregestacional

- Incremento de peso durante la gestación
- Tabaco
- Antecedentes personales de DG
- Necesidad de insulinización durante la gestación

4.5 METODOS ESTADISTICOS

- 1.- Estandarización de los valores de glucemia de cada punto de la SOG. De este modo la importancia predictiva se expresa por cada incremento de 1 DE facilitando la interpretación
- 2.- Cálculo a partir de los perfiles de glucemia capilar de la glucemia media preprandial (de antes de desayuno, comida y cena), de la media posprandial (de después de desayuno, comida y cena) y de la media total de los 6 puntos.
- 3.- Comparación de variables cuantitativas mediante U de Mann-Whitney
- 4.- Comparación de variables cualitativas con Chi cuadrado
- 5.- Evaluación de la importancia predictiva de las variables con regresión logística uní y multivariante. Selección del mejor modelo con procedimiento de exclusión secuencial
- 6.- Se consideró significativo $p < 0,05$

5. RESULTADOS PRINCIPALES

Se recogieron un total de 319 pacientes embarazadas diagnosticadas de diabetes gestacional desde enero de 2013 hasta enero de 2016; con una edad media de 34,62 (DE 4,25) años con un rango de 23-46 años. La edad gestacional media fue de 26 (DE 5,2) semanas con un rango de 8-35 semanas. La glucemia basal pregestacional fue de 78,01 (DE 10,6) mg/dl con un rango de 55-134 mg/dl. La glucemia basal tras la SOG 100 gramos fue de 91,51 (10,65) mg/dl con un rango de 60-134 mg/dl. La glucemia media tras 1 hora postprandial fue de 202,98 (DE 25,73) mg/dl con un rango de 101-295 mg/dl. La glucemia media tras 2 horas postprandial fue de 182,34 (DE 23,55) con un rango de 103-273 mg/dl. La glucemia media postprandial de 3 horas fue de 142,34 (DE 33,15) mg/dl con un rango de 27-220 mg/dl. La media de IMC

pregestacional fue 25,52 (DE 4,97) con un rango de 16,01-47,40. El incremento de peso medio fue de 8,20 (DE 4,26) Kg con un rango de -0,90 - 21,20 Kg. El nivel medio de péptido C fue de 2,06 (DE 1,00) con un rango de 0,65-7,51. El nivel medio de HbA1c fue de 5,24 (DE 0,35) con un rango de 4,30-7,80. La media de glucemia predesayuno fue 86,84 (DE 6,62) mg/dl con un rango de 70 a 113 mg/dl. La media de glucemia postdesayuno fue de 123,74 (DE 12,21) mg/dl con un rango de 81-160 mg/dl. La media de glucemia precomida fue de 86,38 (DE 9,77) mg/dl con un rango 63 a 135 mg/dl. La media de glucemia postcomida fue de 118,87 (DE 9,80) mg/dl con una desviación estándar de 63 a 147 mg/dl. La media de glucemia precena fue de 89,48 (DE 9,81) mg/dl con un rango de 54,67-131 mg/dl. La media de glucemia postcena fue de 115,79 (DE 15,82) mg/dl con un rango de 56-154,50 mg/dl. La media de todas las glucemias preprandiales fue de 87,42 (DE 7,20) mg/dl con un rango de 70-120,33 mg/dl. La media de todas las glucemias postprandiales fue 119,4 (DE 9,18) mg/dl con un rango de 91,83-151,17 mg/dl. La media de todas las glucemias de manera conjunta fue 103,44 (DE 6,68) mg/dl con un rango de 83,67-127,21 mg/dl. La media de las semanas de parto fue de 38,79 (DE 1,44) con un rango de 31-42 semanas. El peso medio del recién nacido fue de 3222 (DE 481,15) gramos con un rango de 1650-4530 mg/dl. La incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional en nuestra muestra fue de un 8,5%.

	< o = p90	> p90	p
Edad (años)	34,7 (4,2)	33,7 (4,7)	0,399
Edad gestacional (semanas)	26,02 (5,3)	26,80 (4,4)	0,817
Glucosa basal (mg/dl)	91,28 (10,4)	94 (12,8)	0,136
Glucosa post 1 h (mg/dl)	203,24 (25,6)	200,14 (26,6)	0,579

	< o = p90	> p90	p
Glucosa post 2 h (mg/dl)	181,76 (23,3)	188,48 (25,4)	0,113
Glucosa post 3 h mg/dl	142,11 (32,5)	141,74 (39,9)	0,261
Semanas de parto	38,82 (1,4)	38,48 (1,2)	0,113
Peso r. n. (gramos)	3150,47 (431,9)	3995,55 (254,3)	0,000

	< o = p90	> p90	p	OR	IC 95%
IMC pregestacional	25,49 (5,02)	25,88 (4,40)	0,465	1,01	0,933-1,105
Incremento peso total (kg)	8,13 (4,21)	9,16 (4,80)	0,400	1,05	0,953-1,171
Gluce pre mg/dl	77,60 (10,4)	82,9 (12,04)	0,025	1,039	1,003-1,076
Péptido C	2,05 (1,0)	2,12 (0,7)	0,642	1,068	0,652-1,747
HbA1c	5,23 (0,3)	5,39 (0,3)	0,026	2,642	0,933-7,479
M glu pre de	86,59 (6,3)	89,94 (9,0)	0,018	1,074	1,009-1,142
M glu post de	123,38 (11,5)	128,27 (18,6)	0,102	1,035	0,997-1,073
M glu pre co	86,05 (9,9)	91,03 (6,4)	0,006	1,043	0,998-1,090
M glu post co	118,51 (9,5)	123,59 (11,7)	0,089	1,055	1,007-1,106
M glu pre ce	89,09 (9,7)	95,19 (9,9)	0,016	1,054	1,006-1,105
M glu post ce	115,87 (15,4)	114,81 (20,5)	0,973	0,996	0,970-1,023
M glu pre total	87,08 (6,9)	91,66 (8,4)	0,002	1,076	1,022-1,133
M glu post total	119,24 (8,7)	122,12 (13,6)	0,306	1,035	0,987-1,086
M glu total	103,16 (6,3)	106,89 (9,59)	0,029	1,084	1,017-1,154

	p	OR	IC 95%
Z Glu basal	0,206	1,274	0,875-1,856
Z Glu post 1 h	0,549	0,888	0,602-1,310
Z Glu post 2 h	1,156	1,325	0,899-1,955
Z Glu post 3 h	0,693	1,085	0,724-1,627

R.N. Grande EG			
AP gluce	NO	SI	TOTAL
NO	282	24	306
SI	4	2	6
TOTAL	286	26	312

R.N. Grande EG			
AF DM	NO	SI	TOTAL
NO	134	15	149
SI	152	11	163
TOTAL	286	26	312

R.N. Grande EG			
AP DG	NO	SI	TOTAL
NO	240	18	258
SI	47	9	56
TOTAL	287	27	314

	R.N. Grande EG		
Tabaco	NO	SI	TOTAL
NO	238	26	264
SI	46	0	46
TOTAL	284	26	310

	R.N. Grande EG		
Insulinización	NO	SI	TOTAL
NO	143	11	154
SI	149	16	165
TOTAL	292	27	319

En el análisis multivariante el único factor predictivo que se asoció con RN grande para la Edad Gestacional fue la media de glucemias preprandiales (OR: 1,084 (IC: 1,027-1,144) $p=0,003$).

6. DISCUSIÓN

Los resultados del estudio apoyan la hipótesis de que el control de la glucemia es muy importante, pero sobretodo se trata de la glucemia preprandial la que de manera significativa mejora los resultados del embarazo en mujeres con diabetes gestacional que requieren tratamiento con insulina. Estudios previos que combinaban la monitorización pre y postprandial encontraron asociación entre el recién nacido grande para la edad gestacional y el control glucémico (30, 31) pero en los estudios posteriores cuando compararon la monitorización preprandial frente a la postprandial, fue esta última la que demostró relación con recién nacidos grandes para la edad gestacional (26, 27). De Veciana et al. comparó un grupo de gestantes diabéticas con control en ayuno y preprandial frente a otro grupo que controlaba las glucemias de ayuno postprandiales. Lo que encontraron fue que el ajuste de la dosis de insulina fue más riguroso en el grupo postprandial usando mayor dosis de insulina. Rara vez se producen hipoglucemias en las mujeres con diabetes gestacional debido a la resistencia a la insulina después de las comidas, lo que hace que las pacientes que se miden sólo preprandial tienen menos tendencia a objetivar hiperglucemia que

se producirá con mayor frecuencia postprandial y ajustan menos sus controles glucémicos (25). En nuestros resultados se demuestra que a pesar del control óptimo postprandial es muy importante conseguir un buen control preprandial óptimo para evitar recién nacidos grandes para la edad gestacional, fundamentalmente la glucemia predesayuno. En 2007 Gonzalez-Quintero et al. demostraron que las pacientes con glucemias en ayunas mayores de 95 mg/dl tenían casi el doble de riesgo de tener recién nacidos grandes para la edad gestacional en comparación con aquellas que tenían glucemia en ayunas por debajo de 95 mg/dl (22)

La hemoglobina glicosilada es un índice de demostrado valor a largo plazo (4-6 semanas) para el control de la glucemia durante el embarazo y su elevado valor se ha asociado con recién nacidos grandes para la edad gestacional (25). Nuestros datos igualmente demuestran que el grado de hemoglobina inicial nos puede orientar a seleccionar las pacientes que necesitan una estrecha monitorización glucémica y un máximo control de los objetivos de las glucemias lo más cercano a la normalidad.

En nuestro estudio, la glucemias preprandiales son un marcador importante de recién nacidos grandes para la edad gestacional. Ya en 2011 Landon et al. encontró una relación significativa entre el aumento de de los niveles de glucemia materna y morbilidad perinatal. Se observó este aumento gradual incluyendo valores por debajo de los puntos de corte para el diagnóstico de diabetes gestacional (28), datos que ya habían sido anteriormente documentados con el estudio HAPO en 2008 donde se encontró una asociación continua y gradual (11). Esta observación proporciona información adicional que los expertos siguen debatiendo, para constituir los umbrales adecuados para la el diagnóstico de diabetes gestacional.

Estudios previos han documentado que una prueba de detección de glucosa anormal sólo es un predictor independiente de recién nacido grande para la edad gestacional separadamente de las cifras que presenten en la sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos (32, 33).

Originalmente, O'Sullivan y Mahan requieren dos valores anormales en el diagnóstico de la sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos (SOG) con el fin de minimizar errores de clasificación debido a la absorción de la glucosa rápida o un error de laboratorio. Un análisis del estudio HAPO demuestra riesgos

independientes en cada valor temporizado de la SOG y ha sugerido que los criterios para el diagnóstico de la diabetes gestacional debe basarse en la presencia de un valor en la SOG anormal. En un esfuerzo por definir la diabetes gestacional, Sacks et al. fueron de los primeros en intentar cuantificar la relación entre la glucosa materna y los percentiles de peso al nacer (34). Sin embargo, dentro de los rangos de glucosa estudiados en más de tres mil mujeres, estos autores no pudieron establecer un umbral “clínicamente significativo” para el diagnóstico. El estudio HAPO tampoco dio ningún punto de inflexión evidente cuando la comparación de la glucemia materna con los resultados perinatales y maternos (11).

Por tanto, cualquier propuesta de umbrales para el diagnóstico, como se predijo por Sacks, se basará en la opinión de expertos y están basadas en una consideración de riesgo (34).

Después de controlar los factores de confusión, Semer et al. informaron que sólo la glucosa en ayunas podría estar relacionado con el riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional, mientras que otros han sugerido que el nivel postprandial de 1 hora, que representa el pico de la curva de respuesta de la glucosa, es el más significativo (21). En cambio Landon et al. informan de que son ambos parámetros incluso por debajo de los criterios actuales se asocian con la macrosomía (28). En nuestros resultados hemos observado que de manera significativa son los parámetros preprandiales los que más relación tienen con la incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional y de todos ellos el más significativo fue la media de glucemia preprandial y la glucemia en ayunas.

Cuando nos fijamos en la incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional publicado anteriormente hay diferencias con nuestros resultados. Se describía una incidencia de entre 10-14%, (11, 25, 28) llegando a poder ser hasta de un 23% (29) en la diabetes gestacional diagnosticada tardíamente. En cambio en nuestro estudio, la aparición de recién nacidos grandes para la edad gestacional en nuestra población analizada, es mucho menor siendo de un 8,5% lo que sugiere que diagnosticamos temprano y tratamos adecuadamente, disminuyendo la aparición de fetos grandes para la edad gestacional.

Destacar también que la insulinización no predice ni se asocia con el riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional, sino al contrario, el buen control glucémico evitará este riesgo y por tanto si es necesario insulinizar para conseguirlo debe hacerse, e incluso plantearse en algunos casos una terapia intensiva bolo-basal. En nuestro estudio los objetivos de glucemia basal y preprandial que nos planteamos fue menor de 95 mg/dl en todas las mediciones preprandiales y menor a 140 mg/dl en las postprandiales e 1 hora. En caso de ser postprandiales de 2 horas nuestro objetivo fue 120 mg/dl. La manera inicial de conseguir dichos objetivos fue con cambios en la dieta y controles periódicos, pero en los casos que a pesar de ello no conseguimos los niveles glucémicos aptos, se decidió insulinizar. Decidimos hacer controles tanto preprandiales como posprandiales a nuestras pacientes de manera intercalada, lo que nos permitió un estricto control glucémico con buen reflejo en los resultados perinatales como es la incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional, que como ya hemos comentado fue menor que en estudios publicados anteriormente,

Las limitaciones de nuestro estudio son el tamaño muestral pequeño y el hecho de que el diagnóstico de la diabetes gestacional no fuera en la misma semana gestacional en todas las pacientes.

7. CONCLUSIÓN:

Tras realizar nuestro estudio hemos demostrado la importancia del control glucémico en la diabetes gestacional, y sobre todo la importancia de la asociación de las glucemias preprandiales con tener un recién nacido grande para la edad gestacional. Esto significa que debemos de tener en cuenta no sólo las glucemias postprandiales como se había demostrado en los estudios anteriores, sino que las glucemias preprandiales y sobretodo la glucemia en ayunas y que por tanto debemos de intensificar lo máximo posible el control consiguiendo las cifras más cercanas a la normalidad.

8. BENEFICIOS DEL PROYECTO, DIFUSIÓN Y EXPLOTACIÓN, EN SU CASO , DE LOS RESULTADOS

Según nuestros resultados, se demuestra la importancia del control glucémico preprandial en las mujeres con diabetes gestacional que hasta ahora no se tenían tan en cuenta como las glucemias preprandiales para disminuir la incidencia de recién nacidos grandes para la edad gestacional. Este hecho disminuirá las complicaciones derivadas de ello y por tanto mejorará la calidad de la asistencia sanitaria.

Se continuará el estudio ampliando el tamaño muestral y se hará difusión de los resultados en revistas científicas y en jornadas de trabajo de ginecología y de endocrinología.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes care*. 2016;39 Suppl 1:S13-22.
2. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988;67(2):341-7.
3. Ahmed SA, Shalayel MH. Role of cortisol in the deterioration of glucose tolerance in Sudanese pregnant women. *East African medical journal*. 1999;76(8):465-7.
4. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):485-91.
5. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010;140(3):365-71.
6. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive sciences*. 2009;16(10):921-37.
7. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1994;91(11):4854-8.
8. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271(5249):665-8.
9. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*. 2005;352(24):2477-86.
10. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *The New England journal of medicine*. 2009;361(14):1339-48.
11. Group HSCR, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *The New England journal of medicine*. 2008;358(19):1991-2002.
12. International Association of D, Pregnancy Study Groups Consensus P, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, et al. International

association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes care*. 2010;33(3):676-82.

13. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes care*. 2012;35(3):526-8.

14. Ethridge JK, Jr., Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the international association of the diabetes and pregnancy study groups criteria. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124(3):571-8.

15. Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, Del Valle L, Galindo M, et 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):2442-50.

16. Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Nordisk medicin*. 1952;47(30):1049.

17. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Annals of nutrition & metabolism*. 2015;66 Suppl 2:14-20.

18. Lazer S, Biale Y, Mazor M, Lewenthal H, Insler V. Complications associated with the macrosomic fetus. *The Journal of reproductive medicine*. 1986;31(6):501-5.

19. McFarland LV, Raskin M, Daling JR, Benedetti TJ. Erb/Duchenne's palsy: a consequence of fetal macrosomia and method of delivery. *Obstetrics and gynecology*. 1986;68(6):784-8.

20. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A, Moran J, et al. Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. *Population health management*. 2009;12(3):165-74.

21. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. *The Toronto Tri-Hospital Gestational*

Diabetes Project. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;173(1):146-56.

22. Gonzalez-Quintero VH, Istwan NB, Rhea DJ, Rodriguez LI, Cotter A, Carter J, et al. The impact of glycemic control on neonatal outcome in singleton pregnancies complicated by gestational diabetes. Diabetes care. 2007;30(3):467-70.

23. Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. Diabetes care. 1982;5 Suppl 1:24-37.

24. Gabbe SG. Management of diabetes mellitus in pregnancy. American journal of obstetrics and gynecology. 1985;153(8):824-8.

25. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. The New England journal of medicine. 1995;333(19):1237-41.

26. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development--Diabetes in Early Pregnancy Study. American journal of obstetrics and gynecology. 1991;164(1 Pt 1):103-11.

27. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. Diabetes care. 1992;15(10):1251-7.

28. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. Obstetrics and gynecology. 2011;117(2 Pt 1):218-24.

29. Boriboonhirunsarn D, Kasempipatchai V. Incidence of large for gestational age infants when gestational diabetes mellitus is diagnosed early and late in pregnancy. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2016;42(3):273-8.

30. Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I, et al. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. American journal of obstetrics and gynecology. 1978;131(5):560-80.

31. Willman SP, Leveno KJ, Guzick DS, Williams ML, Whalley PJ. Glucose threshold for macrosomia in pregnancy complicated by diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1986;154(2):470-5.
32. Leikin EL, Jenkins JH, Pomerantz GA, Klein L. Abnormal glucose screening tests in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia. *Obstetrics and gynecology*. 1987;69(4):570-3.
33. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103(1):148-56.
34. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(2 Pt 1):607-14.