



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



# Universitat Autònoma de Barcelona

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

*Facultad de Medicina*

*Departamento de Medicina*

*Programa de Doctorado en Medicina*

---

TESIS DOCTORAL

## ***Incremento ponderal en mujeres con diabetes mellitus pregestacional y gestacional. Variables predictoras y asociaciones con resultados perinatales***

XINGLEI XIE

*Director:*  
*Rosa María Corcoy Pla*

*Tutor:*  
*Rosa María Corcoy Pla*

*2020, Barcelona*

## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer a cada uno de mis profesores y compañeros que tanto me ayudaron durante todo el proceso de doctorado.

En especial quisiera agradecer a mi tutora y directora, la Dra. Rosa Corcoy Pla, directora de la Unidad de Diabetes del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y Profesora Agregada de la Facultad de Medicina de la UAB, por la constante paciencia, orientación y comprensión que me ha brindado a lo largo de estos años. Ha sido guía en el área científica y en todas las etapas de esta tesis. Deseo agradecer su dedicación y ayuda de manera incondicional, así como su interés en este trabajo.

A Jiaming Liu, también doctorando de la Facultad de Medicina de la UAB, por su ayuda y consejo durante todo el desarrollo en esta tesis.

A todo el equipo de enfermería del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en especial a Isabel Pujol por su orientación en diferentes aspectos de educación terapéutica en diabetes y no sólo en relación a la gestación.

A los endocrinólogos de la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y Gestación, por sus enseñanzas inestimables los lunes y jueves durante todos estos años. A todos los demás miembros del Servicio de Endocrinología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, jefes de servicio y clínicos, adjuntos, residentes, auxiliares y personal administrativo por su colaboración y su amistad.

A todas las pacientes que participaron en el estudio.

Finalmente, a mis padres, a mis familiares y a mis amigos, por su amor y comprensión, y por entender y apoyar mis proyectos.

## Abreviaturas

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
CAD	Cetoacidosis diabética
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DMP	Diabetes mellitus pregestacional
EEUU	Estados Unidos
EHE	Enfermedad hipertensiva del embarazo
GAD	Autoanticuerpos contra la decarboxilasa del ácido glutámico (del inglés, <i>Glutamic Acid Decarboxilase</i> )
GEG	Grande para la edad gestacional
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glicada
IADPSG	<i>International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups</i>
IC	Intervalo de confianza
ICA	Autoanticuerpos contra las células de los islotes (del inglés, <i>Islet Cell Antibodies</i> )
IMC	Índice de masa corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IPG	Incremento ponderal gestacional
OR	<i>Odds ratio</i>
PAF	Fracción atribuible poblacional (del inglés, <i>Population Attributable Fraction</i> )
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PPF	Fracción prevenible poblacional (del inglés, <i>Population Preventable Fraction</i> )
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
TTOG	Test de tolerancia oral a la glucosa
UCI	Unidad de cuidados intensivos neonatales
WHO	<i>World Health Organization</i>

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Diabetes mellitus y gestación .....</b>	<b>5</b>
1.1.1 Epidemiología de la diabetes mellitus en población general y gestante .....	5
1.1.2 Diabetes mellitus pregestacional y gestación .....	6
1.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1 y gestación.....	6
1.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 y gestación.....	8
1.1.3 Hiperglucemia gestacional. Diabetes gestacional y diabetes franca intragestación ..	8
1.1.3.1 Diabetes mellitus gestacional .....	8
1.1.3.2 Diabetes franca intragestación .....	9
1.1.4 Diabetes en el embarazo y resultados adversos .....	9
1.1.4.1 Resultados adversos a corto plazo.....	10
1.1.4.2 Resultados adversos a largo plazo.....	11
<b>1.2 Índice de masa corporal materno antes del embarazo .....</b>	<b>12</b>
1.2.1 En población general .....	13
1.2.1.1 Epidemiología.....	13
1.2.1.2 Resultados adversos.....	13
1.2.2 En mujeres con diabetes mellitus pregestacional .....	14
1.2.2.1 Epidemiología.....	14
1.2.2.2 Resultados adversos.....	14
1.2.3 En mujeres con diabetes mellitus gestacional.....	16
1.2.3.1 Epidemiología.....	16
1.2.3.2 Resultados adversos.....	16
<b>1.3 Incremento ponderal gestacional .....</b>	<b>17</b>
1.3.1 Clasificación del incremento ponderal gestacional.....	17
1.3.2 Epidemiología en población general y mujeres con diabetes .....	18
1.3.3 Incremento ponderal gestacional y resultados adversos .....	20
1.3.3.1 En población obstétrica general .....	20
1.3.3.2 En gestantes con diabetes mellitus pregestacional .....	21
1.3.3.3 En gestantes con diabetes mellitus gestacional .....	22
<b>2 HIPÓTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>

<b>4</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>25</b>
4.1	<b>Sujetos de estudio.....</b>	<b>25</b>
4.1.1	Objetivo principal y secundario en mujeres con DMG (Estudio 1 y estudio 2) .....	25
4.1.2	Objetivo principal y secundario en mujeres con DMP (Estudio 3 y estudio 4).....	25
4.2	<b>Definición de variables .....</b>	<b>26</b>
4.2.1	Características maternas .....	26
4.2.1.1	En mujeres con diabetes mellitus gestacional.....	26
4.2.1.2	En mujeres con diabetes mellitus pregestacional .....	28
4.2.2	Características de la gestación y resultados desfavorables.....	29
4.3	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>30</b>
4.3.1	Estudio 1: Predictores de incremento ponderal gestacional según IOM en mujeres con diabetes gestacional.....	30
4.3.2	Estudio 2: Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales en mujeres con diabetes gestacional .....	31
4.3.3	Estudio 3: Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes pregestacional .....	33
4.3.4	Estudio 4: Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales en mujeres con diabetes pregestacional.....	34
<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>36</b>
5.1	<b>Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes gestacional... ..</b>	<b>36</b>
5.2	<b>Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales en mujeres con diabetes gestacional.....</b>	<b>42</b>
5.3	<b>Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes pregestacional .....</b>	<b>50</b>
5.4	<b>Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales en mujeres con diabetes pregestacional .....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>64</b>
6.1	<b>Diabetes mellitus gestacional .....</b>	<b>64</b>

6.1.1	Incremento ponderal según IOM .....	64
6.1.1.1	Prevalencia de categorías de incremento ponderal según IOM.....	64
6.1.1.2	Variables predictoras de incremento ponderal inadecuado según IOM.....	65
6.1.2	Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales .....	68
<b>6.2</b>	<b>Diabetes mellitus pregestacional .....</b>	<b>74</b>
6.2.1	Variables predictoras de incremento ponderal según IOM .....	74
6.2.1.1	Prevalencia de incremento ponderal inadecuado según IOM .....	74
6.2.1.2	Variables asociadas de forma independiente con incremento ponderal según IOM inadecuado .....	75
6.2.2	Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales .....	78
<b>6.3</b>	<b>Aportaciones nuevas de esta tesis .....</b>	<b>81</b>
6.3.1	En mujeres con DMG .....	81
6.3.2	En mujeres con DMP .....	81
<b>6.4</b>	<b>Puntos fuertes y débiles .....</b>	<b>82</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>84</b>
<b>8</b>	<b>LÍNEAS DE FUTURO .....</b>	<b>86</b>
<b>9</b>	<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>87</b>

## **Resumen**

La atención endocrinológica a las mujeres con diabetes pregestacional (DMP) y gestacional (DMG) se centra habitualmente en conseguir un control glucémico lo más normal posible, prestándose menos atención a otras variables como el incremento ponderal gestacional (IPG), definido en 2009 por el *Institute of Medicine* (IOM) como adecuado, excesivo o insuficiente según los resultados gestacionales asociados en población general.

**OBJETIVOS:** Evaluar la distribución de IPG según IOM 2009 en mujeres con DMG y DMP, las variables clínicas predictoras del mismo (objetivo principal) y su asociación con los resultados de la gestación (objetivo secundario).

**METODOLOGÍA:** Análisis retrospectivo de datos recogidos sistemáticamente en mujeres con DMG y DMP atendidas en la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y Gestación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**RESULTADOS:** En mujeres con DMG y DMP el IPG según IOM fue frecuentemente inadecuado, a expensas de IPG insuficiente en mujeres con DMG (48.1%) y de IPG excesivo en mujeres con DMP (50.7%).

En mujeres con DMG, los predictores de IPG según IOM incluyeron factores comunes a la población general y un factor específico para DMG como es el tiempo de seguimiento (OR para IPG insuficiente 1.027 por semana, IC 95% 1.010-1.043; OR para IPG excesivo 0.970, IC 95% 0.950-0.991). El IPG según IOM se asoció con resultados maternos (enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE), preeclampsia (límite) y cesárea) y fetales (recién nacido grande para la edad gestacional (RN GEG), macrosomía y recién nacido pequeño para la edad gestacional (RN PEG)). Excepto para RN PEG, el IPG excesivo se asoció con

riesgo más alto y el IPG insuficiente con riesgo más bajo. Las *population attributable fractions* (PAFs) y *population preventable fractions* (PPFs) fueron moderadas.

En mujeres con DMP, los predictores de IPG según IOM incluyeron factores comunes a la población general y específicos de DM como tipo de DM (OR de DM1 para IPG excesivo 3.093, IC 95% 1.325-7.222), dosis de insulina en tercer trimestre (OR para IPG excesivo 2.551 por UI, IC 95% 1.292-5.036), tiempo de seguimiento (OR para IPG insuficiente 0.894 por semana, IC 95% 0.837-0.955) y cambio en HbA<sub>1c</sub> (OR para IPG excesivo 0.768 por 1%, IC 95% 0.611-0.966). El IPG según IOM se asoció con resultados maternos y fetales. El IPG excesivo se asoció con mayor riesgo de EHE, cesárea, RN GEG y macrosomía, que para PEG y distrés respiratorio el aumento de riesgo se asoció con IPG insuficiente. Las PAFs y PPFs fueron moderadas-grandes.

CONCLUSIONES: En mujeres con DMG y DMP, es frecuente que el IPG según IOM sea inadecuado, a expensas de IPG insuficiente en mujeres con DMG y de IPG excesivo en mujeres con DMP. Entre las variables asociadas a IPG según IOM hay variables que son predictores conocidos, comunes con la población general y otras específicas de diabetes. La duración del seguimiento durante el embarazo es un predictor positivo de IPG insuficiente en mujeres con DMG y negativo en mujeres con DMP. Además, en mujeres con DMP, el tipo de DM, el cambio de HbA<sub>1c</sub> durante el embarazo y la dosis de insulina en el tercer trimestre, son variables predictoras de IPG excesivo.

Siendo los resultados globales del embarazo satisfactorios en mujeres con DMG y bastante satisfactorios en mujeres con DMP, el IPG excesivo se asocia a resultados desfavorables en ambos grupos, mientras que el IPG insuficiente se asocia a resultados favorables en mujeres con DMG y mixtos en mujeres con DMP. Las PAFs y PPFs del IPG inadecuado según IOM son más altas en mujeres con DMP.

## Summary

Endocrinological care for women with pre-pregnancy diabetes (PDM) and gestational diabetes (GDM) is usually focused on achieving a glycemic control, as normal as possible and less attention is paid to other variables such as gestational weight gain (GWG), defined in 2009 by the Institute of Medicine (IOM) as adequate, excessive or insufficient according to the associated pregnancy outcomes in the general population.

**OBJECTIVES:** To assess the distribution of GWG according to IOM 2009 in women with GDM and PDM, its predictive clinical variables (primary objective) and its association with pregnancy outcomes (secondary objective).

**METHODOLOGY:** Retrospective analysis of data collected systematically in women with GDM and PDM attended at the Clinic for Endocrinological Diseases and Pregnancy of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

**RESULTS:** In women with GDM and PDM, GWG according to IOM was frequently inadequate, at the expense of insufficient GWG in women with GDM (48.1%) and excessive GWG in women with PDM (50.7%).

In women with GDM, the predictors of GWG according to IOM included factors in common with the general population and a GDM-specific factor such as length of follow-up (OR for insufficient GWG 1.027 per week, 95% CI 1.010-1.043; OR for excessive GWG 0.970, 95% CI 0.950-0.991). GWG according to IOM was associated with maternal (pregnancy-induced hypertension (PIH), preeclampsia (borderline) and cesarean section) and fetal outcomes (large-for-gestational-age newborn (LGA), macrosomia and small-for-gestational age newborn (SGA)). Except for SGA, excessive GWG was associated with higher risk and insufficient

GWG with lower risk. The population attributable fractions (PAFs) and population preventable fractions (PPFs) were moderate.

In women with PDM, the predictors of GWG according to IOM included factors in common with the general population and PDM-specific factors such as DM type (OR of Type 1 DM for excessive GWG 3.093, 95% CI 1.325-7.222), insulin dose in the third trimester (OR for excessive GWG 2.551 per 1 IU, 95% CI 1.292-5.036), length of follow-up (OR for insufficient GWG 0.894 per week, 95% CI 0.837-0.955) and change of HbA<sub>1c</sub> (OR for excessive GWG 0.768 per 1%, 95% CI 0.611-0.966). GWG according to IOM was associated with both maternal and fetal outcomes. For PIH, cesarean section, LGA and macrosomia, excessive GWG was associated with increased risk, while for SGA and respiratory distress the increased risk was associated with insufficient GWG. The PAFs and PPFs were moderate-large.

**CONCLUSIONS:** In women with GDM and PDM, GWG according to IOM is frequently inadequate, at the expense of insufficient GWG in women with GDM and excessive GWG in women with PDM. Among the variables associated with GWG according to IOM, there are variables that are well-known predictors, in common with the general population and others, which are diabetes-specific. The length of follow-up during pregnancy is a positive predictor of insufficient GWG in women with GDM and a negative one in women with PDM. Furthermore, in women with PDM, DM type, change of HbA<sub>1c</sub> during pregnancy and insulin dose in the third trimester are predictive variables for excessive GWG.

With overall pregnancy outcomes being satisfactory in women with GDM and quite satisfactory in women with PDM, excessive GWG is associated with unfavorable results in both groups, while insufficient GWG is associated with favorable results in women with GDM and mixed ones in women with PDM. The PAFs and PPFs of inadequate GWG according to IOM are higher in women with PDM.

# **1 Introducción**

## **1.1 Diabetes mellitus y gestación**

### **1.1.1 Epidemiología de la diabetes mellitus en población general y gestante**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por glucemia elevada, que con el tiempo conduce a complicaciones micro y macrovasculares que afectan ojos, riñones, nervios, corazón y vasos de otros territorios, pero no están limitadas a estas localizaciones [1]. El número de diagnósticos de DM ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y la prevalencia global entre adultos mayores de 18 años ha aumentado de 4.7% en 1980 a 8.5% en 2014 [2]. Según datos en Estados Unidos (EEUU), de los casos diagnosticados, en el 5.8% se trataba de diabetes tipo 1 (DM1) y en el 90.9% de diabetes tipo 2 (DM2); el 3.3% restante de los casos fueron otros tipos de diabetes [3].

La DM es una comorbilidad médica frecuente en el embarazo y afecta al menos al 10% de todos los embarazos a nivel mundial [4]. Además de la diabetes previa al embarazo (DM pregestacional (DMP), ya sea DM1, DM2 u otros tipos), en el embarazo hay una categoría propia que es la hiperglucemia gestacional, definida como una intolerancia hidrocarbonada que se detecta por primera vez durante el embarazo y mayormente constituida por diabetes mellitus gestacional (DMG), hiperglucemia que no alcanza las cifras que serían diagnósticas de DM fuera del embarazo [5]. A nivel mundial, se ha observado un aumento gradual en la prevalencia de DMP y de DMG [4, 6, 7]. Así, la

prevalencia de DMG aumentó de 4.8% a 13.3% entre 1990 y 2002 [8] y en 2006, la prevalencia global de DM1 y DM2 fue el doble que en 1999 [9].

Existen varios factores que pueden explicar el aumento de prevalencia de DMP y DMG. Generalmente la DMG constituye 90% de todos los embarazos complicados por diabetes aproximadamente, mientras que la DMP representa el 10% restante [4, 7]. La prevalencia de obesidad y DM2 han aumentado significativamente en muchos países en los últimos años [10] y la incidencia de DMG se ha doblado en las últimas décadas de forma paralela al incremento de la obesidad [11]. Así el aumento en la prevalencia de DM2 y DMG se puede atribuir a aumento en edad materna, índice de masa corporal (IMC) pregestacional, estilo de vida más sedentario y peor calidad de la dieta entre otros. La prevalencia de mujeres gestantes con DM1 no se ha modificado recientemente pero sí en un período de 50 años y se atribuye fundamentalmente a que ha aumentado la supervivencia de pacientes con DM1 por las sucesivas mejoras en su atención [7].

### **1.1.2 Diabetes mellitus pregestacional y gestación**

#### **1.1.2.1 Diabetes mellitus tipo 1 y gestación**

La DM1 es una enfermedad caracterizada por un déficit marcado de insulina secundario a la destrucción de las células beta pancreáticas, mediado por mecanismos autoinmunes.

La planificación adecuada del embarazo en estas pacientes es uno de los pasos más importantes para una evolución adecuada de la gestación. La *American Diabetes Association (ADA)* recomienda una hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) <6.5% en la concepción, con un objetivo más bajo, <6%, durante el

embarazo, siempre que se pueda lograr sin hipoglucemia significativa. Los objetivos se pueden relajar a  $<7\%$  si se presentan hipoglucemias problemáticas con niveles más bajos de HbA<sub>1c</sub> [12]. La relevancia de un control glucémico óptimo, ya desde antes del embarazo se debe a que la teratogénesis asociada a diabetes tiene lugar en las primeras semanas de gestación [13, 14]. Por otro lado, la prevención de episodios de cetoacidosis diabética (CAD) y de hipoglucemias maternas graves son cruciales; considerándose su frecuencia como un indicador de la calidad de la atención [15].

Un tratamiento insulínico adecuado, es esencial para controlar las concentraciones de glucosa y reducir el riesgo de eventos adversos que se comentan más adelante [15]. Para minimizar el riesgo de resultados adversos, tanto maternos como fetales [14, 16, 17] será necesario ajustar el tratamiento en relación a las necesidades individuales y a las modificaciones de dieta y actividad física [15, 18] para obtener un control glucémico lo más próximo a la normalidad. La monitorización de glucosa y cuerpos cetónicos servirá de guía.

Una de las complicaciones que pueden presentarse durante el embarazo es una progresión de la retinopatía. Las mujeres con retinopatía moderada o grave tienen un mayor riesgo de progresión a retinopatía con riesgo para la visión. Para reducir el riesgo de pérdida de visión, es necesario el seguimiento oftalmológico antes y durante el embarazo para detectar las situaciones tributarias de tratamiento [18]. En relación a la nefropatía, los criterios diagnósticos durante el embarazo son los mismos que fuera del mismo: albuminuria y/o disminución de filtrado glomerular, persistentes y detectados antes de las 20 semanas de gestación, en ausencia de bacteriuria o evidencia de otros trastornos del tracto renal o urinario. Se diagnosticará nefropatía incipiente si la albuminuria está entre 30-299 mg/g creatinina (3-29 mg/mmol

creatinina) y manifiesta si  $\geq 300$  mg/g creatinina ( $\geq 30$  mg/mmol creatinina). En mujeres con nefropatía diabética preexistente, se recomienda optimizar el tratamiento antihipertensivo antes y durante el embarazo tanto para evitar fármacos nocivos, como para mejorar los resultados perinatales y retrasar la progresión de la nefropatía [17, 18].

### **1.1.2.2 Diabetes mellitus tipo 2 y gestación**

La DM2 es la forma más común de diabetes y aunque en su patogénesis juega un papel importante la resistencia a la insulina, siempre concurrirá un componente de déficit insulínico aunque sea relativo [3].

En el tratamiento de la mujer con DM2 durante el embarazo, aplica también lo mencionado anteriormente para las mujeres con DM1 sobre la necesidad de iniciar el seguimiento antes de la concepción [12] procurando también optimizar el peso corporal [15].

Durante las fases iniciales de la DM2, un estilo de vida saludable es suficiente para mantener un control adecuado. Sin embargo, durante el embarazo, habitualmente será necesario añadir tratamiento farmacológico, tanto porque los objetivos de control son más estrictos, como porque las necesidades de insulina son más altas.

### **1.1.3 Hiperglucemia gestacional. Diabetes gestacional y diabetes franca intragestación**

#### **1.1.3.1 Diabetes mellitus gestacional**

Un estilo de vida saludable (incluyendo una dieta equilibrada y mantener actividad física) es un componente central de la atención de las mujeres con DMG y puede ser suficiente para el tratamiento de la mayoría de ellas [13]. Sin embargo, en un subgrupo no desdeñable será necesario agregar tratamiento farmacológico para lograr los objetivos glucémicos y minimizar el riesgo de resultados adversos. Como en mujeres con DMP, la monitorización será un elemento necesario del tratamiento [13].

### **1.1.3.2 Diabetes franca intragestación**

La diabetes franca o diabetes manifiesta durante la gestación se ha definido por el IADPSG (del inglés, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*), como la hiperglucemia marcada definida como aquella hiperglucemia que cumpliría criterios de DM fuera del embarazo: glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl (7.0 mmol/l), HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$  (47.5 mmol/mol) o glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l) [19]. A diferencia de la situación de no gestación, para el diagnóstico únicamente se requiere confirmación en una segunda determinación en caso de glucemia plasmática al azar  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/l), pero no cuando el diagnóstico se realiza por glucemia basal o HbA<sub>1c</sub>. Los objetivos de tratamiento serán paralelos a los de la paciente con DMG, pero como en el caso de pacientes con DM2, la necesidad de tratamiento insulínico será prácticamente universal.

### **1.1.4 Diabetes en el embarazo y resultados adversos**

Las gestantes con DM presentan un mayor riesgo de resultados adversos, tanto para la madre como para el niño, a corto y a largo plazo [15, 18, 20–27].

### 1.1.4.1 Resultados adversos a corto plazo

En la tabla 1, se presentan el riesgo de resultados adversos maternos y fetales en mujeres con DMP y DMG en relación a las mujeres sin DM.

Tabla 1. Resultados adversos a corto plazo maternos y fetales en mujeres con diabetes pregestacional y gestacional vs mujeres sin diabetes

Resultados adversos		Odds Ratios (OR) (IC 95%)	
		Diabetes mellitus pregestacional	Diabetes mellitus gestacional
Maternos	Preeclampsia	3.5 (3.0-4.0) <sup>1</sup>	1.6 (1.5-1.7) <sup>6</sup>
	Parto por cesárea	3.5 (2.9-4.3) <sup>1</sup>	1.4 (1.4-1.5) <sup>6</sup>
	Mortalidad materna	60.0 (14.3-249.6) <sup>2</sup>	--
Fetales	Prematuridad	3.5 (3.1-4.0) <sup>1</sup>	1.2 (1.2-1.3) <sup>6</sup>
	Neonato grande para la edad gestacional (GEG)	1.8 (1.2-2.7) <sup>8</sup>	1.4 (1.3-1.4) <sup>3</sup>
	Neonato pequeño para la edad gestacional (PEG)	2.2 (1.6-3.0) <sup>8</sup>	--
	Macrosomía	1.9 (1.7-2.1) <sup>1</sup>	1.8 (1.7-1.8) <sup>6</sup>
	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	2.1 (1.6-2.8) <sup>1</sup>	1.3 (1.2-1.3) <sup>6</sup>
	Hipoglucemia neonatal	26.6 (15.4-46.1) <sup>1</sup>	11.7 (7.5-18.3) <sup>4</sup>
	Hiperinsulinemia neonatal	Aumentado <sup>9</sup>	Aumentado <sup>9</sup>
	Policitemia neonatal	Aumentado <sup>9</sup>	Aumentado <sup>9</sup>
	Hiperbilirrubinemia neonatal	Aumentado <sup>9</sup>	Aumentado <sup>3, 10;</sup>
	Malformaciones congénitas	3.1 (2.3-4.2) <sup>8</sup>	1.4 (1.2-1.6) <sup>7</sup>
	Mortalidad perinatal	3.4 (3.0-3.8) <sup>1</sup>	1.2 (1.0-1.3) <sup>5</sup>

Fuentes: 1:Alexopolous A.S.2019 [15], 2:Evers I.M. 2004 [20], 3:HAPO 2008 [28], 4:Grzegorz D. 2018 [21], 5:Battarbee A. 2019 [29], 6:Billionnet C.2017 [22], 7:Balsells M. 2012[30], 8:Kitzmilller J.L [18], 9:Carlos A.2012 [31] y 10: Thevarajah A. 2019 [27]

En DMP, un metanálisis indica que las mujeres con DM2 no tuvieron resultados perinatales más favorables que aquellas con DM1 a pesar de una alteración glucémica más leve: aunque tuvieron menos parto por cesárea (OR 0.80, IC 95% 0.59-0.94), tuvieron un mayor riesgo de mortalidad perinatal (OR 1.50, IC 95% 1.15-1.96) y un riesgo similar de malformaciones congénitas (OR 1.00, IC 95% 0.27-3.70). En las mujeres con DM2, sí se observó un riesgo significativamente menor de cetoacidosis diabética y una tendencia hacia un menor riesgo de coma hipoglucémico [23].

#### **1.1.4.2 Resultados adversos a largo plazo**

A largo plazo, tanto DMP y DMG conllevan mayor riesgo de complicaciones para el feto. Así, la exposición fetal a DMP se asocia a mayor incidencia en la edad adulta de diabetes y obesidad [12, 25], enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico [32]. En un estudio danés que comparaba el riesgo de sobrepeso y síndrome metabólico en hijos de madres con DMG tratadas con dieta o con DM1 en relación a mujeres sin DM, se observó que el riesgo de sobrepeso fue doble en los dos grupos, mientras que el riesgo del síndrome metabólico aumentó 4 y 2.5 veces, respectivamente [33].

Por lo que se refiere a las madres, las mujeres con DMG tienen una mayor probabilidad de presentar DM2 [26], síndrome metabólico y riesgo cardiovascular. En comparación con las mujeres sanas, las madres con DMG tenían un doble riesgo de eventos cardiovasculares [34]. Además, cuando el análisis se restringió a mujeres que no desarrollaron DM2, la DMG materna continuó asociada a un riesgo futuro de eventos cardiovasculares un 56% más alto. Globalmente, el antecedente de DMG confirió un riesgo 2.3 veces mayor de eventos cardiovasculares en la primera década posparto [34]. En mujeres con DM1, la mortalidad fue tres veces más alta en comparación con las madres

sanas, y presentó un aumento adicional en caso de disfunción renal pregestacional. Asimismo, la presencia de hipertensión antes o en cualquier momento durante el embarazo, la preeclampsia y los niveles altos de HbA<sub>1c</sub> al comienzo del embarazo se asociaron a un aumento de mortalidad [35].

## 1.2 Índice de masa corporal materno antes del embarazo

Los parámetros antropométricos maternos pregestación son útiles para evaluar si las mujeres presentan riesgo nutricional, monitorizar el estado nutricional materno y predecir resultados desfavorables de la gestación. Uno de los parámetros más utilizados es el IMC [36], habitualmente utilizado como medición indicativa del contenido de grasa corporal. Su amplia utilización se deriva de su fácil medición aunque el porcentaje de grasa corporal, y específicamente la masa de tejido adiposo visceral asociados a un determinado IMC no se cuantifican adecuadamente con la evaluación del IMC [37]. La clasificación de IMC se describe en la tabla 2:

Tabla 2. Clasificación de IMC

Clasificación de IMC	Rango de IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Bajo peso	< 18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9
Obesidad	
· Obesidad grado I	30.0-34.9
· Obesidad grado II	35.0-39.9
· Obesidad grado III	> = 40.0

Fuente: Report of WHO 2000 [38].

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), WHO (*World Health Organization*)

## **1.2.1 En población general**

### **1.2.1.1 Epidemiología**

Debido a la creciente prevalencia de obesidad en las últimas décadas y a su repercusión sobre la salud, ésta se ha convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes [10]. Una reciente encuesta de salud en Inglaterra indica que aproximadamente una cuarta parte de los hombres (23.6%) y las mujeres (23.8%) son obesos. En total, el 50% de las mujeres en edad reproductiva tienen sobrepeso u obesidad, [39] y según la WHO (del inglés, *World Health Organization*), la prevalencia de obesidad durante el embarazo oscila entre el 1.8% y el 25.3% [40].

### **1.2.1.2 Resultados adversos**

En población obstétrica general, el IMC materno pregestacional se ha asociado con resultados perinatales adversos. Específicamente, el IMC elevado está relacionado con DMG, preeclampsia, eclampsia, parto pretérmino, parto prolongado, parto por cesárea, recién nacidos (RNs) GEG, macrosomía, aumento de péptido C de cordón, hipoglucemia neonatal, y hemorragia posparto [41–45], siendo el riesgo más marcado para algunas complicaciones. Así, Catalano et al han descrito que en comparación con las mujeres de peso normal, las mujeres obesas tienen una probabilidad casi doble de presentar DMG, un riesgo 50% mayor de presentar RN GEG, un riesgo 71% mayor de aumento de péptido C de cordón y 51% mayor de parto por cesárea mientras que el riesgo de preeclampsia es casi cuatro veces más alto [45]. Por otra parte, las mujeres embarazadas con IMC bajo también presentan un riesgo 50% mayor de niños con bajo peso al nacer (< 2500 g) [42] y doble de RN PEG [46].

## **1.2.2 En mujeres con diabetes mellitus pregestacional**

### **1.2.2.1 Epidemiología**

En un estudio realizado en Canadá, la distribución de IMC en mujeres con DMP fue: 5.7% bajo peso, 45.7% peso normal, sobrepeso 26.3%; obesidad 22.3% [47]. También en otro estudio de EEUU hay una tendencia similar a una alta prevalencia de IMC elevado [48]. Además, el seguimiento pregestacional, que tan importante es para mejorar el control glucémico en mujeres con DMP, puede contribuir a aumentar el IMC pregestacional [49].

### **1.2.2.2 Resultados adversos**

El IMC elevado antes del embarazo es un factor de riesgo adicional para resultados gestacionales adversos en mujeres con DM1, sumándose al riesgo de la propia DM1. Así, la incidencia de los resultados desfavorables perinatales fue más alta en mujeres con DM1 obesas o con sobrepeso [50] (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de resultados perinatales adversos en mujeres embarazadas con DM1 y estratificadas según el IMC previo al embarazo. El riesgo se expresa en forma de OR crudas y ajustadas (OR, IC 95%).

Resultados perinatales	IMC materno pregestación		
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
<b>Preeclampsia</b>			
· Crudo	1.0	1.17 (0.95-1.45)	1.45 (1.13-1.86)
· Ajustado	1.0	1.21 (0.98-1.50)	1.74 (1.35-2.25)
<b>Parto pretérmino</b>			
· Crudo	1.0	1.23 (1.02-1.47)	1.25 (1.00-1.56)
· Ajustado	1.0	1.22 (1.02-1.47)	1.25 (1.00-1.56)
<b>Parto por cesárea</b>			
· Crudo	1.0	1.38 (1.19-1.60)	1.69 (1.40-2.04)
· Ajustado	1.0	1.37 (1.18-1.60)	1.67 (1.38-2.03)
<b>Neonatos GEG</b>			
· Crudo	1.0	1.13 (0.98-1.32)	1.14 (0.95-1.37)
· Ajustado	1.0	1.18 (1.01-1.38)	1.21 (1.00-1.47)
<b>Macrosomía</b>			
· Crudo	1.0	1.17 (0.98-1.40)	1.35 (1.09-1.67)
· Ajustado	1.0	1.19 (0.99-1.42)	1.36 (1.09-1.69)
<b>Malformaciones neonatales</b>			
· Crudo	1.0	0.93 (0.63-1.37)	1.73 (1.15-2.58)
· Ajustado	1.0	0.92 (0.62-1.36)	1.77 (1.18-2.65)
<b>Mortalidad perinatal</b>			
· Crudo	1.0	1.48 (0.71-3.08)	1.14 (0.44-2.98)
· Ajustado	1.0	1.47 (0.70-3.03)	1.08 (0.41-2.83)

Fuente: Persson M. 2012 [50]

Abreviaturas: DM1 (diabetes mellitus tipo 1), IMC (índice de masa corporal), GEG (neonatos grandes para la edad gestacional)

Grupo de referencia: mujeres con DM1 con IMC normal antes del embarazo.

\* Ajustado por etnia, edad materna, altura, paridad, hábito tabáquico en el primer trimestre e hipertensión crónica.

### **1.2.3 En mujeres con diabetes mellitus gestacional**

#### **1.2.3.1 Epidemiología**

Se estima que en relación a mujeres con peso saludable antes de la gestación el riesgo de desarrollar DMG en mujeres con sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida es respectivamente dos, cuatro y ocho veces mayor [51]. Por ello, no es de extrañar que las categorías de sobrepeso-obesidad tengan amplia representación entre las pacientes con DMG. Así por ejemplo, en un estudio publicado en 2016 realizado en China, la distribución de IMC pregestacional en mujeres con DMG fue: 11.5% bajo peso, 67.1% normopeso y 21.4% de sobrepeso u obesidad [52]. En EEUU la distribución de IMC en mujeres con DMG se ha descrito como 40.2% de peso normal, 28.5% de sobrepeso y el resto 31.3% de obesidad [53] sin representación de las mujeres con bajo peso. De forma similar, en Canadá entre las mujeres con DMG hay una amplia representación de mujeres con IMC alto [47].

#### **1.2.3.2 Resultados adversos**

En mujeres con DMG, el IMC materno influye en los resultados tanto maternos como fetales. Así, las mujeres con DMG y obesidad presentan mayor necesidad de tratamiento farmacológico y más resultados adversos maternos y fetales, incluso cuando el control glucémico es satisfactorio [52–54].

Miao describió que un IMC pregestacional elevado resultó en un mayor riesgo de parto por cesárea con una OR ajustada de 1.95 para el grupo de sobrepeso y 3.26 para el grupo con obesidad. De manera similar, las respectivas ORs ajustadas fueron 4.10 y 9.78 para la hipertensión gestacional, 2.02 y 8.04 para macrosomía y 2.14 y 3.34 para RN GEG [52]. También se ha descrito que en

mujeres con DMG, un IMC materno pregestación  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> es un predictor independiente de hipoglucemia neonatal [55].

### **1.3 Incremento ponderal gestacional**

El aumento de peso durante el embarazo forma parte de las adaptaciones fisiológicas al mismo. Sus componentes incluyen cambios en la composición corporal materna (grasa, masa magra), el peso del feto, la placenta y el líquido amniótico.

#### **1.3.1 Clasificación del incremento ponderal gestacional**

En 2009, el IOM (del inglés, *Institute of Medicine*) publicó unas recomendaciones sobre el aumento de peso durante el embarazo, basadas en los resultados perinatales asociados, que se recogen en la Tabla 4 [56]. El incremento ponderal gestacional (IPG) es mejor predictor de resultados perinatales como por ejemplo el peso al nacer cuando se ajusta por el IMC previo al embarazo [57]. Por ello, las recomendaciones de IPG se establecen en función de la categoría de IMC pregestación. También varían según la gestación sea única o múltiple.

Tabla 4. IPG recomendado según IOM 2009 estratificado por IMC pregestacional y gestación única/múltiple

Categoría IMC pregestacional (kg/m <sup>2</sup> )	Rango recomendados de IPG durante la gestación (kg)	
	Gestación única	Gestación múltiple
Bajo peso (IMC <18.5)	12.5-18.0	--
Peso normal (IMC = 18.5-24.9)	11.5-16.0	16.8-24.5
Sobrepeso (IMC = 25.0-29.9)	7.0-11.5	14.1-22.7
Obesidad (IMC >=30)	5.0-9.0	11.3-19.1

Fuente: Kathleen M. Rasmussen 2010 [56]

### 1.3.2 Epidemiología en población general y mujeres con diabetes

Un metanálisis que incluyó a más de un millón de mujeres de población obstétrica general residentes en EEUU, Asia y Europa evaluó la prevalencia de IPG estratificado por IMC pregestacional y sus resultados se resumen en la tabla 5. El IPG era superior a las recomendaciones de IOM 2009 en el 47% e insuficiente en el 23% [58].

Tabla 5. Distribución del IPG según IMC pregestacional en una población de 1,309,136 mujeres

Grupo de IMC (kg/m <sup>2</sup> )	IPG insuficiente (%)	IPG adecuado (%)	IPG excesivo (%)
Bajo peso	43	36	21
Peso normal	28	36	36
Sobrepeso	13	23	64
Obesidad	19	21	60

Fuente: Goldstein R.F.2018 [59]

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), IMC (Índice de masa corporal).

Los datos de distribución de IPG en mujeres con DM1 y DM2 que proporcionen información tanto de IPG excesivo como insuficiente son más limitados. Hay estudios en EEUU y Dinamarca [60–62], y uno de los realizados en EEUU que aborda mujeres con DM2, está limitado a mujeres con sobrepeso/obesidad pregestacional [62]. La distribución de IPG en estas mujeres se presenta en la tabla 6, siendo la categoría de IPG más frecuente el IPG excesivo, sobretodo en mujeres con DM1.

Tabla 6. Distribución del IPG según IOM en mujeres con DM1 y DM2.

Tipo de DM	N	IPG insuficiente (%)	IPG adecuado (%)	IPG excesivo (%)
DM1	239	16.7 <sup>1</sup>	29.4 <sup>1</sup>	53.9 <sup>1</sup>
DM2	97 2310*	31.2 <sup>2</sup> 33.7 <sup>3**</sup>	34.4 <sup>2</sup> 25.7 <sup>3</sup>	34.4 <sup>2</sup> 40.6 <sup>3</sup>

Fuente: 1: Kawakita T.2016 [60], 2: Ásbjörnsdóttir B. 2019 [61] y 3: Yee LM. 2011[62]

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), DM1 (diabetes mellitus tipo1), DM2 (diabetes mellitus tipo2).

\*este estudio incluye mujeres con DM2 y sobrepeso/obesidad pregestacional

\*\*los autores separan pérdida de peso e IPG insuficiente sin pérdida de peso (10.4% y 23.2% respectivamente)

En gestantes con DMG, se dispone de un metanálisis que incluyó datos sobre la distribución de IPG en 88,599 mujeres. Los resultados se presentan en la tabla 7, distribuyéndose de forma aproximadamente similar entre las tres categorías [63].

Tabla 7. Distribución de IPG según IOM 2009 en 88,599 mujeres con DMG.

Insuficiente Prevalencia (%) (IC 95 %)	Adecuado Prevalencia (%) (IC 95%)	Excesivo Prevalencia (%) (IC 95%)
30 (27-34)	34 (29-39)	37 (33-41)

Fuente: Viecceli C.2017 [63].

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), IC (intervalo de confianza)

### **1.3.3 Incremento ponderal gestacional y resultados adversos**

El IPG afecta a la evolución de la propia gestación y también se asocia con la salud a largo plazo de la mujer y su descendencia. Así, para la madre, un aumento de peso excesivo durante la gestación aumenta el riesgo futuro de obesidad y comorbilidades relacionadas como la hipertensión crónica o la DM2 y también se asocia con la salud de la descendencia [58, 64].

#### **1.3.3.1 En población obstétrica general**

En población obstétrica general, tanto IPG insuficiente o excesivo según las recomendaciones del IOM 2009 se asocian con un mayor riesgo de resultados adversos maternos y fetales [58, 64]. El IPG excesivo se asocia con complicaciones maternas y fetales, como DMG, enfermedad hipertensiva en el embarazo (EHE), preeclampsia, inducción del trabajo de parto, parto por cesárea, hemorragia posparto, muerte fetal, macrosomía, ingreso en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCI) y prematuridad [58, 65]. El IPG insuficiente se asocia con restricción del crecimiento fetal, bajo peso al nacer y prematuridad [64]. Las malformaciones congénitas se asocian a IPG inadecuado, excesivo o insuficiente según el tipo de malformación, lo que se atribuye a causalidad reversa [61]. Los riesgos asociados a IPG excesivo o insuficiente según IOM en relación a IPG adecuado se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Asociación entre IPG según IOM 2009 y resultados perinatales en población obstétrica general

Resultados perinatales	Odds ratios (OR) (IC 95%)	
	IPG insuficiente	IPG excesivo
Parto prematuro	1.70 (1.32-2.20)	0.77 (0.69-0.86)
Parto por cesárea	0.98 (0.96-1.02)	1.30 (1.25-1.35)
Macrosomía	0.60 (0.52-0.68)	1.95 (1.79-2.11)
GEG	0.59 (0.55-0.64)	1.85 (1.76-1.95)
PEG	1.53 (1.44-1.64)	0.66 (0.63-0.69)

Fuente: Goldstein.R.F. 2017 [58].

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), IOM (*Institute of Medicine*), GEG (neonato grande para la edad gestacional), PEG (neonato pequeño para la edad gestacional).

### 1.3.3.2 En gestantes con diabetes mellitus pregestacional

La atención a las mujeres con DMP se centra habitualmente en conseguir un control glucémico lo más normal posible [16]. Sin embargo, este objetivo es difícil de conseguir, en series recientes está empeorando [66] y además cuando se consigue, los resultados perinatales no son óptimos [67]. En el caso concreto del peso del RN, el IPG fue un predictor independiente de peso neonatal [68]. Las mujeres con DM1 que tuvieron un IPG superior a las recomendaciones del IOM presentaron un mayor riesgo de macrosomía e hiperbilirrubinemia neonatal (tres y dos veces más respectivamente), ajustado por otras variables; sin embargo las mujeres que tuvieron un IPG insuficiente no presentaron modificaciones significativas en los resultados gestacionales [60].

En mujeres con DM2, los RNs de mujeres con IPG excesivo se caracterizaron también por presentar más neonatos GEG, macrosomas, con hipoglucemia neonatal y morbilidad perinatal (análisis no ajustado) [69]. En otro estudio con

más de 2000 mujeres con DM2 y sobrepeso/obesidad al inicio de la gestación, el IPG excesivo fue predictor independiente de prematuridad, parto por cesárea, RN GEG y macrosomía [62].

### 1.3.3.3 En gestantes con diabetes mellitus gestacional

En un metanálisis con más 80,000 mujeres con DMG, el IPG excesivo también se asoció con un mayor riesgo de eventos adversos mientras que el IPG insuficiente tuvo un efecto protector. Los resultados del estudio se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Asociación de IPG según IOM 2009 en mujeres con DMG y resultados maternos y neonatales. (N =88,599)

Resultados	Incremento ponderal	
	Insuficiente vs adecuado Relative risk (RR) (IC 95%)	Excesivo vs adecuado Relative risk (RR) (IC 95%)
EHE	0.92 (0.56-1.50)	1.65 (1.03-2.67)
Parto por cesárea	0.87 (0.72-1.06)	1.17 (1.08-1.26)
Parto pretérmino	1.01 (0.76-1.34)	0.88 (0.65-1.17)
GEG	0.71 (0.56-0.90)	2.16 (1.70-2.55)
Macrosomía	0.57 (0.40-0.83)	1.87 (1.31-2.68)
PEG	1.40 (0.86-2.27)	0.57 (0.21-1.61)

Fuente: Viecceli C.2017 [63].

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), IOM (*Institute of Medicine*), IC (intervalo de confianza), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (neonatos grandes para la edad de gestacional), PEG (neonatos pequeños para la edad de gestacional).

## **2 Hipótesis**

---

- En gestantes con diabetes mellitus, el patrón de IPG varía según las características clínicas y se asocia de forma independiente a los resultados de la gestación.

### **3 Objetivos**

---

Dados los antecedentes descritos, la propuesta fue:

Objetivo principal

- Analizar el IPG según IOM en mujeres con DMG y DMP y las características clínicas predictoras del mismo

Objetivo secundario

- Analizar la asociación independiente de IPG según IOM con los resultados de la gestación en mujeres con DMG y DMP.

## **4 Metodología**

---

### **4.1 Sujetos de estudio**

Análisis retrospectivo de una cohorte de mujeres con DMP y DMG atendidas en la Clínica de Endocrinología y Embarazo del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y de las que se dispone de información recogida de forma sistemática.

#### **4.1.1 Objetivo principal y secundario en mujeres con DMG (Estudio 1 y estudio 2)**

Se delimitó la cohorte de mujeres con DMG por fecha de parto en el período 1985-2011, siendo 1986 cuando se inició el cribado sistemático de esta entidad.

#### **4.1.2 Objetivo principal y secundario en mujeres con DMP (Estudio 3 y estudio 4)**

Se delimitó la cohorte de mujeres con DMP por fecha de parto en el período 1981-2011, siendo 1981 cuando se inició la actividad de la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y gestación.

## 4.2 Definición de variables

La definición de las características maternas y resultados gestacionales se indica a continuación. En todas las variables se consideró la posibilidad de dato desconocido, sin realizarse imputaciones.

### 4.2.1 Características maternas

#### 4.2.1.1 En mujeres con diabetes mellitus gestacional

##### Características comunes a mujeres con DMG y DMP

- Edad: en años, al comienzo del embarazo
- Antropometría materna (talla y categoría de IMC antes del embarazo)
- Etnia materna: caucásica/no caucásica
- Antecedentes obstétricos desfavorables: sí/no
  - ✓ Macrosomía: peso al nacer  $\geq 4000$  g
  - ✓ Hipertensión inducida por el embarazo: Tensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas  $\geq 6$ h, iniciada a una edad gestacional  $\geq 20$  semanas)
  - ✓ Polihidramnios: según anotación en historia obstétrica/referido por la paciente, sí/no
  - ✓ Pielonefritis: sí /no
  - ✓ Aborto espontáneo: 2 ó más consecutivos/ 3 ó más, consecutivos o no, sí/no
  - ✓ Malformación mayor no sindrómica: sí/no
  - ✓ Muerte fetal inexplicada: sí/no
- Embarazo previo: independientemente de la edad gestacional a su finalización, sí/no

- Hábito tabáquico durante el embarazo: ausencia de hábito tabáquico al inicio del embarazo, finalización durante el embarazo, hábito tabáquico activo durante el embarazo
- Hemoglobina A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>): promedio en tercer trimestre (%), referida a *Diabetes Control and Complications Trial*, DCCT). A lo largo de los años se han utilizado diferentes métodos para determinación de hemoglobina glicada. Actualmente, se mide en sangre total utilizando HPLC de intercambio catiónico (Variant II Turbo HbA<sub>1c</sub>, Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Los resultados obtenidos con los diferentes métodos se han recogido como desviaciones estándar alrededor de la media y traducidos a valores referidos a DCCT.
- Duración del seguimiento específico durante la gestación: desde su inicio hasta el parto, en semanas

#### **Características analizadas sólo en mujeres con DMG**

- Antecedentes familiares de diabetes: no limitado a primera generación, sí/no
- DMG previa: antecedente de diagnóstico previo de DMG, sí/no
- Características del diagnóstico de DMG
  - ✓ Edad gestacional al diagnóstico (semanas)
  - ✓ Estación al diagnóstico
  - ✓ Resultados de glucemia en la prueba de tolerancia a la glucosa oral de 100 g (TTOG): glucemia basal y a 1, 2 y 3h tras la sobrecarga
- Hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>): tras el diagnóstico
- Tratamiento insulínico: requerido en algún momento de la gestación (no se incluye el parto)
- Autoinmunidad contra las células beta: ICA (Autoanticuerpos contra las células de los islotes, del inglés *Islet Cell Antibodies*)/GAD

(autoanticuerpos contra el ácido glutámico decarboxilasa, del inglés *Glutamic Acid Decarboxilase*), sí o no

#### **4.2.1.2 En mujeres con diabetes mellitus pregestacional**

##### **Características comunes a mujeres con DMG y DMP**

Indicadas en el apartado anterior

##### **Características analizadas sólo en mujeres con DMP**

- Tipo de DM: DM1/DM2
- Tiempo de evolución de DM: desde su diagnóstico hasta la entrada a la clínica
- Complicaciones microangiopáticas al inicio del embarazo [70]: sí/no
  - ✓ Retinopatía: retinopatía diabética de cualquier gravedad, presente al inicio de la gestación
  - ✓ Nefropatía: presencia de nefropatía al inicio de la gestación (incipiente o manifiesta, diagnosticada por microalbuminuria (excreción albúmina  $\geq 30$  mg/d o  $\geq 3$  mg/mmol creatinina) o disminución de aclaramiento de creatinina.
  - ✓ Neuropatía: presencia de neuropatía de cualquier tipo al inicio de la gestación (incluyendo polineuropatía periférica, neuropatía por atrapamiento o neuropatía autonómica).
- HbA<sub>1c</sub>
  - ✓ Inicio del embarazo
  - ✓ Final del embarazo
  - ✓ Promedio en primer y segundo trimestre
- Dosis de insulina: promedio en el primer, segundo y tercer trimestre
- Clínica pregestacional: seguimiento específico para optimizar la condición materna antes de la gestación, sí/no

#### 4.2.2 Características de la gestación y resultados desfavorables

- Embarazo múltiple: sí/no
- Sexo fetal: sexo asignado al nacer, masculino/femenino
- IPG: calculado según el último peso antes del parto menos el peso pregestación (según cálculo/ ajustado linealmente para una edad gestacional de 40 semanas)
- EHE: Tensión arterial ( $\geq 140/90$  mmHg, en dos ocasiones separadas  $> = 6$ h, iniciada a una edad gestacional  $\geq 20$  semanas).
- Preeclampsia: EHE, acompañada de proteinuria.
- Parto por cesárea: electiva y de recurso, sí/no
- pH de calota anormal: pH  $< 7.25$  [71], sí/no
- Parto pretérmino: edad gestacional al parto  $< 37$  semanas de gestación, sí/no
- Apgar anormal: Apgar a 5 min  $< 7$  [72], sí/no
- pH de cordón anormal: pH arterial  $< 7.10$  [73], sí/no
- Trauma obstétrico: lesiones fetales significativas producidas como consecuencia de fuerzas mecánicas, sí/no
- RN GEG: peso al nacer  $>$ percentil 90 para la edad gestacional y sexo [74], sí/no
- Macrosomía: peso al nacer  $\geq 4000$  g, sí/no
- RN PEG: peso al nacer  $<$ percentil 10 para la edad gestacional y sexo [74], sí/no
- Hipoglucemia neonatal: en las primeras 48h según criterios de Cornblath aplicados a sangre capilar [75], sí/no.
- Ictericia neonatal: que precisa el tratamiento [76], sí/no.
- Distrés respiratorio neonatal: que cualquier tipo que precisa tratamiento [77], sí/no.

- Hipocalcemia neonatal [78]: sí/no (concentración de calcio sérico <1.75 mmol/l.)
- Policitemia neonatal [79]: sí/no (hematocrito >60% en cordón/>65% en sangre periférica o hemoglobina >22 g/dl.)
- Mortalidad perinatal: muerte intraútero o hasta los 28 días posparto, en una edad gestacional compatible con viabilidad, según el año del parto
  - ✓ Antes de 1991: <28 semanas completas
  - ✓ 1991 – 1994: <26 semanas completas
  - ✓ 1995 – 1999: <24 semanas completas
  - ✓ Desde 2000 en adelante: <23 semanas completas

### 4.3 Análisis estadístico

- El análisis estadístico se ha realizado con el paquete de software SPSS versión 26.0.
- Los resultados descriptivos se presentan como media y desviación estándar (DE) o P50 (P25-P75) para variables continuas, según su distribución sea normal o no normal.
- La normalidad de los datos se testó con el Test Kolmogorov-Smirnov.
- Los datos categóricos se expresan como porcentajes.
- Se estableció como nivel de significación un valor de P bilateral <0.05.

#### 4.3.1 Estudio 1: Predictores de incremento ponderal gestacional según IOM en mujeres con diabetes gestacional

- Primeramente, se realizó un análisis descriptivo según se ha indicado anteriormente.
- Para analizar el valor predictivo de las características clínicas para el IPG según IOM, en primer lugar, se utilizó una prueba de  $\chi^2$  o una

prueba de Kruskal-Wallis (respectivamente para variable categóricas o cuantitativas, no distribuidas normalmente). Se definió como categoría de referencia el aumento de peso gestacional adecuado.

- Las variables que se consideraron como potencialmente predictivas fueron: etnia materna, edad, antropometría materna (talla y categoría de IMC previa al embarazo), antecedentes familiares de diabetes, historia previa de intolerancia a la glucosa/DMG, embarazo previo, historia obstétrica desfavorable, gestación múltiple, hábito tabáquico, características de la DMG (estación al diagnóstico, edad gestacional al diagnóstico, valores glucémicos de la TTOG diagnóstica, autoinmunidad contra las células beta y tiempo de seguimiento específico para DMG).
- En segundo lugar, se realizó una regresión logística multinomial multivariante (*forward*) utilizando las variables con  $P < 0.100$  en el análisis bivalente.

#### **4.3.2 Estudio 2: Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales en mujeres con diabetes gestacional**

- Las variables de resultado fueron 18 resultados gestacionales (4 maternos y 14 fetales).
- En primer lugar, se realizó un análisis bivalente de la prevalencia de cada resultado en las tres categorías de IPG según IOM utilizando un test de  $\chi^2$ .
- Como posibles predictores independientes de resultados gestacionales adicionales al IPG según IOM, se consideran las siguientes características: etnia materna, edad al comienzo del embarazo, antropometría materna (talla e IMC previos al embarazo), embarazo previo, gestación múltiple, hábito tabáquico durante el embarazo,

características del diagnóstico de DMG (edad gestacional en el momento del diagnóstico, valores glucémicos, retraso entre el diagnóstico y el inicio de seguimiento específico, primera HbA<sub>1c</sub> después del diagnóstico, HbA<sub>1c</sub> promedio en el tercer trimestre) y sexo fetal. En las gestaciones múltiples, se calculó una variable de sexo fetal concordante para ser utilizada en el análisis de resultados fetales (sí, cuando todos los fetos eran del mismo sexo/ no, cuando había fetos de sexo diferente); para los resultados maternos, se utilizó el sexo del feto con mayor riesgo conocido para el resultado específico (masculino para cesárea [80], femenino para EHE [81]). Estas variables se usaron para el análisis ajustado de todos los resultados con la excepción de la HbA<sub>1c</sub> promedio en el tercer trimestre que se excluyó para el análisis del tratamiento con insulina.

- En segundo lugar, para determinar la asociación del IPG según IOM con los resultados del embarazo, se realizó un análisis de regresión logística utilizando el IPG adecuado como categoría de referencia. Los resultados se expresaron como odds ratios no ajustadas (OR) y ajustadas (aOR, utilizando las variables mencionadas en el párrafo anterior) e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La significación estadística se estableció en un valor de P bilateral <0.05.
- Finalmente, se calculó la fracción atribuible poblacional (PAF, del inglés *population attributable fraction*) para las asociaciones con un aOR >1 y la fracción prevenible poblacional (PPF, del inglés *population preventable fraction*) para las asociaciones con un aOR <1 [82] cuando el IOM fue significativo para este resultado gestacional, aún cuando no se alcanzara la significación vs IPG adecuado para las categorías individuales de IPG. La PAF se define como el número excesivo de casos que resulta de una exposición dividido por el número total de casos en una población definida, y se calcula como:

$$PAF = \frac{\text{proporción de casos expuestos} \times (OR - 1)}{OR}$$

La PPF se define como el número de casos prevenidos en la población como resultado de una exposición a un factor protector y se calcula como:

$$PPF = \frac{\text{proporción de casos expuestos} (1 - OR)}{(\text{proporción de casos expuestos} (1 - OR) + OR)}$$

#### **4.3.3 Estudio 3: Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes pregestacional**

- Se han considerado como variables clínicas potencialmente predictoras: etnia materna, edad, talla, categoría de peso pregestación, tipo de diabetes, años de evolución de DM, gestación previa, antecedentes obstétricos desfavorables, gestación múltiple, seguimiento en clínica pregestacional, cambio de HbA<sub>1c</sub> durante la gestación (final-inicial), hábito tabáquico en el embarazo, dosis de insulina en cada trimestre, complicaciones microangiopáticas de la DM y tiempo de seguimiento durante el embarazo.
- La distribución de estas variables según IPG se analizó mediante test de  $\chi^2$  / Kruskal-Wallis según se tratara de una variable cualitativa o cuantitativa con distribución no normal.
- Finalmente, se construyó un modelo multivariante con regresión logística multinomial utilizando las variables clínicas asociadas en el análisis bivalente, con una P <0.100.

#### 4.3.4 Estudio 4: Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales en mujeres con diabetes pregestacional

- Las variables de resultado fueron 16 resultados perinatales (2 maternos y 14 fetales).
- En primer lugar, se realizó un análisis bivariante de la prevalencia de cada resultado en las tres categorías de IPG según IOM, utilizando un test de  $\chi^2$ .
- Como posibles variables independientes adicionales a IPG para resultados perinatales se han considerado las siguientes características: etnia materna, edad al comienzo del embarazo, antropometría materna (altura y categoría de IMC pregestacional), tipo de diabetes, embarazo previo, gestación múltiple, hábito tabáquico durante el embarazo, HbA<sub>1c</sub> en cada trimestre, dosis de insulina en cada trimestre y sexo fetal. En las gestaciones múltiples, se calculó una variable de sexo fetal concordante para ser utilizada en el análisis de resultados fetales; para los resultados maternos, se utilizó el sexo del feto con mayor riesgo conocido para el resultado específico (masculino para cesárea [80], femenino para EHE [81]).
- Para determinar la asociación de los resultados del embarazo con el IPG según IOM 2009, se realizó un análisis de regresión logística utilizando IPG adecuado como categoría de referencia. En primer lugar, se hizo un análisis bivariante con método *enter* para conocer las ORs no ajustadas. Y también se realizó el mismo ejercicio para el resto de variables predictoras potenciales. Con las variables que presentaron una asociación con los resultados perinatales de significación  $P < 0.100$  se realizó el análisis multivariante (método *forward*) para conocer las aORs. La significación estadística se estableció en un valor de  $P$

bilateral  $<0.05$ . En los resultados se indicará cuando IPG según IOM quedó incluido en el último paso de la regresión de forma significativa.

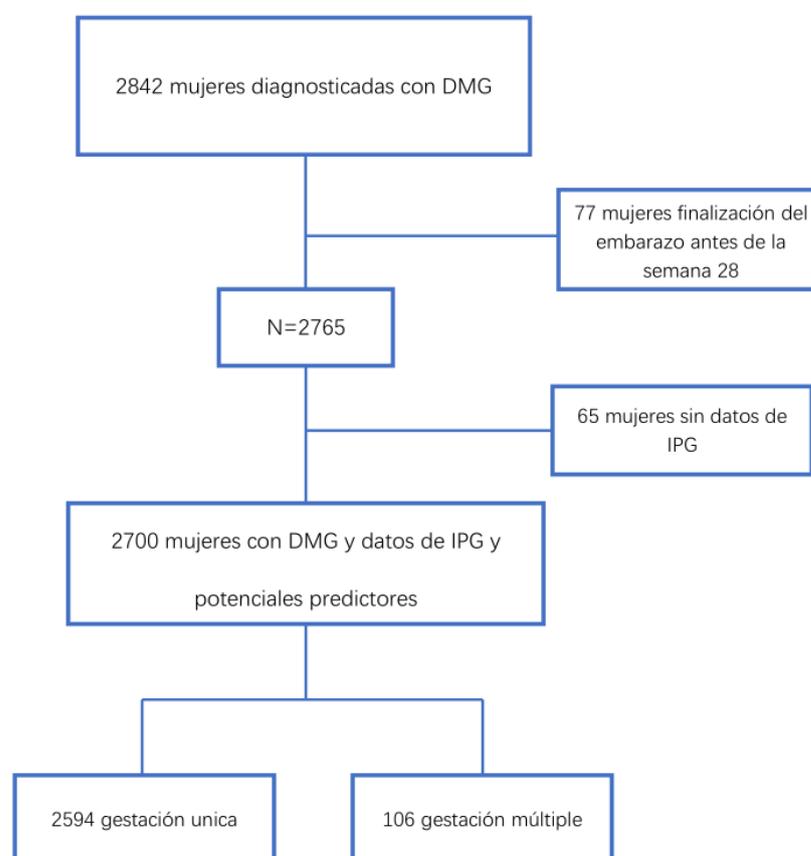
- Finalmente, tal como se ha indicado en el caso de DMG se calculó la PAF para las asociaciones con un aOR  $>1$  y la PPF para las asociaciones con un aOR  $<1$  cuando el IOM fue significativo para este resultado, aunque cuando no se alcanzara la significación vs IPG adecuado para las categorías individuales de IPG.

## 5 Resultados

### 5.1 Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes gestacional

Un total de 2842 mujeres embarazadas con DMG fueron atendidas durante el período de 1986 a 2011 y se disponía de información sobre IPG según IOM y las variables predictoras potenciales en 2700 (95.0%), realizándose los análisis en este grupo. En la figura 1 está el flujograma correspondiente.

Figura 1. Flujograma de la inclusión de pacientes en el estudio



Abreviaturas: DMG (diabetes mellitus gestacional), IPG (incremento ponderal gestacional)

Tabla 10. Características de las mujeres con DMG participantes en el estudio según la categoría de IPG según IOM 2009

Característica	% o P50 (P25, P75)				P entre categorías IOM*
	Global	IPG < IOM	IPG adecuado	IPG > IOM	
<b>Etnia no caucásica (%)</b>	5.5	4.4	3.9	10.6	< 0.001
Edad (años)	33.0 (29.0; 36.0)	33.0 (29.0; 36.0)	33.0 (30.0; 36.0)	33.0 (29.0; 36.0)	0.520
<b>Talla (cm)</b>	160 (155; 164)	159 (155; 163)	160 (155; 164)	160 (156; 164)	0.022
<b>Categoría de IMC pregestacional (%)</b>					< 0.001
- bajo peso	2.6	2.8	3.3	0.8	
- normopeso	63.1	77.5	60.8	31.6	
- sobrepeso	23.5	12.2	27.3	45.3	
- obesidad	10.7	7.5	8.6	22.3	
<b>Antecedentes familiares de diabetes (%)</b>	56.4	55.4	55.1	61.0	0.058
Antecedentes de tolerancia anormal a la glucosa / DMG (%)	13.7	13.8	13.2	14.1	0.865
<b>Gestación previa (%)</b>	62.3	59.5	65.0	65.0	0.013
<b>Antecedentes obstétricos desfavorables (%)</b>	12.8	8.9	15.0	19.0	< 0.001
<b>Gestación múltiple (%)</b>	3.9	4.9	3.7	1.9	0.009
<b>Hábito tabáquico durante el embarazo</b>					< 0.001
- suspendido (%)	11.5	9.5	12.0	15.4	
- fumadora activa (%)	23.4	20.9	24.8	27.1	

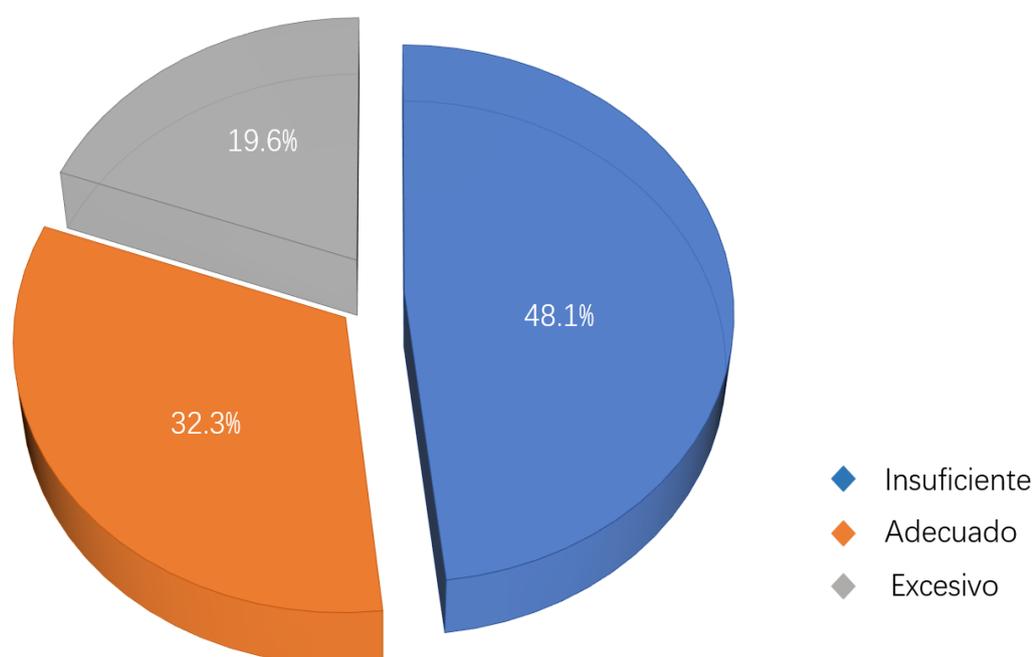
Estación en el momento de diagnóstico de DMG					0.647
- verano	31.0	31.0	30.2	32.1	
- otoño	25.2	24.5	27.1	23.7	
- invierno	19.3	19.7	17.9	20.7	
<b>Edad gestacional al diagnóstico de DMG (semanas)</b>	29 (26; 33)	29 (25; 33)	30 (26; 33)	29 (26; 33)	0.056
Valores glucémicos al diagnóstico (mmol/L)					
<b>Glucosa 0h</b>	4.7 (4.3; 5.1)	4.6 (4.3; 5.0)	4.7 (4.31; 5.1)	4.9 (4.5; 5.4)	< 0.001
Glucosa 1h	11.6 (10.9; 12.5)	11.6 (10.9; 12.5)	11.5 (10.8; 12.4)	11.5 (10.9; 12.6)	0.360
Glucosa 2h	10.2 (9.6; 11.1)	10.2 (9.6; 11.1)	10.2 (9.6; 11.1)	10.2 (9.5; 11.1)	0.196
<b>Glucosa 3h</b>	7.8 (6.6; 8.8)	7.9 (6.8; 8.8)	7.9 (6.6; 8.9)	7.6 (6.1; 8.7)	0.004
Número de valores glucémicos anormales	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	2 (2; 3)	0.579
Autoinmunidad contra la célula beta (%)	9.2	9.1	9.4	9.2	0.974
<b>Tiempo de seguimiento (semanas)</b>	7 (3; 11)	7 (4; 11)	6 (4;11)	6 (3;10)	0.003
Incremento ponderal (kg)	10.5 (7.9; 13.5)	8.3 (5.7; 10.0)	12.3 (9.8; 14.0)	16.2 (13.0; 18.5)	< 0.001

Abreviaturas: IOM (*Instituto de Medicina*), IMC (índice de masa corporal).

\* Las variables con un valor P <0.100 en el análisis bivalente se muestran en **negrita** y se utilizaron para el análisis de regresión logística multinomial multivariante

La tabla 10 muestra las características de estas mujeres. Las características principales son las siguientes: el 63.1% tenían normopeso antes del embarazo, el 62.3% de las mujeres habían estado embarazadas con anterioridad, la DMG fue diagnosticada a una edad gestacional media de 29 semanas, el 46.8% de las mujeres precisaron tratamiento insulínico y la duración promedio del seguimiento específico fue 7 semanas. El IPG medio fue de 10.5 (7.9, 13.5) kg y la distribución de IPG según IOM fue: 50.3% insuficiente, 31.6% adecuada y 18.1% excesiva. La distribución de IPG según IOM 2009 corregido para 40 semanas de gestación fue: insuficiente en 48.1%, adecuado en 32.3% y excesivo en 19.6% y se representa en la figura 2. En el análisis bivariante, doce de las 19 características consideradas como posibles variables independientes, estaban asociados con un valor de  $p < 0.100$  entre los tres grupos de mujeres.

Figura 2. Distribución de incremento ponderal según IOM 2009 en mujeres con DMG, corregido para una edad gestacional de 40 semanas



Los resultados de la regresión logística multinomial se presentan en la tabla 11 siendo seis las características que se asocian significativamente con las categorías de IPG según IOM: etnia no caucásica, antecedentes obstétricos desfavorables, talla materna, sobrepeso/obesidad pregestación, hábito tabáquico y tiempo de seguimiento. Para IPG insuficiente, las variables independientes fueron la talla materna, el sobrepeso/obesidad pregestación, la historia obstétrica desfavorable, el hábito tabáquico al inicio del embarazo (fumadoras activas y mujeres que dejaron de fumar durante el embarazo) y el tiempo del seguimiento específico para DMG. Todos los factores estaban negativamente asociados con un IPG insuficiente con la excepción de la duración del seguimiento (OR 1.027 por semana, IC 95% 1.010-1.043). Para el IPG excesivo, las variables independientes fueron las mismas con la excepción de los antecedentes obstétricos desfavorables y la adición de la etnia no caucásica. Todas las variables predictoras se asociaron positivamente con IPG excesivo, con la excepción de la duración del seguimiento (OR 0.970 por semana, IC 95% 0.950-0.991).

Tabla 11. Variables independientes para IPG insuficiente o excesivo según IOM 2009 en mujeres con DMG

Variables	IPG insuficiente			P global	IPG excesivo		
	OR	P	95% IC		OR	P	95% IC
Etnia no caucásica (sí)	1.122	0.637	0.696-1.807	< 0.001	<b>2.799</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>1.710-4.580</b>
Talla (cm)	<b>0.983</b>	<b>0.031</b>	<b>0.967-0.998</b>	0.001	<b>1.020</b>	<b>0.046</b>	<b>&gt;1.000-1.041</b>
IMC pregestacional (%)				< 0.001			
- Bajo peso	0.730	0.254	0.425-1.254		0.358	0.099	0.106-1.211
- Normopeso (categoría referencia)							
- Sobrepeso	<b>0.341</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.265-0.438</b>		<b>3.482</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>2.644-4.585</b>
- Obesidad	<b>0.701</b>	<b>0.047</b>	<b>0.493-0.996</b>		<b>5.261</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>3.620-7.645</b>
Antecedentes obstétricos desfavorables (sí)	<b>0.547</b>	<b>&lt; 0.001</b>	<b>0.405-0.738</b>	< 0.001	1.001	0.995	0.723-1.387
Hábito tabáquico durante el embarazo				< 0.001			
- No (categoría referencia)							
- Suspendido (sí)	<b>0.678</b>	<b>0.013</b>	<b>0.498-0.922</b>		<b>1.584</b>	<b>0.012</b>	<b>1.106-2.268</b>
- Fumadora activa (sí)	<b>0.737</b>	<b>0.010</b>	<b>0.585-0.928</b>		1.288	0.084	0.966-1.718
Tiempo de seguimiento (semanas)	<b>1.027</b>	<b>0.001</b>	<b>1.010-1.043</b>	< 0.001	<b>0.970</b>	<b>0.006</b>	<b>0.950-0.991</b>

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza).

La categoría de referencia es el aumento ponderal adecuado

Las **negritas** indican significación para la categoría de IPG individual

## 5.2 Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales en mujeres con diabetes gestacional

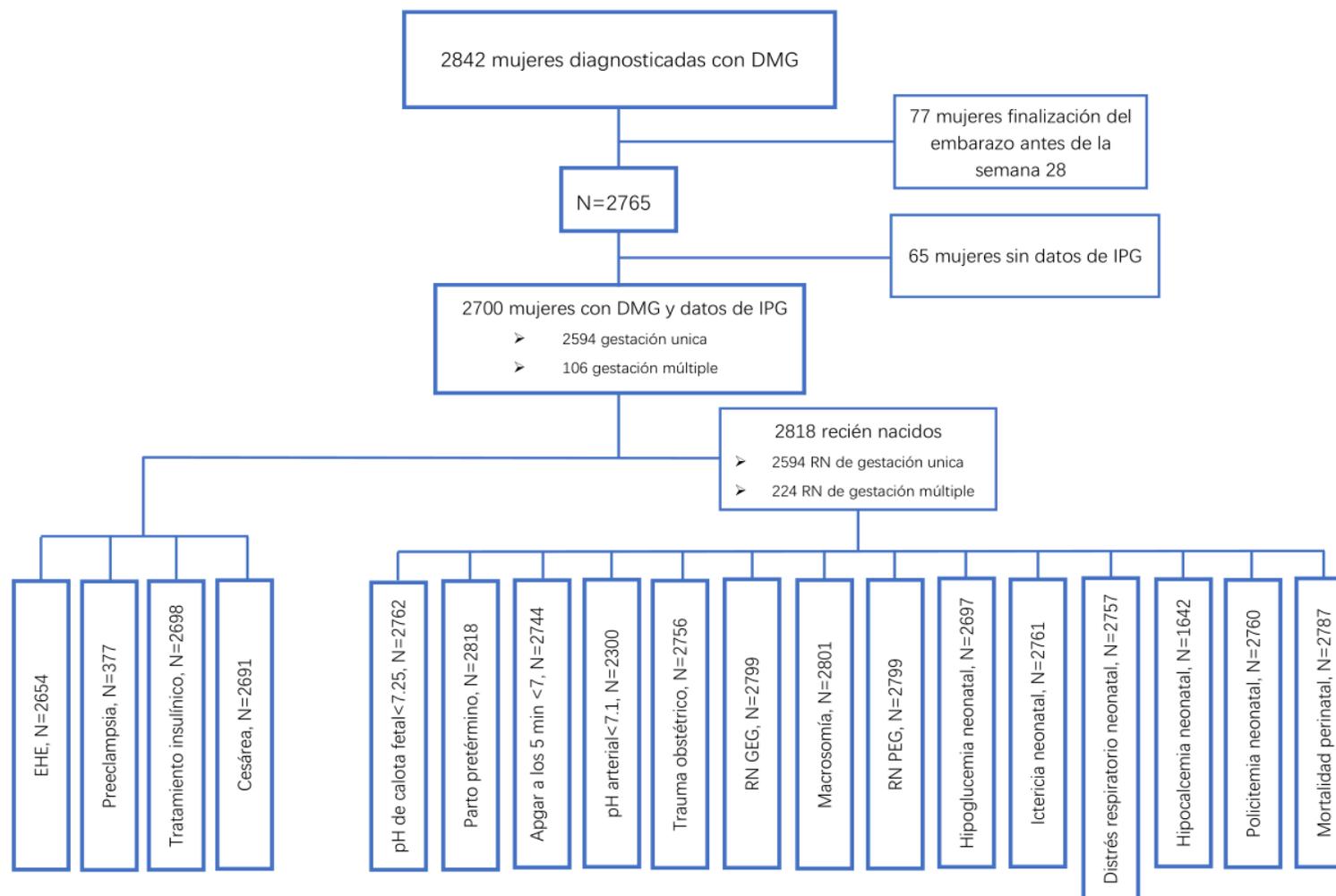
De las 2842 mujeres con DMG incluidas en el estudio 1, se disponía de información sobre los resultados gestacionales en 2700 embarazos (95%), 2594 gestaciones únicas y 106 gestaciones múltiples, embarazos de los que nacieron 2818 niños (2594 de gestación única y 224 de embarazos múltiples). El flujograma de las mujeres que se incluyeron en este estudio se ilustra en la figura 3. Los resultados sobre preeclampsia se limitan al último período cuando se incluyó información sobre proteinuria en la base de datos.

Las características maternas corresponden a las indicadas en la tabla 12. Los resultados del embarazo según IPG se presentan en la tabla 13, con asociaciones significativas con tres resultados maternos (EHE, preeclampsia y parto por cesárea) y cuatro resultados fetales (GEG, macrosomía, PEG e hipocalcemia neonatal).

Las ORs crudas y ajustadas resultantes de la regresión logística se presentan en la tabla 14. En el análisis ajustado, el IPG según el IOM se asoció significativamente con EHE, preeclampsia, parto por cesárea, GEG, macrosomía y PEG, resultados concordantes con el análisis crudo (exceptado la hipocalcemia neonatal solo significativa en el análisis crudo y preeclampsia con asociación *borderline* solo en el ajustado). Excepto para PEG, el IPG excesivo se asoció con riesgo más alto y el IPG insuficiente con riesgo más bajo, aunque para algunas variables (EHE y PEG), se presentó significación global para IPG según IOM, sin alcanzarse significación para las categorías individuales de IPG insuficiente y excesivo.

Las PAFs y PPFs para resultados gestacionales significativamente asociados con IPG se muestran en la tabla 15. El rango va desde 14.5% PPF de IPG excesivo para RN PEG hasta 30.8% PAF de IPG excesivo para GEG.

Figura 3. Flujograma de la inclusión de pacientes en el estudio



Abreviaturas: DMG (diabetes mellitus gestacional), IPG (incremento ponderal gestacional), EHE (enfermedad hipertensiva del embarazo), RN GEG (recién nacido neonato grande para la edad gestacional), RN PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Tabla 12. Características maternas de las mujeres con DMG incluidas en el análisis (N = 2700)

Característica	% or P50 (P25, P75)
Etnia no caucásica (%)*	5.5
Edad (años)*	33.0 (29.0-36.0)
Talla (cm)*	160 (155-164)
Categoría de IMC pregestación (%)*	
• bajo peso	2.6
• normopeso	63.1
• sobrepeso	23.5
• obesidad	10.7
Antecedentes familiares de diabetes (%)	56.4
Antecedentes de tolerancia anormal a la glucosa /DMG (%)	13.7
Gestación previa (%)*	62.3
Antecedentes obstétricos desfavorables (%)*	12.8
Gestación múltiple (%)*	3.9
Hábito tabáquico durante el embarazo*	
• suspendido (%)	11.5
• fumadora activa (%)	23.4
Estación en el momento de diagnóstico de DMG	
• verano	31.0
• otoño	25.2
• invierno	19.3
Edad gestacional al diagnóstico de DMG (semanas)*	29 (26-33)
Valores glucémicos al diagnóstico (mmol/L)*	
• Glucosa 0h	4.7 (4.3-5.1)
• Glucosa 1h	11.6 (10.9-12.5)
• Glucosa 2h	10.2 (9.6-11.1)
• Glucosa 3h	7.8 (6.6-8.8)
Número de valores glucémicos anormales	2 (2-3)
Retraso del inicio del seguimiento específico (semanas)*	2 (1-3)
Autoinmunidad contra la célula beta (%)	9.2
HbA <sub>1c</sub> (%)*	
• 1 <sup>er</sup> HbA <sub>1c</sub> después del diagnóstico	5.10 (4.80-5.40)
• HbA <sub>1c</sub> en el 3 <sup>er</sup> trimestre	5.10 (4.81-5.40)
Tiempo de seguimiento (semanas)	7 (3-11)
IPG según IOM*	
• insuficiente	48.1
• adecuado	32.3
• excesivo	19.6
Sexo fetal (% varones)*	51.2

Abreviaturas: IMC (índice de masa corporal), DMG (diabetes mellitus gestacional), HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicada), IOM (Institute of Medicine).

\* estas variables se consideraron como posibles predictores independientes de los resultados del embarazo

Tabla 13. Resultados del embarazo de mujeres con DMG según la categoría de IPG

Resultado	Prevalencia (%)				P global
	Global	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	
EHE	5.3	3.1	5.1	10.9	<0.001
Preeclampsia	2.9	0.7	2.6	6.1	0.032
Tratamiento insulínico	46.8	45.3	47.2	50.0	0.177
Parto por cesárea	24.1	19.3	23.1	37.6	<0.001
pH de calota <7.25	3.8	3.3	3.8	4.9	0.248
Parto pretérmino	9.8	10.6	10.2	7.2	0.076
Apgar a los 5 min <7	0.5	0.3	0.7	0.6	0.438
pH arterial <7.1	3.8	3.2	3.8	5.3	0.145
Trauma obstétrico	2.3	2.2	2.6	2.1	0.766
Neonato GEG	11.2	6.7	9.8	25.0	<0.001
Macrosomía	5.7	2.7	5.4	13.8	<0.001
Neonato PEG	9.9	11.7	8.9	6.9	0.003
Hipoglucemia neonatal	2.5	2.4	2.4	2.9	0.821
Ictericia neonatal	5.1	4.9	5.0	5.8	0.683
Distrés respiratorio neonatal	3.3	3.8	3.1	2.4	0.306
Hipocalcemia neonatal	1.6	2.4	1.1	0.4	0.030
Policitemia neonatal	1.4	1.2	1.6	1.7	0.635
Mortalidad perinatal	0.5	0.6	0.2	0.6	0.423

Abreviaturas: DMG (diabetes mellitus gestacional), IPG (incremento ponderal gestacional), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Tabla 14. Riesgo de diferentes resultados gestacionales en mujeres con DMG según el IPG

Resultado	Crudo OR				Ajustado OR*			
	Crudo IC 95%				Ajustado IC 95%			
	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	P global	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	P global
EHE	<b>0.586</b> <b>0.377-0.910</b>	1 1	<b>2.266</b> <b>1.504-3.412</b>	<0.001	0.664 0.396-1.112	1 1	1.574 0.954-2.598	0.006
Preeclampsia	0.250 0.026-2.436	1 1	2.421 0.610-9.605	0.075	0.266 0.021-3.406	1 1	3.472 0.642-18.766	0.056
Tratamiento insulínico	0.925 0.779-1.099	1 1	1.119 0.901-1.389	0.177	--	1 1	--	ns
Parto por cesárea	<b>0.797</b> <b>0.646-0.983</b>	1 1	<b>2.009</b> <b>1.586-2.545</b>	<0.001	<b>0.728</b> <b>0.565-0.938</b>	1 1	<b>1.761</b> <b>1.322-2.346</b>	<0.001
pH de calota <7.25	0.864 0.548-1.362	1 1	1.315 0.780-2.216	0.252	--	1 1	--	ns
Parto pretérmino	1.043 0.792-1.373	1 1	0.686 0.464-1.013	0.078	--	1 1	--	ns
Apgar en 5 min <7	0.450 0.127-1.599	1 1	0.847 0.211-3.400	0.454	--	1 1	--	ns
pH arterial <7.1	0.842 0.509-1.393	1 1	1.423 0.814-2.486	0.150	--	1 1	--	ns
Trauma obstétrico	0.839 0.482-1.460	1 1	0.797 0.385-1.648	0.766	--	1 1	--	ns

Neonato GEG	<b>0.663</b> <b>0.489-0.900</b>	1 1	<b>3.060</b> <b>2.282-4.103</b>	<0.001	<b>0.623</b> <b>0.437-0.889</b>	1 1	<b>2.055</b> <b>1.440-2.933</b>	<0.001
Macrosomía	<b>0.479</b> <b>0.309-0.743</b>	1 1	<b>2.805</b> <b>1.922-4.095</b>	<0.001	<b>0.507</b> <b>0.311-0.825</b>	1 1	<b>1.702</b> <b>1.077-2.689</b>	<0.001
Neonato PEG	1.358 1.025-1.801	1 1	0.756 0.504-1.132	0.003	1.286 0.932-1.775	1 1	0.649 0.406-1.037	0.008
Hipoglicemia neonatal	0.992 0.566-1.738	1 1	1.199 0.613-2.348	0.821	--	1 1	--	ns
Ictericia neonatal	0.961 0.651-1.419	1 1	1.167 0.729-1.868	0.683	--	1 1	--	ns
Distrés respiratorio neonatal	1.224 0.766-1.957	1 1	0.774 0.397-1.507	0.310	--	1 1	--	ns
Hipocalcemia neonatal	2.229 0.889-5.587	1 1	0.318 0.038-2.658	0.053	3.134 0.895-10.972	1 1	--	ns
Policitemia neonatal	0.760 0.369-1.564	1 1	1.081 0.465-2.516	0.637	--	1 1	--	ns
Mortalidad perinatal	2.680 0.568-12.647	1 1	2.530 0.421-15.190	0.450	--	1 1	--	ns

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Las ORs se calcularon con análisis de regresión logística. \* Las variables utilizadas para el ajuste están descritas en los métodos. Las ORs significativamente diferentes de la categoría de referencia están marcadas en **negrita**. Se indica -- cuando el IOM no se incluye en el último paso de la regresión logística y el OR no está disponible.

Tabla 15. Fracción atribuible poblacional y fracción prevenible poblacional para los resultados perinatales asociados con categorías de IPG (vs IPG adecuado).

Resultado	IPG insuficiente		IPG excesivo	
	PAF (%)	PPF (%)	PAF (%)	PPF (%)
EHE		19.2	20.6	
Parto por cesárea		<b>17.1</b>	<b>21.4</b>	
RN GEG		<b>23.4</b>	<b>30.8</b>	
Macrosomía		<b>29.2</b>	<b>24.8</b>	
RN PEG	14.7			14.5

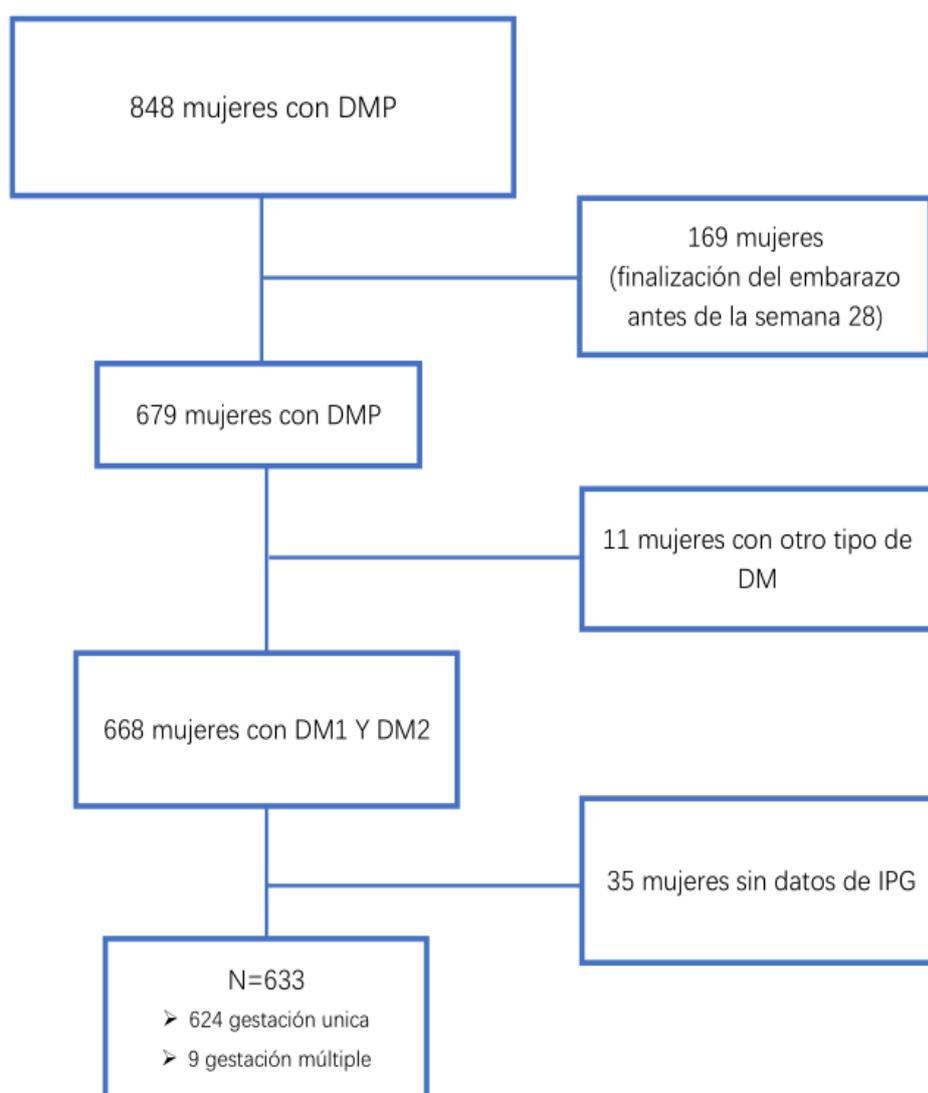
Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), PAF (fracción atribuible poblacional, del inglés *population attributable fraction*), PPF (fracción prevenible poblacional, del inglés, *population preventable fraction*), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Las PPFs y PAFs se han calculado utilizando las fórmulas indicadas en la sección de métodos para los resultados en los que se observa una asociación significativa con el IPG según IOM 2009. Las cifras se muestran en **negrita** si la categoría individual es significativamente diferente de IPG adecuado.

### 5.3 Predictores de incremento ponderal según IOM en mujeres con diabetes pregestacional

Entre 1981 y 2011 se atendieron a 848 mujeres con DMP en la Clínica de Enfermedades Endocrinológicas y Embarazo del Hospital Santa Creu i Sant Pau. La figura 4 ilustra el flujograma de inclusión de pacientes, de las que finalmente se incluyeron 633, 535 con DM1 y 98 con DM2.

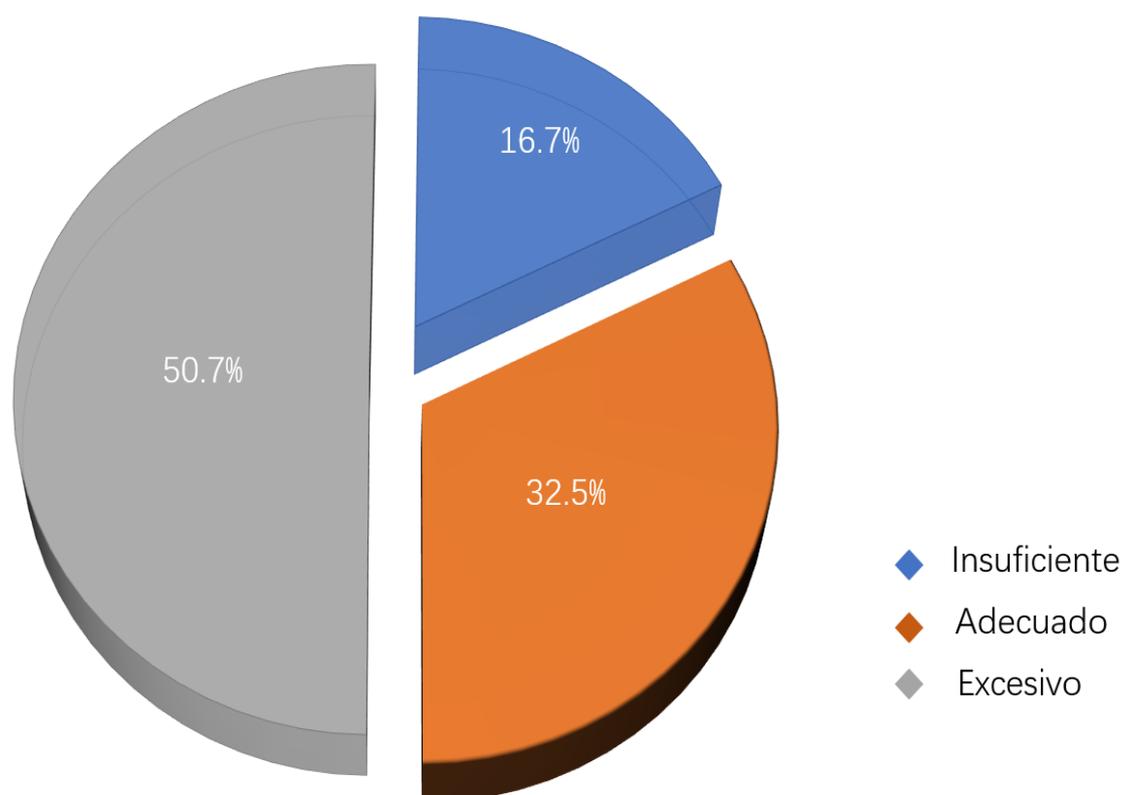
Figura 4. Flujograma de la inclusión de pacientes en el estudio



Abreviaturas: DMP (diabetes mellitus pregestacional), DM1 (diabetes mellitus tipo1), DM2 (diabetes mellitus tipo2)

En la tabla 16 se muestra la distribución de IPG según IOM sin corregir, corregido para una edad gestacional de 40 semanas, para mujeres con DM1 y DM2 y separado por tipo de DM. El IPG corregido se ilustra también en la figura 5 y fue: IPG insuficiente en 16.7%, adecuado en 32.5% y excesivo en 50.7%.

Figura 5. Distribución de IPG según IOM en mujeres con DMP, corregido para una edad gestacional de 40 semanas



Las características maternas se presentan en la tabla 17: el 62.9% de las mujeres tenían normopeso antes de la gestación, el 52.4% de ellas habían hecho seguimiento específico en clínica pregestacional, la cifra promedio de HbA<sub>1c</sub> al inicio del embarazo fue 6.3% y la final de 5.8%. Los grupos de IOM insuficiente, adecuado y excesivo difirieron en varias características, entre ellas el tipo de DM, la categoría de IMC pregestacional, los años de evolución de DM, la presencia de polineuropatía y el tiempo de seguimiento durante el embarazo.

Los resultados del análisis multivariante multinomial se describen en la tabla 18, siendo 6 las variables predictoras independientes de IPG según IOM (talla, tipo de DM, categoría de IMC pregestación, cambio en HbA<sub>1c</sub>, dosis de insulina en el tercer trimestre y tiempo de seguimiento).

Tabla 16. Distribución de IPG según IOM 2009, global y según tipo de DM

	<b>IPG insuficiente (%)</b>	<b>IPG adecuado (%)</b>	<b>IPG excesivo (%)</b>
<b>DM 1 + DM2</b>			
• no corregido	20.4	37.1	42.5
• corregido*	16.7	32.5	50.7
<b>DM1</b>			
• no corregido	18.1	38.9	43.0
• corregido*	13.8	33.6	52.5
<b>DM2</b>			
• no corregido	32.7	27.6	39.8
• corregido*	32.7	26.5	40.8

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional) y DM (diabetes mellitus)

\* corregido para una edad gestacional de 40 semanas

Tabla 17. Características de las mujeres con DMP, globalmente y desglosadas por IPG según IOM 2009

Característica	% o P50 (P25, P75) y DE				P entre categorías IOM**
	Global	IPG < IOM N =106	IPG adecuado N=206	IPG > IOM N=321	
Etnia no caucásica (%)*	5.7	8.5	4.4	5.6	0.329
Edad (años)*	31 (27, 34)	30 (27, 34)	31 (27, 34)	31 (28, 34)	0.744
Talla (cm)*	161 (157, 166)	159 (156, 164)	161 (157, 165)	162 (158, 167)	0.002
<b>Distribución de IMC pregestacional (%)*</b>					<0.001
- bajo peso	1.1	2.8	1.5	0.3	
- normopeso	62.9	75.5	73.8	51.7	
- sobrepeso	23.1	6.6	18.4	31.5	
- obesidad	13.0	15.1	6.3	16.5	
<b>Tipo de DM (%)*</b>					<0.001
- DM1	84.5	69.8	87.4	87.5	
- DM2	15.5	30.2	12.6	12.5	
<b>Tiempo de evolución de DM (años)*</b>	11 (5, 17)	9 (3, 14)	11 (5, 17)	12 (5, 18)	0.009
Gestación previa (%)*	59.4	56.6	61.7	58.9	0.666
Andecentes obstétricos desfavorables (%)*	16.5	11.4	15.0	19.1	0.149
Gestación múltiple (%)*	1.4	2.8	1.9	0.6	0.186
<b>Seguimiento en clínica pregestacional (%)*</b>	52.4	35.8	59.2	53.6	<0.001
HbA <sub>1c</sub> (%)					
- inicial	6.3 (5.8, 7.1)	6.1 (5.7, 6.6)	6.3 (5.7, 6.9)	6.6 (5.9, 7.5)	
- final	5.8 (5.4, 6.2)	5.6 (5.3, 6.0)	5.8 (5.5, 6.2)	5.9 (5.5, 6.4)	
- final-inicial *	-0.50 (-1.12, 0)	-0.50 (-0.90, -0.04)	-0.40 (-1.03, 0)	-0.70 (-1.4, -0.10)	0.009

Hábito tabáquico durante el embarazo*					0.633
- suspendido (%)	12.1	8.5	11.7	13.5	
- fumadora activa (%)	22.5	23.6	20.9	23.3	
<b>Dosis de insulina del 1er trimestre (UI/kg/d)*</b>	0.657 (0.534,0.780)	0.581(0.436,0.719)	0.671 (0.547,0.823)	0.663 (0.544,0.778)	0.004
<b>Dosis de insulina del 2do trimestre (UI/kg/d)*</b>	0.667 (0.545, 0.819)	0.591 (0.491,0.780)	0.668 (0.545,0.798)	0.677 (0.557,0.847)	0.003
<b>Dosis de insulina del 3er trimestre (UI/kg/d)*</b>	0.884 (0.719,1.140)	0.782 (0.604,1.016)	0.880 (0.722,1.084)	0.916 (0.764,1.220)	<0.001
Retinopatía diabética al inicio del embarazo (%)*	28.0	26.5	27.7	28.7	0.907
Nefropatía diabética al inicio del embarazo (%)*	9.5	10.0	8.3	10.1	0.771
<b>Neuropatía diabética al inicio del embarazo (%)*</b>	7.5	14.9	4.4	7.1	0.005
<b>Tiempo de seguimiento (semanas)*</b>	33 (29, 38)	31 (26, 37)	35 (30, 38)	34 (30, 38)	<0.001
Incremento ponderal (kg)***	14.8 (11.5, 17.9)	8.9 (6.1, 10.5)	13.2 (11.6, 14.8)	17.9 (16.1, 20.7)	<0.001

Abreviaturas: IOM (*Instituto de Medicina*), IMC (índice de masa corporal), IPG (incremento ponderal gestacional), DM (diabetes mellitus) y HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicada)

\*indica las variables que se han considerado potencialmente predictoras

\*\*Las variables diferentes del aumento de peso con un valor P <0.100 en el análisis de regresión bivariante se muestran en **negrita** y se utilizaron para el análisis de regresión logística multinomial multivariante

\*\*\* corregido para una edad gestacional de 40 semanas

Tabla 18. Variables predictoras independientes de IPG según IOM en mujeres con DMP

Variable predictoras		IPG insuficiente			P global	IPG excesivo		
		OR	P	IC 95%		OR	P	IC 95%
Talla (cm)		0.984	0.495	0.940-1.030	0.001	<b>1.055</b>	<b>0.003</b>	<b>1.018-1.092</b>
Tipo DM	DM2	1	-	1	0.006	1	-	1
	DM1	0.802	0.664	0.295-2.175		<b>3.093</b>	<b>0.009</b>	<b>1.325-7.222</b>
IMC pregestación	bajo peso	1.628	0.653	0.195-13.576	<0.001	0.300	0.335	0.026-3.472
	normopeso	1	-	1		1	-	1
	sobrepeso	0.423	0.085	0.159-1.125		<b>3.420</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.048-5.712</b>
	obesidad	2.773	0.103	0.813-9.454		<b>10.931</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>3.929-30.412</b>
Cambio en HbA <sub>1c</sub> (%)		1.011	0.948	0.737-1.385	0.032	<b>0.768</b>	<b>0.024</b>	<b>0.611-0.966</b>
Dosis de insulina en el 3 <sup>er</sup> trimestre (UI/kg/d)		0.485	0.149	0.181-1.296	<0.001	<b>2.551</b>	<b>0.007</b>	<b>1.292-5.036</b>
Tiempo de seguimiento (semana)		<b>0.894</b>	<b>0.001</b>	<b>0.837-0.955</b>	0.003	0.959	0.119	0.910-1.011

Abreviaturas: DM1 (diabetes mellitus tipo1), DM2 (diabetes mellitus tipo 2), IPG (incremento ponderal gestacional), IMC (índice de masa corporal), OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza) y HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glicada).

\* la categoría de referencia es el aumento ponderal adecuado

las **negritas** indican significación

## **5.4 Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales en mujeres con diabetes pregestacional**

De las 848 mujeres con DMP consideradas para el estudio 4, se disponía de información sobre los resultados perinatales en 633 embarazos (535 mujeres con DM1 y 98 con DM2; 624 gestaciones únicas y 9 gestaciones múltiples). De estas madres nacieron 644 RNs (624 de gestación única y 20 de gestación múltiple). El flujograma de las mujeres que se incluyeron en este estudio se muestra en la figura 6.

La distribución de IPG corregida según IOM fue como se acaba de indicar 32.5% dentro de los límites recomendados, y 16.7% y 50.7% con IPG por debajo y por encima de las recomendaciones, respectivamente.

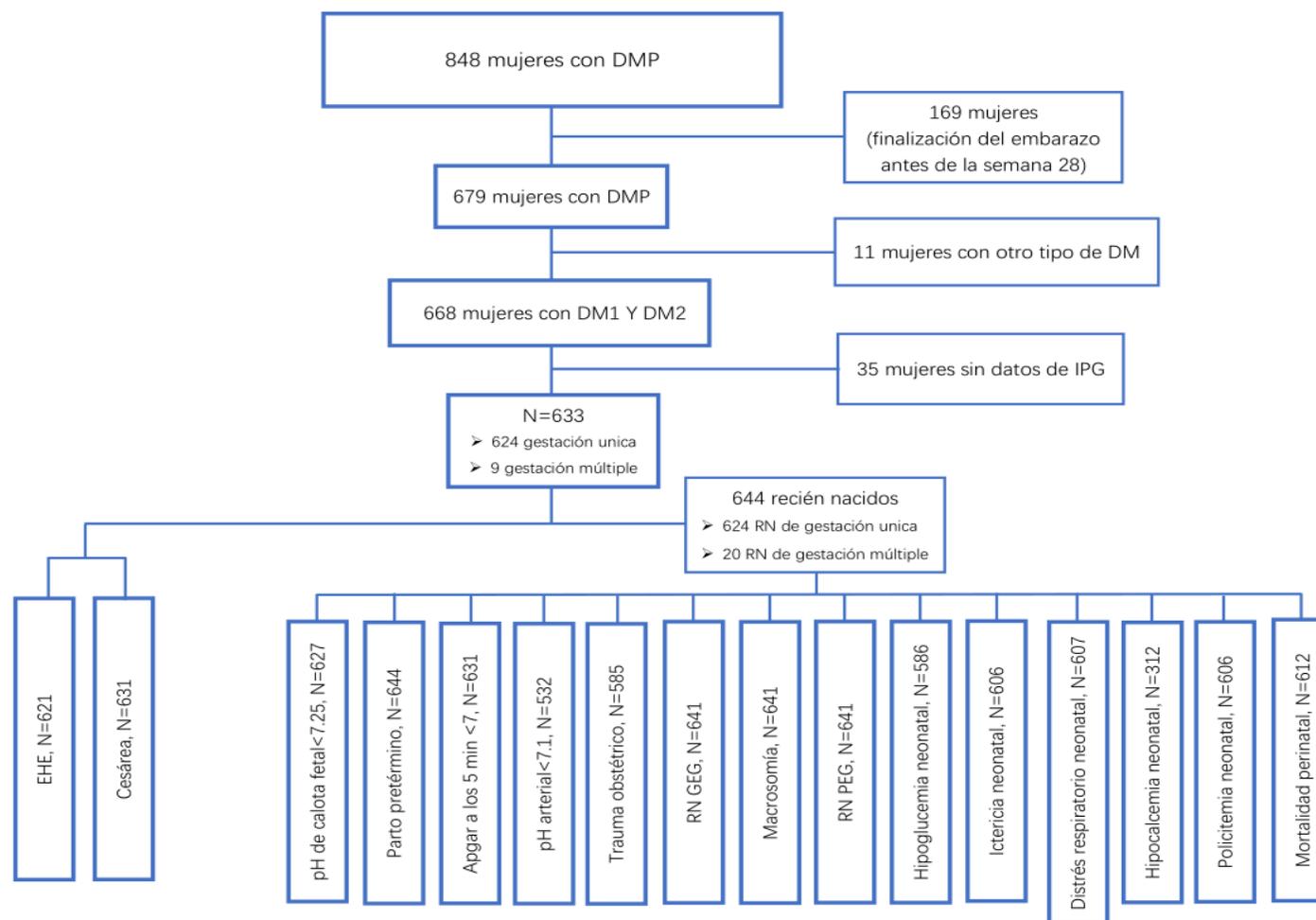
Las características maternas se han indicado en la tabla 17. Los resultados del embarazo de acuerdo a las categorías de IPG según IOM 2009 se presentan en la tabla 19, con asociaciones significativas con los dos resultados maternos (EHE, parto por cesárea) y seis de los 14 resultados fetales (pH arterial <7.1, RN GEG, macrosomía, RN PEG, distrés respiratorio neonatal y mortalidad perinatal).

Las ORs crudas y ajustadas resultantes de la regresión logística se presentan en la tabla 20. En el análisis ajustado, el IPG según IOM se asoció significativamente con EHE, parto por cesárea, RN GEG, macrosomía, RN PEG y distrés respiratorio neonatal, en concordancia con el análisis crudo. Para EHE, cesárea, RN GEG y macrosomía, el IPG excesivo se asoció con aumento de riesgo mientras que para RN PEG y distrés respiratorio el aumento de riesgo se asoció con IPG insuficiente. Para todos los resultados de gestación con asociación significativa con IPG, no se observó significación para una de las categorías individuales de IPG excepto para RN GEG en que

tanto la asociación negativa con IPG insuficiente como la positiva con IPG excesivo fueron significativas.

Las PAFs y PPFs para resultados perinatales significativamente asociados con IPG se muestran en la tabla 21. Para las categorías con asociación significativa el rango va desde 20.4% PPF de IPG insuficiente para RN GEG hasta 56.5% PAF de IPG excesivo para macrosomía.

Figura 6. Flujo de inclusión de pacientes en el estudio



**Abreviaturas:** DMP (diabetes mellitus pregestacional), IPG (incremento ponderal gestacional), EHE (enfermedad hipertensiva del embarazo), RN GEG (recién nacido neonato grande para la edad gestacional), RN PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Tabla 19. Resultados del embarazo de mujeres con DMP según la categoría de IPG

Resultado	Prevalencia (%)				P global
	Global	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	
EHE	16.3	16.5	9.4	20.6	0.003
Parto por cesárea	60.4	53.3	55.3	65.9	0.014
pH de calota <7.25	3.8	5.7	3.9	3.1	0.502
Parto pretérmino	21.7	28.8	18.1	21.7	0.085
Apgar a los 5 min <7	2.4	4.6	1.4	2.2	0.205
pH arterial <7.1	7.3	1.1	7.0	9.5	0.033
Trauma obstétrico	4.1	3.9	2.6	5.1	0.406
Neonato GEG	35.4	18.2	30.5	44.5	<0.001
Macrosomía	12.0	3.6	6.2	18.7	<0.001
Neonato PEG	3.6	8.2	2.9	2.5	0.017
Hipoglucemia neonatal	7.5	8.3	5.2	8.8	0.311
Ictericia neonatal	11.6	16.3	9.5	11.3	0.203
Distrés respiratorio neonatal	8.1	19.2	5.5	6.0	<0.001
Hipocalcemia neonatal	2.6	1.7	2.9	2.7	0.884
Policitemia neonatal	4.5	5.8	5.0	3.6	0.598
Mortalidad perinatal	1.3	3.7	1.5	0.3	0.028

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), DMP (diabetes mellitus pregestacional), IPG (incremento ponderal gestacional), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Tabla 20. Riesgo de diferentes resultados gestacionales en mujeres con DMP según IPG

Resultado	Crudo OR Crudo IC 95%				Ajustado OR* Ajustado IC 95%			
	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	P global	IPG insuficiente	IPG adecuado	IPG excesivo	P global
EHE	1.914 0.948-3.865	1 1	<b>2.518</b> <b>1.459-4.344</b>	0.004	1.673 0.820-3.415	1 1	<b>2.412</b> <b>1.377-4.227</b>	0.008
Parto por cesárea	0.922 0.575-1.478	1 1	<b>1.562</b> <b>1.091-2.237</b>	0.015	0.845 0.494-1.443	1 1	<b>1.653</b> <b>1.110-2.462</b>	0.009
pH de calota <7.25	1.462 0.494-4.331	1 1	0.791 0.307-2.040	0.510	--	1 1	--	ns
Parto pretérmino	<b>1.833</b> <b>1.068-3.148</b>	1 1	1.252 0.807-1.944	0.088	--	1 1	--	ns
Apgar en 5 min <7	3.301 0.774-14.084	1 1	1.540 0.394-6.026	0.230	--	1 1	--	ns
pH arterial <7.1	0.154 0.020-1.205	1 1	1.389 0.681-2.832	0.081	--	1 1	--	ns
Trauma obstétrico	1.487 0.390-5.663	1 1	1.986 0.710-5.557	0.417	--	1 1	--	ns
Neonato GEG	<b>0.507</b> <b>0.288-0.893</b>	1 1	<b>1.833</b> <b>1.270-2.646</b>	<0.001	<b>0.482</b> <b>0.248-0.937</b>	1 1	<b>1.764</b> <b>1.183-2.632</b>	<0.001
Macrosomía	0.572 0.182-1.797	1 1	<b>3.484</b> <b>1.860-6.525</b>	<0.001	0.485 0.130-1.806	1 1	<b>3.204</b> <b>1.647-6.233</b>	<0.001

Neonato PEG	<b>3.030</b> <b>1.049-8.746</b>	1 1	0.869 0.297-2.541	0.026	<b>4.055</b> <b>1.155-14.231</b>	1 1	1.123 0.324-3.889	0.028
Hipoglicemia neonatal	1.673 0.638-4.385	1 1	1.772 0.834-3.762	0.319	--	1 1	--	ns
Ictericia neonatal	1.861 0.922-3.758	1 1	1.209 0.668-2.185	0.209	--	1 1	--	ns
Distrés respiratorio neonatal	<b>4.113</b> <b>1.887-8.965</b>	1 1	1.095 0.506-2.370	<0.001	<b>4.436</b> <b>1.833-10.735</b>	1 1	1.079 0.465-2.504	<0.001
Hipocalcemia neonatal	0.571 0.058-5.611	1 1	0.935 0.205-4.269	0.886	--	1 1	--	ns
Policitemia neonatal	1.163 0.411-3.295	1 1	0.718 0.299-1.724	0.601	--	1 1	--	ns
Mortalidad perinatal	2.589 0.569-11.787	1 1	0.221 0.023-2.144	0.076	--	1 1	--	ns

Abreviaturas: OR (*odds ratio*), IC (intervalo de confianza), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Las ORs se calcularon con análisis de regresión logística. \*Las variables utilizadas para el ajuste se indican en la sección de métodos.

Las ORs significativamente diferentes de la categoría de referencia están marcadas en **negrita**. Se indica -- cuando el IOM no se incluye en el último paso y OR no está disponible/no significativo.

Tabla 21. Fracción atribuible poblacional y fracción prevenible poblacional en mujeres con DMP para los resultados perinatales asociados con categorías de IPG (vs IPG adecuado)

Resultado	IPG insuficiente		IPG excesivo	
	PAF (%)	PPF (%)	PAF (%)	PPF (%)
EHE	19.0		<b>45.3</b>	
Parto por cesárea		5.7	<b>25.6</b>	
RN GEG		<b>20.4</b>	<b>29.9</b>	
Macrosomía		20.0	<b>56.5</b>	
RN PEG	<b>45.2</b>		6.3	
Distrés respiratorio neonatal	<b>50.0</b>		4.5	

Abreviaturas: IPG (incremento ponderal gestacional), PAF (fracción atribuible poblacional, del inglés *population attributable fraction*), PPF (fracción prevenible poblacional, del inglés, *population preventable fraction*), EHE (enfermedad hipertensiva en el embarazo), GEG (recién nacido grande para la edad gestacional), PEG (recién nacido pequeño para la edad gestacional).

Las PPFs y PAFs se han calculado utilizando las fórmulas indicadas en la sección de métodos para los resultados que tienen a una asociación significativa con el IPG según IOM 2009. Las cifras se muestran en **negrita** si la categoría individual es significativamente diferente de IPG adecuado.

## **6 Discusión**

---

### **6.1 Diabetes mellitus gestacional**

#### **6.1.1 Incremento ponderal según IOM**

Este estudio en una cohorte amplia de mujeres con DMG ha demostrado que el IPG estaba muy frecuentemente fuera del rango de las recomendaciones según IOM 2009 y ha identificado seis variables independientes para un IPG inadecuado, a saber, etnia no caucásica, talla materna, IMC pregestacional, antecedentes obstétricos desfavorables, hábito de fumar y tiempo de seguimiento para DMG.

##### **6.1.1.1 Prevalencia de categorías de incremento ponderal según IOM**

La distribución de IPG según IOM en esta cohorte (48.1% insuficiente, 32.3% adecuado, 19.6% excesivo) está muy lejos de las recomendaciones del IOM. Sin embargo, la prevalencia de IPG excesivo es similar a la del estudio de Barquiel et al, también en España (14.7%), más si se compara con la frecuencia de IPG excesivo sin corregir por edad gestacional (18.1%) [83]. El % de IPG inadecuado también está en el rango descrito en un metanálisis de más de 80000 pacientes con DMG donde las prevalencia observada fue de 30% IPG insuficiente, 34% IPG adecuado y 37% IPG excesivo [63]. Así como en un artículo reciente sobre este tema (30.3% insuficiente, 31.7% adecuado, 38% excesivo) [84]. Sin embargo, la distribución en el estudio presentado para esta tesis está claramente desviada a IPG insuficiente mientras que, en las otras publicaciones sobre el tema, los % de IPG insuficiente y excesivo son más o menos similares. En parte, se podría atribuir esta diferencia a que, en el centro, los objetivos de control glucémico (90 mg/dl basal/preprandial, <120 mg/dl 1h posprandial) son más estrictos que los utilizados habitualmente (95

mg/dl basal/preprandial, <140 mg/dl 1h posprandial) y el tratamiento farmacológico es más frecuente (46.8% en este estudio vs 40.0% en el metanálisis). Ello puede facilitar que para evitar o retrasar el tratamiento insulínico haya una mayor restricción calórica o aumento de ejercicio maternos. Sin embargo, considero que uno de los factores fundamentales es que, en la población estudiada, el % de sobrepeso y obesidad pregestación es muy inferior al metanálisis antes mencionado (34.2% vs 68% respectivamente), y como también se ha observado en este y otros estudios, el sobrepeso/obesidad pregestación están claramente asociados con un IPG excesivo.

La distribución de IPG observada se puede valorar como un buen resultado, de acuerdo con el metanálisis antes mencionado en el que el IPG excesivo se asoció con mayor riesgo de resultados desfavorables (tratamiento farmacológico, EHE, RN GEG, macrosomía y parto por cesárea), mientras que el IPG insuficiente era protector de RN GEG y macrosomía, y no aumentaba el riesgo de neonato PEG [63]. Sin embargo, un estudio reciente en una población obstétrica general en Hong Kong ha informado que un IPG inadecuado se asocia con adiposidad, hipertensión y resistencia a la insulina en la descendencia a los 7 años de edad, independientemente de factores como la hiperglucemia gestacional o el peso al nacer [85]. La asociación está presente tanto para el IPG excesivo como insuficiente, pero es más marcada para IPG excesivo y especialmente para valores extremos. Si estas observaciones se confirman en mujeres con DMG, la distribución de IPG aquí descrita debería considerarse menos satisfactoria.

#### **6.1.1.2 Variables predictoras de incremento ponderal inadecuado según IOM**

Para IPG insuficiente, las variables independientes fueron talla materna, sobrepeso/obesidad antes de la gestación, antecedentes obstétricos desfavorables, hábito tabáquico activo o finalizado durante el embarazo y tiempo de seguimiento. Todos ellos tienen una asociación negativa con IPG

insuficiente con excepción del tiempo del seguimiento. Para IPG excesivo, las variables independientes fueron las mismas, con la excepción de antecedentes obstétricos desfavorables que no fue significativa y la adición de etnia no caucásica.

➤ Etnia

La asociación de etnia con IPG excesivo descrita en este estudio es concordante con los datos publicados que indican que el IPG inadecuado varía según la etnia tanto en la población obstétrica general [86, 87] como también en mujeres con DMG [84].

➤ Antropometría materna

La observación de que la talla materna se asocia positivamente con un IPG excesivo es coherente con el artículo de Strauße etc. que indica que para un determinado IMC materno, el IPG aumenta con la talla materna [88] y también con el artículo más reciente de Khanolkar et al que describe que la talla aumenta con la categoría de IPG (insuficiente < adecuado < excesivo) [89]. No nos consta que la misma observación se haya realizado en mujeres con DMG.

La observación que el sobrepeso/obesidad pregestacional se asocian negativamente con IPG insuficiente (OR 0.341/0.701), y positivamente con IPG excesivo (OR 3.482/5.261) está claramente de acuerdo con la información existente tanto para la población obstétrica general como en las mujeres con DMG. En la población obstétrica general, Lindberg et al describieron que el bajo peso se asoció con un mayor riesgo de IPG insuficiente, mientras que sobrepeso, y obesidad de clase I y II se asociaron con IPG excesivo [90]. En mujeres con DMG, Wong et al han descrito que, las mujeres con IPG excesivo tuvieron un IMC más alto pregestación que las mujeres con IPG adecuado (28.4 vs 25.0 kg/m<sup>2</sup>), mientras que las que tuvieron un IPG insuficiente no mostraron diferencias [84].

➤ Antecedentes obstétricos desfavorables

Interpreto la asociación negativa de IPG insuficiente (OR 0.547) con antecedentes obstétricos desfavorables al hecho de que estos últimos generalmente se debieron a macrosomía en gestaciones previas y un IPG excesivo es un factor de riesgo bien conocido para esta afección [91]. La especulación es que las mujeres con macrosomía previa debida a IPG excesivo puedan repetir el patrón de IPG en el embarazo actual.

➤ Hábito tabáquico

Es bien sabido que la nicotina aumenta el consumo de energía y puede tener un efecto reductor del apetito, por lo que los fumadores tienden a tener un peso corporal más bajo y el abandono del hábito de fumar suele ir seguido de un aumento de peso tanto en situación de no embarazo [92] como durante el mismo [90, 93]. En la misma línea, en el estudio actual, las mujeres que comenzaron el embarazo como fumadoras y suspendieron el hábito durante el embarazo tuvieron una mayor probabilidad de IPG excesivo (OR 1.584, 1.106-2.268) y una menor probabilidad de IPG insuficiente (OR 0.678, 0.498-0.922). Sin embargo, la observación de que las mujeres que continuaron fumando durante el embarazo también tuvieran un patrón similar de IPG puede parecer contradictorio a primera vista. La interpretación es que las mujeres que continúan fumando durante el embarazo reducen el consumo de cigarrillos de forma similar que suspendieron el hábito tabáquico. En los últimos 10 años, en los que se ha recogido información específica sobre la cantidad de cigarrillos consumidos (N=234), las mujeres que continuaron fumando durante el embarazo redujeron la cantidad de cigarrillos en la misma magnitud que las que suspendieron el hábito tabáquico (de 16.9 a 5.9 vs 8 a 0, datos no mostrados previamente). Por lo tanto, la reducción de cigarrillos por día sería similar en las mujeres que continuaron fumando durante el embarazo y las que dejaron de fumar, y se pueden esperar patrones similares de IPG en ambos grupos. Otros estudios en población obstétrica general han asociado el hábito

tabáquico activo con IPG insuficiente [90] o el hábito tabáquico (definición poco clara) con un riesgo doble de IPG excesivo [94].

➤ Tiempo de seguimiento

Con respecto al tiempo del seguimiento durante el embarazo, se observó que un seguimiento más largo se asoció con una frecuencia más baja de IPG excesivo y más alta de IPG insuficiente. Aunque no se dispone de información específica sobre el aumento de peso antes y después de iniciar el seguimiento específico para DMG, es plausible atribuir los resultados globales de IPG según IOM al impacto de la intervención para tratamiento de la DMG. La dieta inicialmente prescrita es normocalórica, pero posteriormente es modificada (por los profesionales sanitarios y las propias gestantes) para lograr los objetivos metabólicos [95]. Esto está de acuerdo con las observaciones de Berglund et al que describieron que las mujeres con DMG tenían un IPG total más bajo en comparación con las mujeres con tolerancia a la glucosa normal a expensas de un aumento de peso inferior después del diagnóstico [96]. También estaría de acuerdo con los datos de Hillier et al que recientemente publicaron que las mujeres obesas con DMG tuvieron un IPG excesivo con menos frecuencia cuando fueron diagnosticadas precozmente que cuando lo fueron a las 24-28 semanas de gestación (35% vs 59%) [97]. Los datos del estudio actual confirman esta observación en una cohorte de mujeres con DMG mucho más amplia.

### **6.1.2 Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados gestacionales**

Se ha examinado la asociación de IPG según IOM 2009 en una cohorte de mujeres con DMG que presentaron una alta frecuencia de IPG inadecuado y resultados satisfactorios del embarazo. Las categorías de IPG se asociaron significativamente con EHE, preeclampsia, parto por cesárea, RN GEG, macrosomía y RN PEG. El IPG excesivo se asoció esencialmente con mayor riesgo, mientras que el IPG insuficiente con un riesgo más bajo; las PAFs y

PPFs indicaron una contribución moderada del IPG a los resultados gestacionales.

En el análisis ajustado, la EHE se asoció con IPG según IOM, aunque individualmente, el IPG insuficiente y el IPG excesivo no tenían un riesgo significativamente diferente de la categoría de IPG adecuado. La dirección de la asociación fue hacia un mayor riesgo con IPG excesivo y un menor riesgo con IPG insuficiente. La magnitud de la asociación fue nominalmente mayor para preeclampsia que para EHE. Estas observaciones son concordantes con los datos de investigaciones anteriores. En la población obstétrica general, Fortner et al informaron que las mujeres con IPG excesivo tenían un riesgo  $\approx 3$  veces mayor de hipertensión y un riesgo  $\approx 4$  veces mayor de preeclampsia, en comparación con las que tenían un IPG adecuado [98]. Por otro lado, el riesgo de trastornos hipertensivos es menor con IPG insuficiente [99]. En mujeres con DMG, el metanálisis antes mencionado también observó una asociación significativa de IPG excesivo con trastornos hipertensivos del embarazo (OR 1.65), sin asociación significativa con IPG insuficiente [63]. Es interesante notar, que el IPG se asocia positivamente con la presión arterial concomitante en todos los períodos de gestación [99] y algunos autores solo han observado asociación con el aumento ponderal en el tercer trimestre (por ejemplo, Gaillard para preeclampsia [94] o Gonzalez et al para EHE [100]). Por lo tanto, el IPG a partir del diagnóstico de la DMG y consiguiente tratamiento, podría desempeñar un papel relevante en el riesgo de EHE y preeclampsia. Dado que se ha observado que la duración del seguimiento específico para DMG se asocia negativamente con IPG (X Xinglei et al., datos no publicados), globalmente, ello indicaría que el papel beneficioso de la atención a las mujeres con DMG en términos de EHE en parte podría estar mediado vía IPG.

También se observó una asociación de IPG con parto por cesárea: el riesgo fue mayor en mujeres con IPG excesivo (aOR 1.761, IC 95% 1.322-2.346) y menor en aquellas con IPG insuficiente (0.728, 0.565-0.938). Estos datos están de acuerdo con la información en la población obstétrica general y parcialmente con los datos en mujeres con DMG. En la población obstétrica

general, las mujeres que presentaron un IPG excesivo tuvieron un mayor riesgo (aOR 1.45) y las que presentaron IPG insuficiente tuvieron un bajo riesgo de parto por cesárea (aOR 0.90) [101]. En el metanálisis de Vieccelli et al, en mujeres con DMG el riesgo de parto por cesárea fue mayor en mujeres con IPG excesivo (riesgo relativo (RR) 1.17) y no significativo en aquellas con IPG insuficiente (0.87, ns) [63]. Dado que los IPG en el segundo [102] y tercer trimestres [103] se han relacionado con el parto por cesárea, se considera que las relaciones descritas en este estudio son parcialmente atribuibles al IPG que tiene lugar después del diagnóstico de DMG y se ve afectado por su manejo.

En este estudio, el IPG excesivo se asoció con una mayor probabilidad de RN GEG (aOR 2.055, IC 95% 1.440-2.933) y macrosomía (aOR 1.702, IC 95% 1.077-2.689), resultados que están perfectamente de acuerdo con los observados en metanálisis tanto en la población obstétrica general (ORs respectivas de 1.85 y 1.95) [58] como en mujeres con DMG (RRs respectivos de 2.08 y 1.87) [63]. En cuanto a los RNs PEG, presentan una asociación significativa con IPG según IOM globalmente, pero individualmente, IPG insuficiente e IPG excesivo no fueron significativamente diferentes de la categoría de referencia (aOR 1.286, IC 95% 0.932-1.775 para IPG insuficiente, aOR 0.649, IC 95% 0.406-1.037 para IPG excesivo, P global 0.008). Esto también está en consonancia con los resultados del metanálisis de mujeres con DMG donde el RR combinado para categorías individuales de IPG insuficiente (RR 1.40) e IPG excesivo (RR 0.57) no fueron significativamente diferentes respecto a IPG adecuado [63]. Sin embargo, en la población obstétrica general, las categorías individuales de IOM muestran riesgos numéricamente similares en términos de RN PEG y son significativamente diferentes de la referencia (OR 1.53 para IPG insuficiente y 0.66 para IPG excesivo) [58]. Por lo tanto, la falta de significación en las mujeres con DMG probablemente se deba a una potencia estadística insuficiente. Dado que la relación entre IPG y el peso al nacer está presente durante todo el embarazo [34, 94], también considero que las asociaciones observadas de IPG con estos resultados son en parte atribuibles al aumento de peso que tiene lugar después del diagnóstico de DMG.

No se han observado asociaciones significativas de IPG con los 12 resultados gestacionales adicionales abordados en la investigación actual. Viecelli et al. no observaron asociación entre IPG y tratamiento farmacológico o parto pretérmino pero no estudiaron las otras diez variables incluidas en este análisis [63].

Las PAFs y PPFs fueron moderadas y de magnitud similar para todos los resultados (en un rango de 14.5% a 30.8%). Esto indica que los resultados generales satisfactorios de este estudio se pueden atribuir parcialmente a la tasa de IPG insuficiente y, al mismo tiempo, que se podría obtener una mejoría adicional mediante una mayor prevención de IPG excesivo.

Entre los estudios incluidos en el metanálisis de Viecelli, solo 4 abordaron de alguna manera las fracciones atribuibles. Black et al calcularon la PAF para neonato GEG de sobrepeso/obesidad y DMG en una población obstétrica general [104]. Por su parte, Kim et al calcularon la PAF de sobrepeso/obesidad, IPG excesivo y DMG para neonato GEG en una población obstétrica general, siendo la contribución para IPG excesivo > sobrepeso/obesidad > DMG, lo que refleja esencialmente la prevalencia de cada factor de riesgo [105]. No disponemos de datos sobre la contribución de IPG excesivo en mujeres con DMG. Barquiel et al calcularon porcentajes atribuibles para EHE y neonato GEG sólo en el grupo de mujeres expuestas [83, 106]. En el estudio actual, se ha calculado las PAFs y PPFs tanto para IPG insuficiente como para IPG excesivo, para todos los resultados significativamente asociados con el IOM 2009, no siendo posible una comparación directa con la literatura.

Según los resultados que acabo de describir, el IPG insuficiente podría considerarse aceptable en mujeres con DMG, lo que plantearía el problema de la cetogénesis, que se conoce que está asociada con resultados neurocognitivos en la descendencia [107]. Habitualmente, se recomienda controlar los cuerpos cetónicos en mujeres con DMG que muestran hiperglucemia manifiesta y/o pérdida de peso durante el seguimiento, incluso cuando este planteamiento no se ha probado formalmente que mejore los

resultados fetales [108]. De hecho, la recomendación de monitorizar cetonuria en mujeres con DMG ha sido la práctica habitual del centro durante décadas [109] y no solo antes del desayuno [110]. El objetivo es identificar su presencia e introducir modificaciones para su prevención. Por lo tanto, se puede considerar que las mujeres de esta serie no han presentado cantidades significativas de cetonuria durante su seguimiento por DMG o, al menos, no durante períodos largos.

Los resultados expuestos indican que en mujeres con DMG y en relación con los resultados a corto plazo, el IPG excesivo está asociado con riesgos más altos y el IPG insuficiente con un patrón más favorable. En realidad, diferentes autores han sugerido que la definición de IPG adecuado debería usar límites más estrictos en mujeres con DMG [84, 111], con enfoques que incluyen desde restar 2 kg a los límites indicados por el IOM (40) hasta calcular límites específicos usando curvas ROC [112].

Sin embargo, aunque los resultados a corto plazo son favorables con el IPG insuficiente, debemos conocer cuales son los resultados a largo plazo antes de considerar el IPG insuficiente como aceptable o deseable para mujeres con DMG. En un estudio de población obstétrica general en Hong Kong, el IPG inadecuado se asoció con adiposidad, hipertensión y resistencia a la insulina en la descendencia a los 7 años de edad, independientemente de factores como la DMG [84]. La asociación se presentó tanto para IPG excesivo como para IPG insuficiente, pero fue más marcada para IPG excesivo y especialmente para valores extremos. La conexión de IPG insuficiente con la adiposidad a largo plazo y la resistencia a la insulina sería similar a situaciones como el tratamiento materno con metformina [113, 114] o la prevención de la DMG a través de modificaciones en el estilo de vida, también asociadas a obesidad al seguimiento en la descendencia [115]. Si los estudios a largo plazo confirman resultados seguros en mujeres con una ganancia ponderal inferior a las recomendaciones del IOM, esto tampoco significaría que buscar específicamente IPG insuficiente en las mujeres con un diagnóstico de DMG

sea seguro; para ello se requeriría un ensayo clínico aleatorizado con un diseño apropiado.

## 6.2 Diabetes mellitus pregestacional

### 6.2.1 Variables predictoras de incremento ponderal según IOM

El estudio 3, de evaluación de IPG según IOM 2009 en mujeres con DMP, ha mostrado que éste se encuentra muy frecuentemente fuera de rango, y que está asociado de forma independiente con seis variables: talla materna, tipo de DM, categoría de IMC pregestacional, cambio de HbA<sub>1c</sub> durante la gestación, dosis de insulina media en el tercer trimestre y tiempo del seguimiento intragestación.

#### 6.2.1.1 Prevalencia de incremento ponderal inadecuado según IOM

La distribución de IPG según IOM en mujeres con DMP indica una frecuencia alta de IPG inadecuado, fundamentalmente a expensas de IPG excesivo, más marcado cuando se corrige para una duración de la gestación de 40 semanas y en mujeres con DM1.

Los datos según tipo de DM son comparables a los publicados en otras series. Así, en mujeres con DM1, Secher et al describían un IPG no corregido insuficiente en 14% y excesivo en 54% [68] (vs 18.1 y 43.0% en esta tesis) y Kawakita et al [58] un IPG corregido insuficiente en 16.7% y excesivo en 53.9% (vs 13.8 y 52.5% en esta tesis). En otras series, las cifras de IPG excesivo son marcadamente más bajas (36.8%, corregido) [116] o más altas (65.1%, no corregido) [117].

En mujeres con DM2, Parellada et al [69] describieron un 43% de IPG no corregido excesivo (vs 39.8% en esta serie) y Yee et al observaron un 40.6% aunque en este caso el grupo de estudio se centraba en mujeres con DM2 y sobrepeso/obesidad pregestacional [62], grupo en el que se podía esperar una prevalencia más alta.

### 6.2.1.2 Variables asociadas de forma independiente con incremento ponderal según IOM inadecuado

En este estudio, la única variable clínica asociada a IPG insuficiente fue el tiempo de seguimiento durante la gestación mientras que para IPG excesivo las variables independientes fueron: talla materna, tipo de DM, IMC pregestacional, gestación única, cambio de HbA<sub>1c</sub> y dosis de insulina en el tercer trimestre en el embarazo. De ellos, la talla, el tipo de DM, el IMC pregestacional, la gestación única y dosis de insulina en el tercer trimestre están asociados positivamente con IPG excesivo, mientras que el cambio de HbA<sub>1c</sub> presenta una asociación inversa.

#### ➤ Tipo de DM

Se observó que las mujeres con DM1 tienen un riesgo  $\approx$  3 veces mayor de presentar un IPG excesivo en comparación con las mujeres con DM2. Como se ha indicado antes, la comparación con los datos crudos, indica que las cifras de IPG excesivo en esta serie en mujeres con DM1 son similares a las descritas por Secher [68] y Kawakita [60]. Y los de DM2 serían similares a los descritos por Parellada [69]. En cambio, los datos difieren de los descritos en Atlantic DIP en que el % de IPG excesivo, es más alto que el observado en esta tesis, tanto en mujeres con DM1 (64%) y sobretodo en DM2 (63%), siendo de destacar que no observaron diferencias según el tipo de DM [118]. Aparte del estudio de Egan, no hay otros estudios que comparen en el mismo artículo los dos tipos de diabetes. Asimismo, la información es escasa para IPG insuficiente, que es agrupado dentro de IPG no excesivo en algunos estudios [69, 118].

La mayor frecuencia de IPG excesivo en mujeres con DM1 puede ser atribuible en parte a su mayor labilidad glucémica y a la necesidad de ingestas suplementarias para prevenir o tratar los episodios de hipoglucemia [23]. La asociación entre hipoglucemias y aumento de peso, ya se objetivó en el DCCT [119].

➤ Antropometría materna

La observación de que la talla materna está asociada positivamente con IPG excesivo (OR 1.05, IC 95% 1.018-1.092) está de acuerdo con los datos de población general [90] y con los resultados indicados previamente en mujeres con DMG. Las otras publicaciones que estudian IPG en mujeres con DMP no analizan esta variable.

El sobrepeso y la obesidad pregestación también se asocian positivamente con IPG excesivo (OR de 3.420 y 10.931 respectivamente). Estos datos están de acuerdo a lo descrito en población general [90], con los resultados anteriormente mencionados en mujeres con DMG y con los datos crudos de Egan et al [118] en DMP y de Secher et al y Scifres et al en mujeres con DM1 [68, 117].

➤ Cambio de HbA<sub>1c</sub>

La observación de que el cambio de HbA<sub>1c</sub> se asocia negativamente con IPG excesivo (o lo que sería lo mismo, a mayor descenso de HbA<sub>1c</sub>, más IPG excesivo), estaría de acuerdo con los datos conocidos fuera de la gestación. Así por ejemplo, en los pacientes con DM1 incluidos en el DCCT, el cambio en HbA<sub>1c</sub> se asoció negativamente con peso y % de sobrepeso [119].

Otros estudios como los de Egan [118], Kawakita [60] y Secher [68] no observaron asociación entre HbA<sub>1c</sub> e IPG en mujeres con DM1. El que se encuentre una asociación positiva en este estudio se debe probablemente a que se analiza el cambio de HbA<sub>1c</sub> (en los estudios anteriores se comparaba HbA<sub>1c</sub> inicial y final entre los grupos, no su cambio) así como la mayor potencia estadística de este estudio por un número de pacientes más elevado. Concretamente, en el estudio de Secher, el cambio nominal de HbA<sub>1c</sub> entre primer y tercer trimestre es muy similar al aquí descrito (-0.7% en mujeres con IPG excesivo, -0.5% en aquellas con IPG adecuado, y -0.3% en insuficiente) [68]. Sin embargo, en el estudio de Scifres [117], los datos no ajustados

sugieren una asociación en sentido contrario (HbA<sub>1c</sub> en primer trimestre más baja en mujeres con IPG excesivo vs no excesivo, no diferencias en tercer trimestre).

➤ Dosis de insulina en el tercer trimestre

La asociación positiva de la dosis de insulina en el tercer trimestre con IPG excesivo sería concordante con las observaciones de Kawakita en datos no ajustados [60] pero no con Egan [118] o Secher [68] que no observaron relación. Kawakita et al, describen diferencias en la dosis de insulina de los tres grupos en los tres trimestres, pero la significación es mayor para el tercer trimestre [60], siendo los resultados de esta tesis paralelos en el análisis bivariante para finalmente, en el análisis multivariante, solo ser significativa la dosis del tercer trimestre.

La asociación positiva de la dosis de insulina de tercer trimestre con IPG excesivo podría reflejar una mayor ingesta de carbohidratos en las mujeres que usan una dosis más alta y/o el conocido efecto anabólico de la insulina [120]. Aunque son más numerosos las publicaciones que documentan aumento de peso con tratamiento insulínico en pacientes con DM2, también las hay en pacientes con DM1. En el propio DCCT, el aumento de peso con el tratamiento intensificado se asoció con la dosis de insulina en el análisis no ajustado [119].

➤ Tiempo de seguimiento

La asociación inversa de tiempo de seguimiento durante la gestación con IPG insuficiente indicaría que el seguimiento clínico habitual en mujeres con DMG es facilitador de IPG, lo que podría ser atribuible al tratamiento insulínico *per se* o a la prevención o tratamiento de hipoglucemias antes mencionado. Y este efecto sería más evidente cuanto más larga sería la duración.

Es de destacar que la observación previa en mujeres con DMG fue exactamente la contraria (tiempo de seguimiento asociado positivamente a IPG

insuficiente y negativamente a IPG excesivo), lo que se puede atribuir a un intento de mantener el control glucémico dentro de los objetivos propuestos y obviar la necesidad de tratamiento insulínico.

No me consta que esta variable se haya abordado en otros estudios.

### **6.2.2 Incremento ponderal según IOM como predictor de resultados perinatales**

En esta serie de mujeres con DMP, con una alta frecuencia de IPG según IOM inadecuado y resultados del embarazo bastante satisfactorios, las categorías de IPG se asociaron significativamente con 6 de los resultados analizados: EHE, parto por cesárea, RN GEG, macrosomía, RN PEG y distrés respiratorio neonatal. Tanto el IPG insuficiente como el excesivo se asociaron a aumento de riesgo (RN PEG y distrés respiratorio el IPG insuficiente; EHE, cesárea, RN GEG y macrosomía el excesivo). Las PAFs y PPFs indican que la contribución del IPG a los resultados perinatales es moderada-importante.

#### ➤ Enfermedad hipertensiva del embarazo

En el análisis ajustado, el IPG según IOM se asoció globalmente con EHE, siendo la asociación positiva para el IPG excesivo (aOR 2.412, IC 95% 1.377-4.227) y no significativa para el IPG insuficiente. Estas observaciones están de acuerdo con los datos de publicaciones previas. Así, en la población general, Fortner et al observaron que las mujeres con IPG excesivo tenían un riesgo alto mayor de hipertensión (aOR 2.9) y de preeclampsia (aOR 4.2), en comparación con las que tenían un IPG adecuado [98]. En la literatura, no se han descrito asociaciones significativas de IPG con EHE/preeclampsia, probablemente por menor potencia estadística de las series publicadas [60, 69, 117, 118].

#### ➤ Parto por cesárea

Se observó una asociación de IPG con parto por cesárea: el riesgo fue mayor en mujeres con IPG excesivo (aOR 1.653, IC 95% 1.110-2.462) y menor pero no significativo en aquellas con IPG insuficiente. La asociación con IPG excesivo sería concordante con las observaciones descritas en la población obstétrica general y en mujeres con DMG y DM1. En la población obstétrica general, las mujeres que tuvieron un IPG excesivo tuvieron un mayor riesgo (aOR 1.45) [101]. En DMG, se ha demostrado asociación de IPG con parto por cesárea en el metanálisis de Viecelli [63] y también en los resultados de esta tesis. También se ha documentado asociación de IPG excesivo con mayor frecuencia de parto por cesárea en mujeres con DM2 (aOR 1.47) [62]. Los datos descritos en mujeres con DM1 o DMP no alcanzan significación [60, 116–118].

#### ➤ Neonato GEG

En este estudio, el IPG excesivo se asoció con una mayor probabilidad de RN GEG (aOR 1.764, IC 95% 1.183-2.632) y el IPG insuficiente con una probabilidad menor (0.482, 0.248-0.937). Los resultados están de acuerdo con la información publicada en la literatura. En el metanálisis en población general antes mencionado, las mujeres con IPG excesivo tuvieron un mayor riesgo de GEG (OR 1.85) y aquellas con IPG insuficiente tuvieron un riesgo menor (OR 0.59) [58]. En mujeres con DM1, Bashir et al también observaron un mayor riesgo con IPG excesivo (OR 4.53) [116] y Secher [68] y Kawakita [60] et al. una tendencia (OR 2.08 ns y aOR 1.64, ns respectivamente). También con IPG insuficiente, los datos publicados son similares, aunque no significativos: aOR 0.78, ns en el estudio de Kawakita y OR 0.79, ns en el estudio de Secher. En mujeres con DM2 y sobrepeso/obesidad al inicio de la gestación, el IPG excesivo también se asocia a mayor riesgo de GEG (aOR 2.00) [62]. En mujeres con DMP, el IPG excesivo se asoció a mayor riesgo de GEG en el estudio de Egan (aOR 3.97) [118].

#### ➤ Macrosomía

La asociación positiva de IPG excesivo con macrosomía sería concordante con las observaciones tanto en la población obstétrica general (OR 1.95) [58] como en mujeres con DMG [63] (los datos de esta tesis presentados anteriormente), DM1 (aOR 2.78) [60] y DM2 (aOR 2.59) [62].

➤ Neonato PEG

En cuanto a los RN PEG, la asociación observada con IPG insuficiente (aOR 4.055, IC 95% 1.155-14.231) está de acuerdo con los datos de la población obstétrica general (OR 1.53) [58]. En mujeres con DM1 [60], el % de PEG cambió con la categoría de IPG (8.7% con insuficiente, 4.7% con adecuado y 1.3% con excesivo). En mujeres con DM2, se observa la misma tendencia [62].

➤ Distrés respiratorio neonatal

La observación de que el distrés respiratorio neonatal está asociado positivamente con IPG insuficiente (aOR 4.436, IC% 95 1.833-10.735) está de acuerdo con los datos descritos en mujeres con gestación gemelar (OR 1.63) [121]. Sin embargo, en mujeres con DM1 y DM2, no se han descrito diferencias en la prevalencia de distrés respiratorio según IPG [60, 69, 116, 117].

➤ PAF y PPF de resultados adversos

Las PAFs y PPFs de las categorías de IPG que tenían un riesgo significativamente diferente vs IPG adecuado fueron de magnitud moderada-grande. En comparación con los resultados observados en mujeres con DMG, la contribución de IPG excesivo a EHE es mayor en mujeres con DMP (PAF 45.3% vs 20.6%), explicable por una aOR algo más alta y sobretodo por una mayor prevalencia de IPG excesivo. Para parto por cesárea y RN GEG, las PAFs de IPG excesivo son similares a las observadas en mujeres con DMG ( $\approx 23.5\%$  para cesárea y  $\approx 30.0\%$  para GEG), atribuibles a unas aOR más altas en mujeres con DMG, pero con una prevalencia de IPG excesivo más alta en DPG). Al igual que en EHE, la PAF para macrosomía es mayor en mujeres con

DMP que con DMG (56.5 vs 24.8%), atribuible a que tanto aOR como prevalencia IPG excesivo son más altas en mujeres con DMP. De hecho, en mujeres con DMP e IPG excesivo, el riesgo es superior para macrosomía que para GEG, hecho que ya es observable con los datos crudos.

En cuanto a IPG insuficiente, la PPF para GEG es similar a la observada en DMG ( $\approx 21.5\%$ ). Pero en este grupo de mujeres con DMP, el IPG insuficiente está asociado a riesgos no observados en mujeres con DMG (PAFs para PEG y distrés respiratorio 45.2% y 50.0% respectivamente). Globalmente, en números absolutos el riesgo asociado y prevenido con IPG insuficiente vendrían a quedar equilibrados.

### 6.3 Aportaciones nuevas de esta tesis

Esta tesis, además de confirmar diferentes observaciones de la literatura, hace aportaciones nuevas. Únicamente se mencionan asociaciones en las que la variable predictora lo es de forma independiente.

#### 6.3.1 En mujeres con DMG

- **Características predictoras de IPG**
  - ✓ La talla materna se asocia a IPG (asociación positiva con IPG excesivo, negativa con insuficiente)
  - ✓ El hábito tabáquico activo se asocia a menos IPG insuficiente
- **IPG como predictor de resultados gestacionales**
  - ✓ El IPG insuficiente se asocia a menor riesgo de parto por cesárea

#### 6.3.2 En mujeres con DMP

- **Características predictoras de IPG**
  - ✓ La talla materna se asocia positivamente a IPG excesivo
  - ✓ La DM1 se asocia positivamente a IPG excesivo

- ✓ El cambio de HbA<sub>1c</sub> durante el embarazo se asocia negativamente a IPG excesivo
  - ✓ La dosis de insulina media en tercer trimestre se asocia positivamente a IPG excesivo
  - ✓ El tiempo de seguimiento durante el embarazo se asocia negativamente a IPG insuficiente
- **IPG como predictor de resultados gestacionales**
    - ✓ El IPG se asocia a EHE
    - ✓ El IPG insuficiente se asocia a más riesgo de RN PEG
    - ✓ El IPG insuficiente se asocia a más riesgo de distrés respiratorio neonatal

## 6.4 Puntos fuertes y débiles

Los puntos fuertes de esta tesis son:

- Los grupos de gestantes estudiadas son relativamente grandes teniendo en cuenta la prevalencia respectiva de DMG y DMP
- En ambos grupos se ha realizado un análisis exhaustivo de los predictores de IPG inadecuado según IOM 2009 y de su contribución a los resultados del embarazo, no limitados a variables relacionadas con el peso.
- En el análisis de predicción de resultados de embarazo se ha incorporado el cálculo de PAF y PPF, información muy escasa en la literatura para gestantes con diabetes.

El presente estudio muestra limitaciones:

- Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y realizado en un único centro, por lo que su generalizabilidad no es óptima.
- Solo está disponible la información sobre IPG total y no se puede analizar el IPG tras el inicio de seguimiento específico o por trimestres.

- Finalmente, otra limitación es que la información sobre preeclampsia solo está disponible en un subgrupo de mujeres con DMG.

## 7 Conclusiones

---

En relación al objetivo primario, en mujeres con DMG y DMP,

1. Es muy frecuente que el IPG según IOM sea inadecuado, a expensas de IPG insuficiente en mujeres con DMG y de IPG excesivo en mujeres con DMP.
2. Entre las variables clínicas asociadas a IPG según IOM hay variables que son predictores conocidos, comunes con la población general (etnia no caucásica, talla materna, sobrepeso/obesidad pregestación y suspensión de hábito tabáquico en el embarazo).
3. Entre las variables clínicas asociadas a IPG según IOM hay variables específicas de diabetes. La duración del seguimiento durante el embarazo es un predictor positivo de IPG insuficiente en mujeres con DMG y predictor negativo del mismo en mujeres con DMP evidenciando un comportamiento opuesto en los dos grupos. En mujeres con DMP, el tipo de DM, el cambio de HbA<sub>1c</sub> durante el embarazo y la dosis de insulina en el tercer trimestre, son variables predictoras de IPG excesivo. Globalmente, estos resultados indican que la gestación en mujeres con DMP es un factor favorecedor de aumento ponderal, sobretodo en mujeres con DM1.

En relación al objetivo secundario, en mujeres con DMG y DMP,

4. Los resultados globales del embarazo han sido satisfactorios en mujeres con DMG y bastante satisfactorios en mujeres con DMP. El IPG excesivo se ha asociado a resultados desfavorables tanto en mujeres con DMG (parto por cesárea, RN GEG, macrosomía) como con DMP (EHE, parto por cesárea y macrosomía), mientras que el IPG insuficiente se ha asociado a resultados favorables en mujeres con DMG (parto por cesárea, RN GEG y macrosomía) y resultados mixtos en mujeres con DMP (favorable para RN GEG y desfavorable para RN PEG y distrés respiratorio neonatal).

5. Las PAFs y PPFs del IPG inadecuado según IOM fueron moderadas en mujeres con DMG y moderadas-grandes en mujeres con DMP.

## 8 Líneas de futuro

En esta tesis se ha objetivado que el IPG según IOM en mujeres con DMG y DMP es frecuentemente inadecuado, que hay características clínicas predictoras del mismo, que se asocia a la evolución de la gestación, observándose diferencias entre los dos grupos.

- En relación al objetivo principal, es necesario confirmar en otras series las variables predictoras de IPG según IOM específicas de mujeres con DMP. Los predictores descritos en esta tesis, o bien no han sido estudiados previamente (tipo DM, tiempo de seguimiento), o bien los resultados observados no son concordantes con la literatura (cambio HbA<sub>1c</sub>) o ya se han descrito, pero no se ha valorado si son predictores independientes (dosis de insulina en tercer trimestre).
- En relación al objetivo secundario, es necesario confirmar en otras series las asociaciones de IPG según IOM con los resultados de la gestación en mujeres con DMP, ya que la información disponible es escasa.
- Una línea nueva sería abordar las asociaciones de IPG según IOM con la evolución a medio-largo plazo tanto de la madre como del niño. Es de especial interés, conocer la evolución de madres y niños en las mujeres con DMG que han presentado IPG insuficiente.

## 9 Referencias

1. World Health Organization (1999) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
2. World Health Organization (2018) Diabetes - Key Facts. In: [www.who.int](http://www.who.int)
3. Bullard KM, Cowie CC, Lessem SE, et al (2016) Morbidity and Mortality Weekly Report Prevalence of Diagnosed Diabetes in Adults by Diabetes Type-United States, 2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 67(12):2016–2018. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31829ef01a>
4. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH (2014) Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 103(2):176–185. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.003>
5. ADA. (2020) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 43(January):14–31. <https://doi.org/10.2337/dc20-S002>
6. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, et al (2017) Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia* 60(10):1913–1921. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4353-9>
7. Khanna P, Chow L, Brydges E, et al (2019) Demographics of Women With Type 1, Type 2 and Gestational Diabetes Attending a Diabetes and Pregnancy Clinic in 2000–2002, 2010–2012 and 2014–2016. *Can J Diabetes* 43(8):636–640. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.07.005>
8. Hunt KJ, Schuller KL (2007) The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 34(2):173–199. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2007.03.002>
9. Simmons D (2017) Epidemiology of Diabetes in Pregnancy. *A Pract Man Diabetes Pregnancy* 1–16. <https://doi.org/10.1002/9781119043805.ch1>
10. Chooi YC, Ding C, Magkos F (2019) The epidemiology of obesity. *Metabolism* 92:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
11. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S (2011) Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* 204(6):479–487. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.039>
12. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al (2011) Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the Diabetes and Pre-Eclampsia Intervention Trial. *Diabetes Care* 34(8):1683–1688. <https://doi.org/10.2337/dc11-0244>
13. ADA. (2016) 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 39(1):S94–S98. <https://doi.org/10.2337/dc16-S015>
14. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R (2009) First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 32(9):1639–1643. <https://doi.org/10.2337/dc09-0688>
15. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL (2019) Management of Preexisting Diabetes in Pregnancy: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 321(18):1811–1819. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.4981>

16. Pregnancy DIN (2016) 12. Management of diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 39(January):S94–S98. <https://doi.org/10.2337/dc16-S015>
17. Mathiesen ER, Ringholm L, Damm P (2011) Pregnancy management of women with pregestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40(4):727–738. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2011.08.005>
18. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al (2008) Managing preexisting diabetes for pregnancy: Summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31(5):1060–1079. <https://doi.org/10.2337/dc08-9020>
19. Metzger BE (2010) International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33(3):676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
20. Evers IM, De Valk HW, Visser GHA (2004) Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: Nationwide prospective study in the Netherlands. *Br Med J* 328(7445):915–918. <https://doi.org/10.1136/bmj.38043.583160.ee>
21. Domanski G, Lange AE, Ittermann T, et al (2018) Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 18(1):367. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-2005-9>
22. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al (2017) Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia* 60(4):636–644. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4206-6>
23. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R (2009) Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 94(11):4284–4291. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1231>
24. Maayan-Metzger A, Lubin D, Kuint J (2009) Hypoglycemia rates in the first days of life among term infants born to diabetic mothers. *Neonatology* 96(2):80–85. <https://doi.org/10.1159/000203337>
25. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al (2000) Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: A Study of Discordant Sibships. *Diabetes* 49(12):2208–2211. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.12.2208>
26. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams D (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373(9677):1773–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60731-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60731-5)
27. Thevarajah A, Simmons D (2019) Risk factors and outcomes for neonatal hypoglycaemia and neonatal hyperbilirubinaemia in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a single centre retrospective 3-year review. *Diabet Med* 36(9):1109–1117. <https://doi.org/10.1111/dme.13962>
28. The HAPO Study G (2008) Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes DOI: 10.1056/NEJMoa0707943. *N Engl J Med* 358(5):1991–2002
29. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA (2020) The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol* 40(2):232–239. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0516-5>
30. Balsells M, García-Patterson A, Gich I, Corcoy R (2012) Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic

- review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28(30):252–257. <https://doi.org/10.1002/dmrr>
31. Negrato CA, Mattar R, Gomes MB (2012) Adverse pregnancy outcomes in women with diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 4(1):2–7. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-41>
  32. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE (2007) Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.2337/dc07-s202>
  33. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, et al (2009) Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94(7):2464–2470. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0305>
  34. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran. R (2019) Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 62:905–914. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
  35. Knorr S, Juul S, Bytoft B, et al (2018) Impact of type 1 diabetes on maternal long-term risk of hospitalisation and mortality: a nationwide combined clinical and register-based cohort study (The EPICOM study). *Diabetologia* 61(5):1071–1080. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4575-5>
  36. Kramer MS, Haas J, Kelly A (1998) Maternal anthropometry-based screening and pregnancy outcome: A decision analysis. *Trop Med Int Heal* 3(6):447–453. <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.1998.00239.x>
  37. Swainson MG, Batterham AM, Tsakirides C, Rutherford ZH, Hind K (2017) Prediction of whole-body fat percentage and visceral adipose tissue mass from five anthropometric variables. *PLoS One* 12(5):1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177175>
  38. World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Heal Organ
  39. Thangaratinam S, Rogozińska E, Jolly K, et al (2012) Interventions to reduce or prevent obesity in pregnant women: A systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)* 16(31):1–191. <https://doi.org/10.3310/hta16310>
  40. Bogaerts A, Devlieger R, Van den Bergh BRH, Witters I (2014) Obesity and pregnancy, an epidemiological and intervention study from a psychosocial perspective. *Facts, views Vis ObGyn*. <https://doi.org/10.17037/PUBS.02228560>
  41. Stang J, Huffman LG (2016) Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *J Acad Nutr Diet* 116(4):677–691. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2016.01.008>
  42. Hung TH, Hsieh TT an. (2016) Pregestational body mass index, gestational weight gain, and risks for adverse pregnancy outcomes among Taiwanese women: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 55(4):575–581. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.06.016>
  43. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, et al (2017) Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(1):53–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30107-3)

44. Callaway LK, Prins JB, Chang AM, McIntyre HD (2006) The prevalence and impact of overweight and obesity in an Australian obstetric population. *Med J Aust* 184(2):56–59. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00115.x>
45. Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al (2012) The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 35(4):780–786. <https://doi.org/10.2337/dc11-1790>
46. Li C, Liu Y, Zhang W (2015) Joint and independent associations of gestational weight gain and pre-pregnancy body mass index with outcomes of pregnancy in Chinese women: A retrospective cohort study. *PLoS One* 10(8):1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136850>
47. Ray JG (2001) Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Qjm* 94(7):347–356. <https://doi.org/10.1093/qjmed/94.7.347>
48. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM (2018) Prevalence and changes in preexisting diabetes and gestational diabetes among women who had a live birth — United States, 2012–2016. *Morb Mortal Wkly Rep* 67(43):1201. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6743a2>
49. Perea V, Giménez M, Amor AJ, Bellart J, Conget I, Vinagre I (2019) Prepregnancy care in women with type 1 diabetes improves HbA1c and glucose variability without worsening hypoglycaemia time and awareness: Glycaemic variability during prepregnancy care. *Diabetes Res Clin Pract* 154:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.06.015>
50. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, Westgren M, Norman M (2012) Pre-pregnancy body mass index and the risk of adverse outcome in type 1 diabetic pregnancies: A population-based cohort study. *BMJ Open* 2(1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000601>
51. Huda SS, Brodie LE, Sattar N (2010) Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med* 15(2):70–76. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2009.09.006>
52. Miao M, Dai M, Zhang Y, Sun F, Guo X, Sun G (2017) Influence of maternal overweight, obesity and gestational weight gain on the perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Sci Rep* 7(1):1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00441-z>
53. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L (2005) Overweight and obese in gestational diabetes: The impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 192(6):1768–1776. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.12.049>
54. Zivot AT SZ (2016) Maternal Obesity, Maternal Gestational Diabetes Mellitus, and Maternal and Neonatal Outcomes. *J Obes Weight Loss Ther* 06(01):1–12. <https://doi.org/10.4172/2165-7904.1000292>
55. García-Patterson A, Aulinas A, María MA, et al (2012) Maternal body mass index is a predictor of neonatal hypoglycemia in gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 97(5):1623–1628. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3425>
56. Rasmussen KM, Abrams B, Bodnar LM, Butte NF, Catalano PM, Maria Siega-Riz A (2010) Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic. *Obstet Gynecol* 116(5):1191–1195. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f60da7>

57. Adair L, Agarwal KN, Anderson MA, et al (1991) Maternal anthropometry for prediction of pregnancy outcomes: Memorandum from a USAID/WHO/PAHO/MotherCare meeting. *Bull World Health Organ* 69(5):523–532
58. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al (2017) Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 317(21):2207–2225. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3635>
59. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al (2018) Gestational weight gain across continents and ethnicity: Systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med* 16(1):1–14. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1128-1>
60. Kawakita T, Bowers K, McWhorter K, et al (2016) Characterizing Gestational Weight Gain According to Institute of Medicine Guidelines in Women with Type 1 Diabetes Mellitus: Association with Maternal and Perinatal Outcome. *Am J Perinatol* 33(13):1266–1272. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1585420>
61. Ásbjörnsdóttir B, Vestgaard M, Ringholm L, et al (2019) Effect of motivational interviewing on gestational weight gain and fetal growth in pregnant women with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 7(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000733>
62. Yee LM, Cheng YW, Inturrisi M, Caughey AB (2011) Effect of gestational weight gain on perinatal outcomes in women with type 2 diabetes mellitus using the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Am J Obstet Gynecol* 205(3):257.e1-257.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.028>
63. Vieccoli C, Remonti LR, Hirakata VN, et al (2017) Weight gain adequacy and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev* 18(5):567–580. <https://doi.org/10.1111/obr.12521>
64. Godoy AC, do Nascimento SL, Surita FG (2015) A systematic review and meta-analysis of gestational weight gain recommendations and related outcomes in Brazil. *Clinics* 70(11):758–764. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(11\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(11)08)
65. Yang W, Carmichael SL, Tinker SC, Shaw GM (2012) Association between weight gain during pregnancy and neural tube defects and gastroschisis in offspring. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 94(12):1019–1025. <https://doi.org/10.1002/bdra.23057>
66. Klemetti M, Nuutila M, Tikkanen M, Kari MA, Hiilesmaa V, Teramo K (2012) Trends in maternal BMI, glycaemic control and perinatal outcome among type 1 diabetic pregnant women in 1989-2008. *Diabetologia* 55(9):2327–2334. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2627-9>
67. Evers I, De Valk H, Mol B, Ter Braak E, Visser G (2002) Macrosomia despite good glycaemic control in Type I diabetic pregnancy; results of a nationwide study in The Netherlands. *Diabetologia* 45(11):1484–1489. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0958-7>
68. Secher AL, Parellada CB, Ringholm L, Ásbjörnsdóttir B, Damm P, Mathiesen ER (2014) Higher gestational weight gain is associated with increasing offspring birth weight independent of maternal glycemic control in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 37(10):2677–2684. <https://doi.org/10.2337/dc14-0896>

69. Parellada CB, Ásbjörnsdóttir B, Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER (2014) Fetal growth in relation to gestational weight gain in women with Type 2 diabetes: An observational study. *Diabet Med* 31(12):1681–1689. <https://doi.org/10.1111/dme.12558>
70. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329(14):977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
71. National Institute for Health and Care Excellence, NICE (2014) Intrapartum Care: Care of Healthy Women and Their Babies During Childbirth Guidance and guidelines. available at [www.nice.org.uk/guidance/cg190](http://www.nice.org.uk/guidance/cg190)
72. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG (2015) Committee Opinion No. 644: The Apgar Score. *Obstet Gynecol* 126(4):e52-5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001108>
73. Yeh P, Emary K, Impey L (2012) The relationship between umbilical cord arterial pH and serious adverse neonatal outcome: Analysis of 51 519 consecutive validated samples. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 119(7):824–831. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03335.x>
74. Santamaria Lozano R, Verdú Martín L, Martín Caballero C, García López G (1998) Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Barcelona Lab Menarini. <https://doi.org/https://www.menarini.es/aviso-legal/509-salud/areas-terapeuticas/ginecologia/3073-tablas-espanolas-de-pesos-neonatales.html>
75. Cornblath M, Schwartz R (1993) Hypoglycemia in the neonate. *J Pediatr Endocrinol* 6(2):113–129
76. Maisels MJ (1972) Bilirubin; on understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. *Pediatr Clin North Am* 19(2):447–501
77. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S (2013) Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. *Paediatr Respir Rev* 14(1):29–37. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2012.02.002>
78. Robson AM (1992) Consideraciones generales sobre la asistencia del niño enfermo: tetania hipocalcémica, *Tratado de Pediatría*. Madrid, España Editor Inte-ramericana-Mc Grawhill 254–256
79. Ramamurthy RS, Brans YW (1981) Neonatal polycythemia: I. Criteria for diagnosis and treatment. *Pediatrics* 68(2):168–174
80. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M (2004) Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 19(4):366–369. <https://doi.org/10.1159/000077967>
81. Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S (2011) Impact of fetal sex in pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in Japan. *J Reprod Immunol* 89(2):133–139. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2010.12.011>
82. Miettinen OS (1974) Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 99(5):325–332. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a121617>
83. Barquiel B, Herranz L, Hillman N, et al (2016) HbA1c and gestational weight gain are factors that influence neonatal outcome in mothers with gestational diabetes. *J Women's Heal* 25(6):579–585. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5432>

84. Wong T, Barnes RA, Ross GP, Cheung NW, Flack JR (2017) Are the Institute of Medicine weight gain targets applicable in women with gestational diabetes mellitus? *Diabetologia* 60(3):416–423. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4173-3>
85. Tam CHT, Ma RCW, Yuen LY, et al (2018) The impact of maternal gestational weight gain on cardiometabolic risk factors in children. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4724-x>
86. Headen IE, Davis EM, Mujahid MS, Abrams B (2012) Racial-ethnic differences in pregnancy-related weight. *Adv Nutr* 83–94. <https://doi.org/10.3945/an.111.000984>
87. Cheng HR, Walker LO, Brown A, Lee JY (2015) Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes of Subgroups of Asian-American Women, Texas, 2009. *Women's Heal Issues* 25(3):303–311. <https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.01.003>
88. Straube S, Voigt M, Briese V, Schneider KTM, Voigt M (2008) Weight gain in pregnancy according to maternal height and weight. *J Perinat Med* 36(5):405–412. <https://doi.org/10.1515/JPM.2008.073>
89. Khanolkar AR, Hanley GE, Koupil I, Janssen PA (2017) 2009 IOM guidelines for gestational weight gain: how well do they predict outcomes across ethnic groups? *Ethn Heal* 0(0):1–16. <https://doi.org/10.1080/13557858.2017.1398312>
90. Lindberg S, Anderson C, Pillai P, Tandias A, Arndt B, Hanrahan L (2016) Prevalence and predictors of unhealthy weight gain in pregnancy. *Wis Med J* 115(5):233–237
91. Khanolkar AR, Hanley GE, Koupil I, Janssen PA (2020) 2009 IOM guidelines for gestational weight gain: how well do they predict outcomes across ethnic groups? *Ethn Heal* 25(1):110–125. <https://doi.org/10.1080/13557858.2017.1398312>
92. Chiolerio A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J (2008) Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 87(4):801–809. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.801>
93. Hulman A, Lutsiv O, Park CK, Krebs L, Beyene J, McDonald SD (2016) Are women who quit smoking at high risk of excess weight gain throughout pregnancy? *BMC Pregnancy Childbirth* 16(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1056-z>
94. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, MacKenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VVW (2013) Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity* 21(5):1046–1055. <https://doi.org/10.1002/oby.20088>
95. Hagiwara Y, Kasai J, Nakanishi S, Saigusa Y, Miyagi E, Aoki S (2018) Should the IADPSG criteria be applied when diagnosing early-onset gestational diabetes? *Diabetes Res Clin Pract* 140:154–161. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.03.048>
96. Berglund SK, García-Valdés L, Torres-Espinola FJ, et al (2016) Maternal, fetal and perinatal alterations associated with obesity, overweight and gestational diabetes: An observational cohort study (PREOBE). *BMC Public Health* 16(1):1–12. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2809-3>
97. Hillier TA, Ogasawara KK, Pedula KL, Vesco KK, Oshiro CES, Van Marter JL (2020) Timing of Gestational Diabetes Diagnosis by Maternal Obesity Status:

- Impact on Gestational Weight Gain in a Diverse Population. *J Women's Heal* 00(00):1–9. <https://doi.org/10.1089/jwh.2019.7760>
98. Fortner RT, Pekow P, Solomon CG, Markenson G, Chasan-Taber L (2009) Prepregnancy body mass index, gestational weight gain, and risk of hypertensive pregnancy among Latina women. *Am J Obstet Gynecol* 200(2):167.e1-167.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.08.021>
  99. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA (2013) Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 209(4):327.e1-327.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.05.042>
  100. Gonzalez-Ballano I, Saviron-Cornudella R, Esteban LM, Sanz G, Castán S (2019) Pregestational body mass index, trimester-specific weight gain and total gestational weight gain: how do they influence perinatal outcomes? *J Matern Neonatal Med* 0(0):1–8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1628942>
  101. Xiong C, Zhou A, Cao Z, et al (2016) Association of pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain with cesarean section in term deliveries of China. *Sci Rep* 6(October):6–11. <https://doi.org/10.1038/srep37168>
  102. Drehmer M, Duncan BB, Kac G, Schmidt MI (2013) Association of Second and Third Trimester Weight Gain in Pregnancy with Maternal and Fetal Outcomes. *PLoS One* 8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054704>
  103. Harvey MW, Braun B, Ertel KA, Pekow PS, Markenson G, Chasan-Taber L (2018) Prepregnancy Body Mass Index, Gestational Weight Gain, and Odds of Cesarean Delivery in Hispanic Women. *Obesity* 26(1):185–192. <https://doi.org/10.1002/oby.22048>
  104. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM (2013) The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care* 36(1):56–62. <https://doi.org/10.2337/dc12-0741>
  105. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM (2014) Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol* 123(4):737–744. <https://doi.org/10.1097/AOG.000000000000177>
  106. Barquiel B, Herranz L, Grande C, et al (2014) Body weight, weight gain and hyperglycaemia are associated with hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes. *Diabetes Metab* 40(3):204–210. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.12.011>
  107. Rizzo T, Metzger B, Burns W, Burns K (1991) Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 325(13):911–916. <https://doi.org/10.1056/NEJM199109263251303>
  108. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al (2007) Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.2337/dc07-s225>
  109. Corcoy R, Codina M, Cerqueira MJ, et al (1988) Intensive treatment of pregnancy diabetes: clinical course in 100 patients. *Rev Clin Esp* 183(7):344–348
  110. Montaner P, Ripollés J, Pamies C, Corcoy R (2011) Measurement of fasting ketonuria and capillary blood glucose after main meals in women with

- gestational diabetes mellitus: How well is the metabolic picture captured? *J Obstet Gynaecol Res* 37(7):722–728.  
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01415.x>
111. Gou B, Guan H, Bi Y, Ding B (2019) Gestational diabetes : weight gain during pregnancy and its relationship to pregnancy outcomes. *0(2):6–11*.  
<https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000036>
  112. Jiang-nan W, Wei-rong G, Xi-rong X, Yi Z, Xiao-tian L, Chuan-Min Y (2018) Gestational weight gain targets during the second and third trimesters of pregnancy for women with gestational diabetes mellitus in China. *Eur J Clin Nutr*. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0358-9>
  113. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE (2019) Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 16(8):e1002848. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002848>
  114. Salomaki H, Vahatalo LH, Kirsti L, et al (2013) Prenatal Metformin Exposure in Mice Programs the Metabolic Phenotype of the Offspring during a High Fat Diet at Adulthood. *8(2):1–12*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056594>
  115. Grotenfelt NE, Wasenius N, Eriksson JG, et al (2019) Effect of maternal lifestyle intervention on metabolic health and adiposity of offspring : Findings from the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study ( RADIEL ). *Diabetes Metab* 46(2018):46–53. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.05.007>
  116. Bashir M, Naem E, Taha F, Konje JC, Abou-Samra AB (2019) Outcomes of type 1 diabetes mellitus in pregnancy; effect of excessive gestational weight gain and hyperglycaemia on fetal growth. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 13(1):84–88. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.030>
  117. Scifres CM, Feghali MN, Althouse AD, Caritis SN, Catov JM (2014) Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes. *Obstet Gynecol* 123(6):1295–1302.  
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000271>
  118. Egan AM, Dennedy MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F (2014) ATLANTIC-DIP: Excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1):212–219. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2684>
  119. Wing RR, Cleary PA (1988) Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 11(7):567–573.  
<https://doi.org/10.2337/diacare.11.7.567>
  120. Dimitriadis G, Mitron P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA (2011) Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 93(SUPPL. 1):52–59. [https://doi.org/10.1016/S0168-8227\(11\)70014-6](https://doi.org/10.1016/S0168-8227(11)70014-6)
  121. Pécheux O, Garabedian C, Drumez E, et al (2019) Maternal and neonatal outcomes according to gestational weight gain in twin pregnancies: Are the Institute of Medicine guidelines associated with better outcomes? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 234:190–194.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.010>