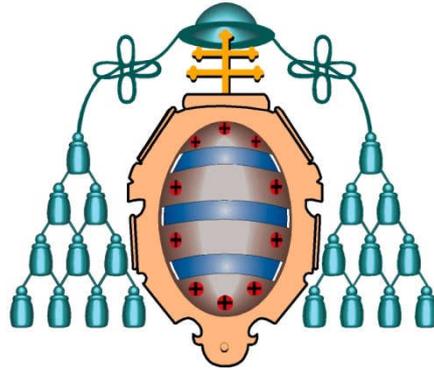


Universidad de Oviedo



Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Programa de doctorado en Biología Molecular y Celular

Tesis Doctoral

**UTILIDAD DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS
EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS DIFERENTES GRADOS
DE INTOLERANCIA A LA GLUCOSA.**

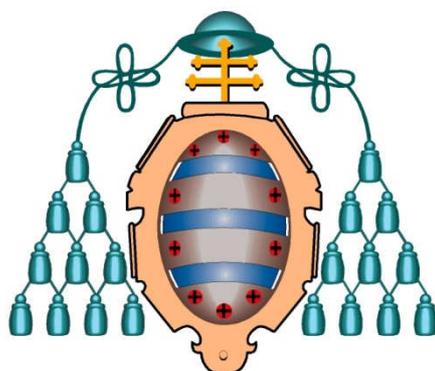
Andrés Folgueras García

2022

Universidad de Oviedo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular
Programa de doctorado en Biología Molecular y Celular

Tesis Doctoral



Utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico de los diferentes grados de intolerancia a la glucosa durante la gestación.

Andrés Folgueras García

2022



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

| | |
|--|--|
| 1.- Título de la Tesis | |
| Español: Utilidad de los marcadores bioquímicos en el diagnóstico de los diferentes grados de intolerancia a la glucosa durante la gestación | Inglés: Biochemical markers utility in the diagnosis of different degrees of glucose intolerance during pregnancy. |
| 2.- Autor | |
| Nombre: Andrés Folgeras García | ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-4305 |
| Programa de Doctorado: Bioquímica y Biología Molecular | |
| Órgano responsable: Centro internacional de Postgrado | |

RESUMEN (en español)

La hiperglucemia durante el embarazo se asocia con un gran número de complicaciones maternas y perinatales, por lo que el diagnóstico de diabetes gestacional (DG) se considera un objetivo primordial del seguimiento protocolizado del embarazo. En este contexto, un diagnóstico precoz de la enfermedad y un estricto control glucémico son imprescindibles para minimizar la morbilidad asociada. Sin embargo, el cribado habitual de la DG mediante una prueba de sobrecarga oral de glucosa no alcanza su mayor efectividad hasta el tercer trimestre de la gestación, por lo que la identificación de biomarcadores circulantes efectivos en el primer trimestre podría ser de gran utilidad.

En esta tesis doctoral se evaluó la utilidad de una serie de marcadores glucémicos, inflamatorios y de resistencia a la insulina, en la predicción de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo, con el objetivo de encontrar un marcador, o una combinación de estos, con el suficiente rendimiento predictivo para poder ser empleado en el cribado de la enfermedad. Para ello se seleccionó una cohorte formada por 1095, la cual se dividió en cuatro grupos en función de los resultados del test de cribado y de la prueba diagnóstica, diseñándose un estudio en dos fases. Inicialmente se realizó un estudio caso-control con el fin de seleccionar aquellos marcadores más prometedores, los cuales fueron posteriormente evaluados en toda la cohorte de gestantes. Estos datos fueron empleados para la estimación, tanto del rendimiento predictivo individual de cada marcador como de su combinación mediante regresión logística.

Además, los resultados obtenidos han permitido realizar una estimación de la prevalencia de DG y de la presencia de factores de riesgo en nuestra población, evaluar el rendimiento diagnóstico de la prueba utilizada actualmente como cribado de la enfermedad, valorar la utilidad de los marcadores en la predicción de complicaciones obstétricas relacionadas con la intolerancia a la glucosa y estimar los valores de referencia (VR) gestacionales de los marcadores bioquímicos evaluados.

La prevalencia de intolerancia a la glucosa estimada en el estudio fue del 13%, observándose además que la totalidad de la cohorte de gestantes presentaba una alta prevalencia de factores de riesgo asociados. Estos datos sugieren que nuestra población no debería ser considerada como de bajo riesgo de DG, siendo primordial la búsqueda de herramientas que permitan un diagnóstico precoz de la enfermedad.



Los datos derivados del estudio muestran que la hemoglobina glicosilada (HbA1c), la prolactina (PRL), la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y los triglicéridos mostraban un excelente rendimiento en la predicción de diabetes mellitus (DM) preexistente, si bien la capacidad discriminante de estos marcadores en la predicción de DG era inferior. El empleo combinado de los cuatro marcadores bioquímicos y los principales factores de riesgo de DG, mediante un modelo de regresión logística, mejoraba el rendimiento predictivo de los marcadores por separado, tanto para la DM preexistente, como para la DG en ambos trimestres de gestación. Estos datos parecen indicar que el modelo desarrollado podría ser una herramienta de utilidad en el cribado precoz de la enfermedad.

El empleo combinado del test de O'Sullivan con la concentración de HbA1c, SHBG y PRL, así como con los antecedentes familiares de DM, para la predicción de intolerancia a la glucosa mejoraba la capacidad discriminante de la prueba de cribado utilizada de forma individual. En la predicción de de intolerancia a la glucosa en su conjunto (DM preexistente y DG) en el primer trimestre de la gestación, una reducción del punto de corte a aplicar en el test de O'Sullivan mejoraba la capacidad discriminante de la prueba. En nuestra cohorte el punto óptimo era de 127 mg/dL, frente al estandarizado de 140 mg/dL.

En cuanto a las complicaciones obstétricas, el riesgo de desarrollar al menos una complicación fue mayor en las gestantes con intolerancia a la glucosa. Ningún marcador mostraba un rendimiento adecuado para la detección del conjunto de estas complicaciones, aunque la observación de unas concentraciones séricas alteradas de SHBG en la hipertensión arterial grávida y en polihidramnios, así como de PRL y triglicéridos en la preeclampsia, apunta a la necesidad de estudiarlas en una cohorte con un mayor número de gestantes afectadas.

RESUMEN (en inglés)

Hyperglycaemia during pregnancy is associated with many maternal and perinatal complications, therefore the diagnosis of gestational diabetes (GD) is considered a primary objective of pregnancy monitoring protocols. In this context, an early diagnosis of the disease and a strict glycaemic control are essential to minimize associated morbidity. However, the usual screening for GD using an oral glucose load test doesn't achieve its greatest effectiveness until the third trimester of pregnancy, so the identification of effective circulating biomarkers in the first trimester could be very useful.

In this doctoral thesis, the usefulness of a series of glycaemic, inflammatory and insulin resistance markers was evaluated in the prediction of glucose intolerance during pregnancy, with the target of finding a marker, or a combination of these markers, with sufficient predictive performance to be used in disease screening. For that purpose, a cohort made up of 1095 was selected, which was divided into four groups based on the results of the screening and diagnostic test, designing a study in two phases. Initially, a case-control study was carried out to select the most promising markers, which were subsequently evaluated in the entire cohort of pregnant women. These data were used to estimate both the individual predictive performance of each marker and their combination using logistic regression.

Furthermore, the results obtained have made possible to estimate the prevalence of DG and the presence of risk factors in our population, to evaluate the diagnostic performance of the test currently used like the disease screening, to assess the usefulness of the markers in the prediction of obstetric complications related to glucose intolerance and to estimate gestational reference values (RV) of the biochemical markers evaluated.



Universidad de Oviedo

The estimated prevalence of glucose intolerance in the study was 13%, also observing that the cohort of pregnant women presented a high prevalence of associated risk factors. These data suggest that our population shouldn't be considered as a low risk of GD, being essential the search for tools that allow an early diagnosis of the disease.

The data derived from the study show that glycosylated hemoglobin (HbA1c), prolactin (PRL), sex hormone-binding globulin (SHBG) and triglycerides had an excellent performance in predicting pre-existing diabetes mellitus (DM), although the discriminant capacity of these markers in the prediction of DG was lower. The combined use of the four biochemical markers and the main risk factors for GD, using a logistic regression model, improved the predictive performance of the markers separately, both for pre-existing DM and for GD in both trimesters of pregnancy. These data seem to indicate that the model developed could be a useful tool in the early screening of the disease.

The combined use of the O'Sullivan test with the concentration of HbA1c, SHBG, PRL and the family history of DM, for the prediction of glucose intolerance improved the discriminating capacity of the screening test used individually. In the prediction of glucose intolerance as a whole (pre-existing DM and DG) in the first trimester of pregnancy, a reduction in the cut-off point of the O'Sullivan test improved the discriminant capacity of the test. In our cohort, the optimal point was 127 mg/dL, compared to the standard of 140 mg/dL.

Regarding obstetric complications, the risk of developing at least one complication was higher in pregnant women with glucose intolerance. No marker showed adequate performance for the detection of all these complications, although the observation of altered serum SHBG concentrations in gestational arterial hypertension and polyhydramnios, as well as PRL and triglycerides in preeclampsia, shows the need to study them in a cohort with a greater number of affected pregnant women.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN _____

Agradecimientos

Deseo expresar mi agradecimiento a:

A mis directores de tesis, los doctores Rafael Venta y Zoraida Corte, inicialmente por animarme y confiar en mi para la elaboración de esta tesis doctoral. Además, sin su paciencia, consejos y empuje no hubiese sido posible su consecución.

A las gestantes de nuestra área sanitaria por aceptar ser incluidas en este estudio.

Al personal del laboratorio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario San Agustín de Avilés y sobretodo a Cote y Celina por su gran colaboración en este proyecto.

A mi familia por estar siempre cuando se la necesita.

A Ari y Sele por ser la alegría de la casa y sobretodo expresar mi mayor gratitud a mi mujer por ser el gran apoyo en mi vida y la que sin su ayuda esto nunca se hubiese conseguido.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

Índice de tablas

Índice de figuras

Abreviaturas

| | |
|--|----|
| Introducción | 20 |
| 1. Diabetes Gestacional | 21 |
| 1.1-Fisiopatología de la diabetes gestacional..... | 23 |
| 1.2-Factores de riesgo de la Diabetes Gestacional | 31 |
| 1.3-Prevalencia de la Diabetes Gestacional | 35 |
| 1.4-Riesgo materno-fetal derivado de la DG | 36 |
| 1.5-Criterios diagnósticos | 41 |
| 1.6-Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la DG. | 41 |
| 2. Marcadores bioquímicos en la predicción y seguimiento de la DG | 42 |
| 2.1- Marcadores bioquímicos: Definición | 42 |
| 2.2- Marcadores bioquímicos en la DG | 42 |
| 2.2.1-Marcadores glucémicos | 43 |
| 2.2.2-Marcadores inflamatorios | 51 |
| 2.2.3-Marcadores de resistencia a la insulina | 54 |
| 2.2.4-Otros marcadores | 57 |

| | |
|---|----|
| Hipótesis de trabajo y objetivos | 60 |
| 3. Hipótesis de trabajo | 61 |
| 4. Objetivos | 63 |
| 4.1 Objetivos secundarios | 63 |
| Material y Métodos | 64 |
| 5. Diseño del estudio | 65 |
| 5.1 Características del diseño | 65 |
| 5.2 Sujetos | 66 |
| 5.3 Muestras | 68 |
| 6. Métodos analíticos | 68 |
| 6.1 Consideraciones generales | 68 |
| 6.2 Descripción metodológica de los ensayos | 68 |
| 6.2.1 Métodos espectrofotométricos | 68 |
| 6.2.1.1 Espectrofotometría de absorción molecular a punto final | 68 |
| 6.2.1.2 Espectrofotometría de absorción molecular cinética | 70 |
| 6.2.2 Métodos inmunoquímicos | 72 |
| 6.2.2.1 ECLIA | 72 |
| 6.2.2.2 Inmunoensayos por micropartículas | 73 |
| 6.2.3 Métodos cromatográficos | 73 |
| 6.2.3.1 Cromatografía por intercambio iónico | 73 |

| | |
|--|-----------|
| 7. Análisis estadístico | 75 |
| Resultados | 76 |
| 8. Resultados obtenidos en el estudio | 77 |
| 8.1 Prevalencia | 77 |
| 8.2 Descripción de las características antropométricas de la cohorte de gestantes | 77 |
| 8.3 Rendimiento predictivo de la prueba de cribado en el primer trimestre | 80 |
| 8.4 Factores de Riesgo | 82 |
| 8.4.1 Prevalencia de la presencia de factores de riesgo | 82 |
| 8.4.2 Riesgo relativo según los factores de riesgo | 85 |
| 8.4.2.1 Edad | 85 |
| 8.4.2.2 Índice de masa corporal | 86 |
| 8.4.2.3 Riesgo relativo con variables dicotomizadas | 86 |
| 8.4.2.4 Rendimiento predictivo de los factores de riesgo | 87 |
| 8.5 Resultados de los marcadores bioquímicos | 90 |
| 8.5.1 Estudio caso-control | 90 |
| 8.5.2 Estudio prospectivo | 95 |
| 8.5.3 Rendimiento predictivo de los marcadores bioquímicos..... | 97 |
| 8.5.4 Rendimiento predictivo combinado de los marcadores bioquímicos y los factores de riesgo | 104 |

| | |
|--|-----|
| 8.5.5 Comparación del rendimiento predictivo del modelo combinado con la prueba de cribado en la predicción de la intolerancia a la glucosa..... | 107 |
| 8.5.6 Rendimiento predictivo combinado de los marcadores, los factores de riesgo y la prueba de cribado | 115 |
| 8.6 Complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con la intolerancia a la glucosa | 121 |
| 8.7 Análisis de los marcadores bioquímicos en las complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con la DG | 122 |
| 8.8 Valores de referencia | 125 |
| Discusión | 128 |
| 9. Discusión de los resultados | 129 |
| 9.1 Prevalencia y Factores de Riesgo de DG | 130 |
| 9.2 Marcadores bioquímicos en la DG | 137 |
| 9.3 Rendimiento predictivo | 145 |
| 9.4 Complicaciones obstétricas. | 152 |
| 9.5 Valores de referencia | 157 |
| Conclusiones | 160 |
| Bibliografía | 164 |
| Anexo I. Publicaciones | 185 |

Índice de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Incremento del riesgo de DG con la edad | 31 |
| Tabla 2. Influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de DG | 34 |
| Tabla 3. Complicaciones maternas y fetales relacionadas con la DG | 36 |
| Tabla 4. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico de DG | 40 |
| Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la HbA1c obtenidos por Renz et al | 46 |
| Tabla 6. Rendimiento diagnóstico de la fructosamina extraído de Gingras et al | 48 |
| Tabla 7. Rendimiento diagnóstico de la albúmina glicosilada obtenido por Zhu et al | 50 |
| Tabla 8. Metaanálisis de estudios observaciones relacionados con la deficiencia de la vitamina D y el desarrollo de DG | 59 |
| Tabla 9. Características antropométricas de la cohorte de gestantes | 79 |
| Tabla 10. Rendimiento diagnóstico durante el primer trimestre de la prueba de cribado | 81 |
| Tabla 11. Prevalencia de factores de riesgo en la cohorte de gestantes | 83 |
| Tabla 12. Número de factores de riesgo en la cohorte de gestantes | 84 |
| Tabla 13. Influencia de la edad en el desarrollo de intolerancia a la glucosa | 85 |
| Tabla 14. Influencia del IMC en el desarrollo de intolerancia a la glucosa | 86 |
| Tabla 15. Riesgo relativo de los factores de riesgo en la cohorte de gestantes | 87 |
| Tabla 16. Rendimiento predictivo de los factores de riesgo en la cohorte de gestantes.. | 88 |
| Tabla 17. Riesgo atribuido a los factores de riesgo incluidos en el modelo obtenido mediante regresión logística en la cohorte de gestantes | 89 |
| Tabla 18. Rendimiento predictivo obtenido mediante la combinación de factores riesgo mediante regresión logística en la cohorte de gestantes | 89 |
| Tabla 19. Resultados de los marcadores medidos en el primer y segundo trimestre en el estudio caso-control | 91 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 20. Resultados obtenido del análisis de los marcadores en toda la cohorte de gestantes. | 96 |
| Tabla 21. Características diagnósticas de los marcadores evaluados en diabetes mellitus preexistente | 98 |
| Tabla 22. Características diagnósticas de los marcadores en la diabetes gestacional evaluados en el primer trimestre | 99 |
| Tabla 23. Características diagnósticas de los marcadores en la diabetes gestacional evaluados en el segundo trimestre | 100 |
| Tabla 24. Riesgo atribuido a los factores de riesgo y a los marcadores incluidos en los dos modelos obtenidos mediante regresión logística en la cohorte de gestantes | 101 |
| Tabla 25. Características diagnósticas de la combinación de marcadores mediante regresión logística en la predicción de DM preexistente y DG en la cohorte de gestantes | 103 |
| Tabla 26. Riesgo atribuido a los marcadores y factores de riesgo incluidos en el modelo obtenido mediante regresión logística en la cohorte de gestantes | 105 |
| Tabla 27. Características diagnósticas de la combinación de marcadores con factores de riesgo mediante regresión logística en la predicción de DM preexistente y DG en la cohorte de gestantes | 106 |
| Tabla 28. Rendimiento predictivo de los marcadores, factores de riesgo y la prueba de cribado en la predicción de intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 108 |
| Tabla 29. Rendimiento predictivo de los marcadores, factores de riesgo y la prueba de cribado en la predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 109 |
| Tabla 30. Riesgo atribuido a cada variable incluido en el modelo de predicción de la intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 111 |
| Tabla 31. Riesgo atribuido a cada variable incluido en el modelo de predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 112 |

| | |
|--|-----|
| Tabla 32. Rendimiento predictivo obtenido con la combinación de factores riesgo y marcadores mediante regresión logística en la predicción de intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 113 |
| Tabla 33. Rendimiento predictivo obtenido con la combinación de factores riesgo y marcadores mediante regresión logística en la predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 114 |
| Tabla 34. Riesgo atribuido a cada variable incluida en los tres modelos de predicción de intolerancia a la glucosa realizados mediante regresión logística en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 116 |
| Tabla 35. Riesgo atribuido a cada variable incluida en los tres modelos de predicción de DG realizados mediante regresión logística en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 117 |
| Tabla 36. Rendimiento predictivo en la detección de intolerancia a la glucosa obtenido mediante la combinación por regresión logística de factores riesgo y/o marcadores al test de O´Sullivan en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 119 |
| Tabla 37. Rendimiento predictivo en la detección de DG obtenido mediante la combinación por regresión logística de factores riesgo y/o marcadores al test de O´Sullivan en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación | 120 |
| Tabla 38. Complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes | 121 |
| Tabla 39. Concentración de los marcadores durante el primer trimestre en las complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes | 123 |
| Tabla 40. Concentración de los marcadores durante el segundo trimestre en las complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes | 124 |
| Tabla 41. Valores de referencia de los marcadores analizados en el estudio de caso-control | 126 |
| Tabla 42. Valores de referencia de los marcadores analizados en toda la cohorte de gestantes | 127 |

Índice de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1. Concentración de la hCG, estrógenos y progesterona durante el embarazo .. | 25 |
| Figura 2. Concentración de las hormonas de crecimiento durante la gestación | 27 |
| Figura 3. Captación de glucosa mediante la señalización de la insulina | 28 |
| Figura 4. Distribución de los transportadores de glucosa en la placenta durante el 3º trimestre | 43 |
| Figura 5. Reacción de formación de la hemoglobina glicosilada..... | 45 |
| Figura 6. Reacción de formación de las proteínas glicosiladas (fructosamina)..... | 47 |
| Figura 7. Estructura cíclica de la glucosa y del 1,5-anhidroglucitol..... | 50 |
| Figura 8. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por el marcador SHBG, expresados en nmol/L, durante el primer y segundo trimestre de gestación..... | 92 |
| Figura 9. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por la PCRhs, expresados en mg/L, durante el primer y segundo trimestre de gestación..... | 93 |
| Figura 10. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por la prolactina, expresados en µg/L, en los dos grupos durante el primer y segundo trimestre de gestación..... | 94 |

Abreviaturas

| | |
|----------------|---|
| 1,5-AG | 1,5-anhidroglucitol |
| ACOG | American College of Obstetricians and Gynecologists |
| ADA | American Diabetes Association |
| AG | Albúmina Glicosilada |
| ALP | Fosfatasa alcalina |
| ALT | Alanina Aminotransferasa |
| AMPK | Proteína quinasa activada por AMP |
| AST | Aspartato Aminotransferasa |
| BEST | Biomarkers, EndpointS and others Tools |
| DG | Diabetes gestacional |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM2 | Diabetes mellitus tipo 2 |
| ECLIA | Inmunoensayo electroquimiolumincente |
| EDTA | Ácido etilendiaminotetraacético |
| ELISA | Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-6-PDH | Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa |
| GGT | Gamma-glutamil transferasa |
| GH | Hormona de crecimiento |
| GLUT4 | Transportador de glucosa 4 |

| | |
|----------------|--|
| HAPO | Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| hCG | Gonadotropina coriónica humana |
| HDL | Lipoproteína de alta densidad |
| IADPSG | International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups |
| IADPSGC | International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria |
| IC | Intervalo de confianza |
| ID/MS | Espectrometría de masa con dilución isotópica |
| IGF | factor de crecimiento similar a la insulina |
| IL-6 | Interleucina 6 |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| IR | Intervalo de referencia |
| IRS-1 | Sustrato del receptor de la insulina |
| LDL | Lipoproteína de baja densidad |
| LDL | Lipoproteínas de baja densidad |
| NDDG | National Diabetes Data Group |
| NIH | National Institutes of Health |
| OR | Odds Ratio |
| PCR | Proteína C Reactiva |
| PCRhs | Proteína C Reactiva ultrasensible |
| PI3K | Enzima fosfatidilinositol-3-quinasa |

| | |
|--------------------------------|---|
| PIP2 | Fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato |
| PIP3 | Fosfatidilinositol-3, 4, 5-fosfato |
| PRL | Prolactina |
| RBP-4 | Proteína de unión al retinol 4 |
| RIA | Radioinmunoanálisis |
| ROC | Curva de rendimiento diagnóstico |
| RPM | Rotura prematura de membranas |
| RR | Riesgo relativo |
| Se | Sensibilidad |
| SHBG | Globulina transportadora de hormonas sexuales |
| SOP | Síndrome del Ovario Poliquístico |
| Sp | Especificidad |
| TNF-α | Factor de Necrosis Tumoral alfa |
| VIF | Factor de inflación de la varianza |
| VPN | Valor predictivo negativo |
| VPP | Valor predictivo positivo |
| VR | Valores de referencia |

Introducción

1. Diabetes Gestacional

Antecedentes históricos

El primer documento que hace referencia a la diabetes durante el embarazo data de 1824, cuando Bennewitz describió el caso de una embarazada que presentaba sed intensa y glucosuria¹. En 1882, Duncan², mediante un estudio en el que se incluyeron 16 gestantes, concluyó que la diabetes se podía desarrollar durante el embarazo, pudiendo mantenerse o desaparecer después del parto. En 1909 Williams³ publicó que, en embarazadas, concentraciones de glucosa en orina superiores a 3 g/L podrían ser sugestivas del desarrollo de diabetes, mientras que concentraciones inferiores podrían interpretarse como fisiológicas. Hasta entonces no se había establecido si la glucosuria en el embarazo era debido a una causa fisiológica o por el contrario era indicativo de la existencia del desarrollo de diabetes. Además, este autor expuso que el diagnóstico de diabetes era más probable si la glucosuria ya estaba presente al inicio del embarazo o si la gestante presenta síntomas compatibles con la enfermedad.

Con el descubrimiento de la insulina en 1921 y su aplicación en la práctica clínica se logró una importante reducción de la tasa de mortalidad de las embarazadas diabéticas. Sin embargo la alta tasa de mortalidad fetal y neonatal que presentaban estas gestantes no se vio reducida⁴.

En 1945, Miller⁵ concluyó que los hijos de las mujeres diabéticas, además de presentar una alta tasa de mortalidad fetal y neonatal, tenían una mayor tendencia a sufrir comorbilidades como el aumento de peso, la cardiomegalia o la hiperplasia de los islotes de Langerhans. Posteriormente, en 1949, surgió la primera clasificación pronóstico de diabetes y embarazo, conocida como la Clasificación de White, en la que, tomando como referencia la edad de aparición de la diabetes, su duración y la presencia de complicaciones relacionadas con la enfermedad, predecía la tasa de supervivencia maternofetal⁶.

En la década de los 60, la aproximación diagnóstica a la diabetes durante el embarazo todavía se basaba únicamente en la historia clínica de los pacientes. En 1957, Carrington et al⁷. propusieron la realización de una prueba oral de tolerancia a la glucosa de 3 horas a las gestantes con factores de riesgo de diabetes, como antecedentes familiares de diabetes, glucosuria gestacional o la presencia de macrosomía en embarazos previos. Además, en las gestantes que no presentaban factores de riesgo, recomendaban la medición de la glucemia 1 hora después de una sobrecarga oral de glucosa de 50 g. Esta aproximación al modelo actual generó gran controversia debido a que se desconocía como diagnosticar la diabetes mediante este

procedimiento⁸. La solución vino de la mano del Dr. O'Sullivan quien, en una publicación conjunta a la estadista Mahan en 1964, sentó la base del diagnóstico de diabetes en el embarazo durante los siguientes 40 años. En su estudio O'Sullivan incluyó a 752 embarazadas a las que les realizó una prueba oral de tolerancia a 100 g de glucosa durante el segundo y el tercer trimestre de gestación de 3 horas de duración. Las determinaciones analíticas que posibilitaban el diagnóstico consistieron en la cuantificación de la glucemia en cuatro tiempos de la prueba correspondientes a antes de la ingesta de la sobrecarga (glucemia basal) y cada hora posterior a la sobrecarga. Mediante estas determinaciones se calculó los valores normales de glucemia para cada tiempo, junto a los límites superiores de normalidad⁹. Cabe destacar que como criterio para la elección de los puntos de corte, O'Sullivan, solo tuvo en cuenta el riesgo de desarrollar diabetes postparto.

La primera referencia al término diabetes gestacional (DG) data de 1957 cuando Carrington lo definió como una condición transitoria en la cual se evidenciaban en el feto efectos adversos que se atenuaban con el parto⁷. No obstante, no fue hasta 1979 cuando existió una definición de consenso, la cual fue propuesta en el Primer Taller Internacional sobre DG¹⁰, siendo esta adoptada por la organización mundial de la salud (OMS) un año más tarde¹¹. En ella se definía la DG como una intolerancia a los hidratos de carbono que provoca hiperglucemia, con gravedad variable y que se identifica por primera vez durante el embarazo. El abordaje diagnóstico se basó en la prueba oral de tolerancia a la glucosa de 100 g usando los valores publicados por O'Sullivan⁹.

Posteriormente, en 1984, como resultado del segundo Taller Internacional sobre DG, se amplió esta definición, incluyéndose el hecho de que el diagnóstico debe ser independiente del tratamiento adoptado (insulina y/o dieta) o de si la enfermedad persiste o desaparece en el postparto. Esta nueva definición también recogió que el diagnóstico de la enfermedad no excluye la posibilidad de la existencia de una diabetes no diagnosticada anterior al embarazo¹².

En el año 2018 la American Diabetes Association (ADA) publicó una nueva revisión de esta definición, considerando como DG solo aquellos casos en los que el diagnóstico de diabetes se produzca en el segundo o tercer trimestre del embarazo, pasando a clasificar como diabetes mellitus (DM) preexistente aquellos en los que el diagnóstico se produzca en el primer trimestre de gestación¹³.

1.1-Fisiopatología de la diabetes gestacional

En condiciones normales, el embarazo conlleva una serie de importantes cambios anatómicos y fisiológicos en la gestante, que se producen con el fin de adaptar el organismo a las demandas energéticas del feto. Entre los principales cambios destacan:

Hematológicos

Durante el embarazo se produce un aumento constante del volumen plasmático, especialmente a partir del tercer trimestre de gestación. Como consecuencia de este aumento de volumen se produce una hemodilución con disminución de la concentración de la hemoglobina y el hematocrito. Además, como adaptación para la hemostasia postparto, las gestantes desarrollan un estado de hipercoagulabilidad debido al aumento del fibrinógeno y de los factores de coagulación VIII, IX y X y la disminución de anticoagulantes como la antitrombina y la proteína S¹⁴.

Renales

Durante el embarazo se produce una vasodilatación renal por causas todavía no muy bien conocidas, aunque se cree que es producida principalmente por un aumento en la síntesis de óxido nítrico en respuesta al aumento de la concentración de relaxina, hormona producida por el cuerpo lúteo y la placenta¹⁵. El aumento del volumen plasmático junto con la vasodilatación renal provoca un aumento en la tasa de filtración glomerular. Según aumenta la tasa de filtración glomerular se produce una disminución de las concentraciones séricas de creatinina, urea y ácido úrico. Además, durante el embarazo, la reabsorción de glucosa se vuelve menos eficaz, siendo común la presencia de glucosuria fisiológica de entre 1 y 10 g/24h¹⁶.

Hidroelectrolíticos

Durante el embarazo se produce un estado hipoosmolar hipervolémico debido a la retención de agua a nivel renal. No obstante, se produce un aumento paralelo de la secreción de aldosterona, lo que provoca una mayor retención de sodio que contrarresta el aumento de la tasa de filtración glomerular y produce un aumento neto del catión. Del mismo modo el balance neto de potasio también aumenta, debido a que el efecto antikaliurético que provoca las altas concentraciones de progesterona contrarresta la acción hipopotasemiante de la aldosterona. El aumento neto de ambos iones es insuficiente en comparación a la ganancia hídrica lo que provoca el estado hipoosmolar y la concentración disminuida de ambos¹⁶.

Calcio

Debido a que el feto necesita de un gran aporte de calcio, el metabolismo de la gestante se adapta aumentando su absorción en la dieta mediante un aumento en la metabolización de la vitamina D a la forma activa¹⁷. A pesar de que el mayor requerimiento de calcio se produce durante el tercer trimestre, el aumento de su absorción se produce desde la semana 12 permitiendo que la gestante disponga de una reserva ósea de calcio que satisfaga las necesidades futuras del feto¹⁸.

Lípidos y proteínas

El embarazo se caracteriza por un aumento de las concentraciones séricas maternas tanto de colesterol total como de triglicéridos. El aumento en los triglicéridos tiene la finalidad de cubrir las necesidades energéticas maternas, reservando de este modo la glucosa para el feto. El incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) también se produce para cubrir una necesidad fisiológica de la gestante debido a que son necesarias para su utilización en la esteroidogénesis placentaria¹⁹.

Por otro lado, las gestantes requieren un mayor aporte de proteínas para satisfacer, mediante el transporte de aminoácidos a través de la placenta, las necesidades del feto en desarrollo. Para ello, el catabolismo proteico materno disminuye progresivamente mientras van aumentando las reservas energéticas en forma de lípidos¹⁹.

Hormonales

La mayoría de las glándulas endocrinas modifican su actividad durante el embarazo con el fin de regular los cambios necesarios para adaptar la fisiología materna a las necesidades del feto. Aunque todas estas alteraciones son fundamentales, destacan las observadas para la gonadotropina coriónica humana (hCG), el estrógeno y la progesterona.

Después de que el óvulo es fecundado, el trofoblasto empieza a secretar hCG en una concentración que se duplica cada dos días hasta alcanzar un máximo entre la semana 8 y 10. Aunque se le presuponen importantes funciones tanto en la placenta como en el útero o el feto²⁰, lo que está claramente demostrado es que sustituye a la hormona luteinizante en el mantenimiento del cuerpo lúteo, permitiendo de esta forma, que se siga produciendo progesterona y evitando el desprendimiento del revestimiento endometrial que se produce en los ciclos menstruales sin concepción. La progesterona se produce mayoritariamente en el cuerpo lúteo hasta la semana 9 de gestación, momento en el cual la producción de la hormona por parte de los trofoblastos comienza a aumentar hasta convertirse en mayoritaria al alcanzar la semana 12²¹. La progesterona contribuye a mantener el reposo uterino inhibiendo la producción de

prostaglandinas y la expresión de genes que favorecen la contracción del útero²². Sin un aporte adecuado de progesterona el embarazo se interrumpe antes de la séptima semana²³, habiéndose demostrado la eficacia del tratamiento con progesterona en la prevención de parto prematuro²⁴.

En cuanto a los estrógenos, estos cumplen diferentes funciones como son²⁵:

- Aumentar la afinidad por el LDL en el sincitiotrofoblasto, favoreciendo la producción de esteroides.
- Aumentar el flujo sanguíneo uterino para disponer de un intercambio gaseoso y un transporte de nutrientes adecuado a través de la placenta
- Desarrollo mamario para adecuar las mamas para la lactación.

En la Figura 1, se muestra la variación en la concentración de estas tres hormonas durante el embarazo. Como se puede observar, destaca el gran incremento inicial en la concentración de hCG y, su posterior disminución cuando la producción de la progesterona por el trofoblasto comienza a ser importante. Por otro lado, también puede observarse un aumento constante de la progesterona y los estrógenos, acentuándose este último cuando la concentración de hCG comienza a disminuir²⁶.

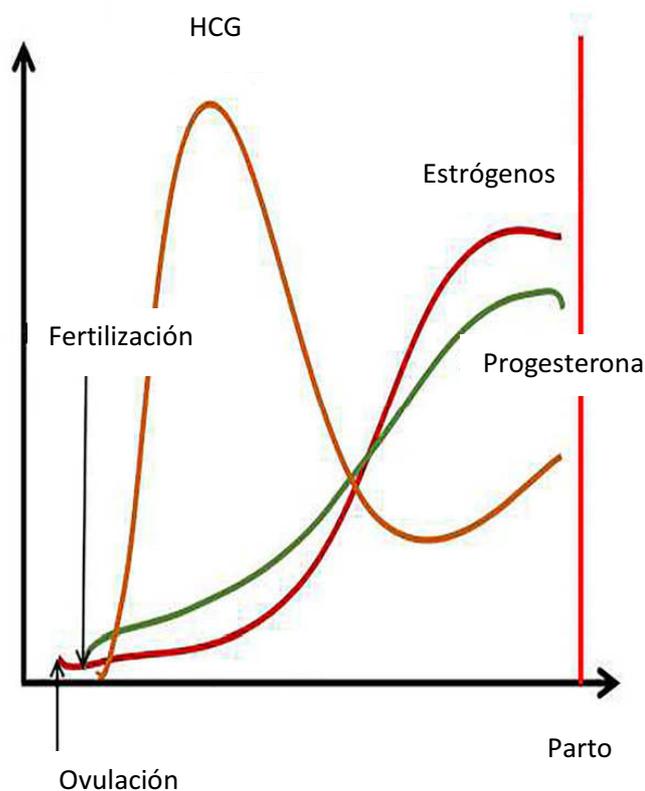


Figura 1. Concentración de la hCG, estrógenos y progesterona durante el embarazo. Adaptado de Lu J et al.²⁶

Respiratorios y cardiacos

La gestación conlleva un aumento en el metabolismo materno que provoca un mayor consumo de oxígeno. Para adaptarse a este mayor consumo, la ventilación por minuto en gestantes aumenta de un 45 a un 50%, esto provoca un aumento de la presión arterial de oxígeno y una disminución de la de dióxido de carbono¹⁹.

En el embarazo se produce una vasodilatación periférica debido al aumento en la síntesis de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, lo que provoca una disminución en la resistencia vascular sistémica. El gasto cardiaco durante la gestación aumenta hasta un máximo cercano al 40% en torno a la semana 20-28. Este incremento del gasto es originado fundamentalmente por un aumento del volumen sistólico, y de la frecuencia cardiaca. El aumento del gasto cardiaco tiene como objetivo aumentar el flujo sanguíneo hacia los órganos que, por la condición de gestante, tienen necesidades metabólicas aumentadas²⁷.

Metabolismo de la Glucosa

El cambio en la sensibilidad a la insulina es una de las principales alteraciones metabólicas asociadas a la gestación, la cual varía durante las distintas etapas del embarazo. Al comienzo de la gestación se produce un aumento de la sensibilidad a la insulina, cuya causa parece estar relacionada con la supresión de la hormona de crecimiento (GH) secundaria al embarazo²⁸. La GH es una hormona hipofisaria fundamentalmente anabólica entre cuyas funciones destacan la regulación del crecimiento óseo y la estimulación de la síntesis de proteínas, la lipólisis y la gluconeogénesis hepática. Además, la GH disminuye la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo, por lo que tiene una acción contrainsulínica. La supresión de esta hormona durante la gestación se debe a que es sustituida por otra análoga, de producción placentaria. En las primeras semanas de gestación se produce un descenso rápido en la concentración de la GH hipofisaria, pasando a ser su concentración indetectable en la semana 24, en cambio, el incremento en la secreción de la GH placentaria no se produce hasta la segunda mitad del embarazo como (Figura 2)²⁸.

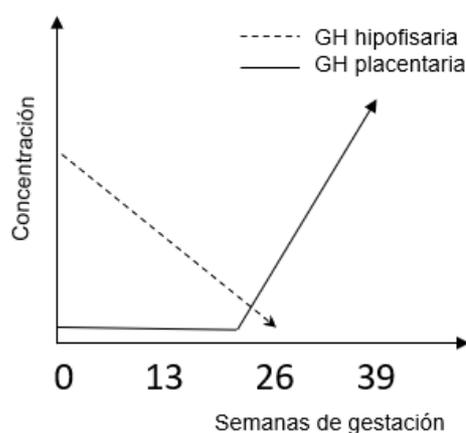


Figura 2. Concentración de las hormonas de crecimiento durante la gestación. Adaptado de Newbern D et al. ²⁸

El incremento en la sensibilidad a la insulina permite a la gestante aumentar sus reservas energéticas mediante una mayor acumulación de tejido adiposo, junto con un incremento de la captación de glucosa por el mismo²⁹. Sin embargo, al comienzo del segundo trimestre del embarazo, se instaura un estado de resistencia a la acción de la insulina con el objetivo de aumentar la glucemia materna postprandial, facilitando de esta forma el aporte de glucosa al feto³⁰. Mediante este cambio adaptativo, el metabolismo materno pasa del anabolismo inicial (formación de reservas de energía) al catabolismo (aportación de nutrientes al feto). La etiología de este cambio en la sensibilidad a la insulina se debe a los elevados niveles plasmáticos de hormonas diabotogénicas, tanto de producción materna como placentaria (estrógenos, prolactina, leptina, lactógeno placentario, progesterona, cortisol, GH placentaria, ...)³¹.

Para poder comprender el mecanismo por el cual, a partir de segundo trimestre de gestación, se produce la resistencia a la insulina es necesario explicar, aunque sea de una manera sencilla, los efectos que provoca en la célula diana la acción de la insulina.

Fisiología de la resistencia a la insulina

La insulina aumenta la captación de glucosa por las células mediante difusión facilitada a través de transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4). Durante el embarazo el transporte de glucosa estimulado por la insulina disminuye un 40%, siendo esta reducción mayor en el caso de que se desarrolle DG (65%)³². La señalización de la insulina comienza mediante la unión a su receptor, localizado en la membrana celular. Mediante esta unión se estimula la autofosforilación de residuos de tirosina en la subunidad β del receptor. Esta fosforilación activa al sustrato del receptor de la insulina

(IRS-1), también por fosforilación en residuos de tirosina, que a su vez activa al enzima fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K), que cataliza la fosforilación de fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato (PIP2) a fosfatidilinositol-3, 4, 5-fosfato (PIP3). Por último, el PIP3 activa la serina / treonina quinasa Akt que provoca la traslocación del GLUT4, introduciendo de esta manera a la glucosa en la célula³³ (Figura 3).

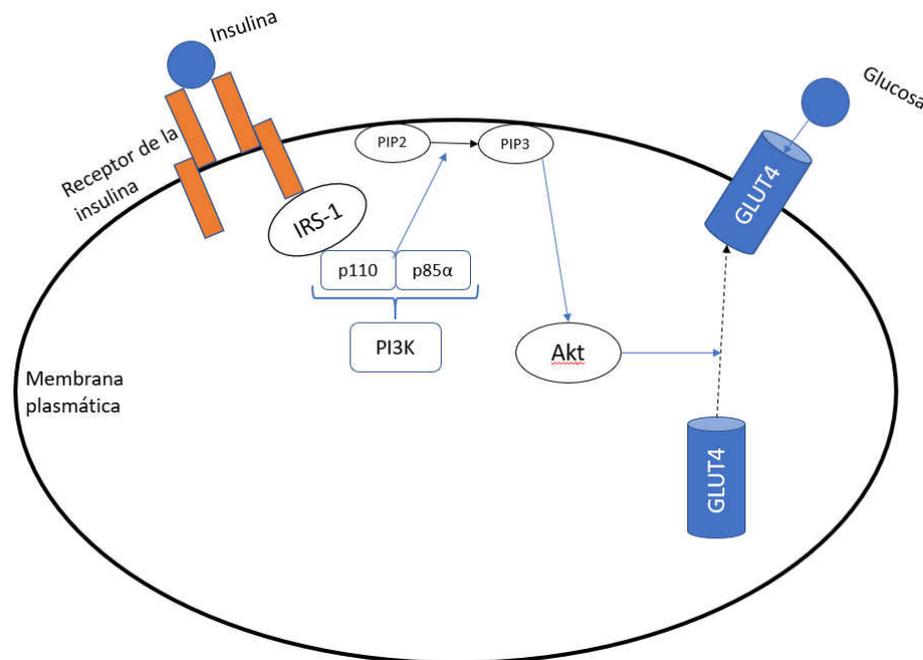


Figura 3. Captación de glucosa mediante la señalización de la insulina. IRS-1, sustrato del receptor de la insulina; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinasa; PIP2, fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato; PIP3, fosfatidilinositol-3, 4, 5-fosfato.

En las gestantes que desarrollan DG, se ha observado una menor tasa de fosforilación del receptor de insulina en comparación con gestantes que no desarrollan la enfermedad³⁴. Esta fosforilación deficiente sugiere un posible mecanismo de amortiguación endógeno en la señalización del receptor, que puede ser debido a un incremento en la fosforilación de los residuos de serina/treonina³².

Al contrario que el receptor de insulina, cuya expresión permanece inalterada, se ha observado una disminución del 30 al 50% del IRS-1 durante la gestación³⁵. Además, al igual que en el receptor de insulina, en el IRS-1 también se ha observado un incremento de la fosforilación en los residuos de serina en las gestantes que desarrollaron DG³⁶.

El PI3K también se ve afectado durante la gestación. Este enzima consta de dos subunidades, una reguladora de 85 kDa (p85 α) y otra catalítica de 110 kDa (p110), siendo la unión de ambas unidades al IRS-1 fosforilado indispensable para que se produzca su activación. Los cambios en la actividad del PI3K son debidos a que las gestantes presentan concentraciones significativamente superiores del monómero p85 α en comparación con mujeres no embarazadas³². El monómero p85 α disminuye la activación de la PI3K al ejercer una inhibición del tipo competitivo por los sitios de unión con el IRS-1³⁷. Se postula que la GH placentaria, cuya concentración aumenta de 6 a 8 veces durante el embarazo, podría ser una de las principales causas de la resistencia fisiológica a la insulina en gestantes al provocar un incremento significativo de la concentración del monómero p85 α ²⁸. La otra hormona que se postula como gran responsable de aumento de la resistencia a la insulina podría ser el lactógeno placentario humano debido a que estimula la lipólisis y su concentración aumenta enormemente durante la gestación (más de 10 veces). El incremento en la lipólisis conlleva un aumento de los ácidos grasos libres que cumplirían la función fisiológica de aporte energético materno con el fin de conservar la glucosa para el feto. La mayor concentración de ácidos grasos circulantes provocaría un incremento en la resistencia a la insulina al interferir la señalización para la captación celular de glucosa mediada por insulina³⁸.

Por otra parte, el tejido adiposo también interviene en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La obesidad o la ganancia excesiva de peso provoca un incremento excesivo del tejido adiposo que conlleva un mayor reclutamiento de macrófagos, provocando un aumento en producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) o la interleucina 6 (IL-6)³⁹. El TNF- α dificulta la señalización de la insulina al aumentar la fosforilación de la serina del IRS-1⁴⁰ y al disminuir la actividad de la tirosina quinasa del receptor de insulina⁴¹. Además de citoquinas, el tejido adiposo secreta hormonas, conocidas como adipoquinas, entre las que destacan la leptina y la adiponectina por su papel en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La concentración sérica de leptina aumenta con el grado de adiposidad mientras que el de la adiponectina disminuye, teniendo ambas hormonas papeles contrapuestos en la generación de la resistencia a insulina³⁰. Mientras que la adiponectina mejora la señalización de la insulina al activar la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)⁴², que facilita al IRS-1 transmitir su señal, la leptina tiene el efecto contrario⁴³.

La resistencia a la insulina aumenta progresivamente durante el embarazo observándose una disminución de hasta un 50-60% de su actividad normal tanto en gestantes normoglucémicas como en las diagnosticadas de DG⁴⁴. Para adaptarse a los cambios en los requerimientos de insulina, los islotes de Langerhans de las gestantes secretan más insulina mediante tres posibles mecanismos: cambios en la biosíntesis de insulina, modificaciones en la secreción de insulina estimulada por glucosa y/o aumento del número de las células encargadas de su síntesis (células β)³⁰. Esta respuesta compensatoria es debida fundamentalmente a los efectos de la prolactina (PRL) y, fundamentalmente, del lactógeno placentario, los cuales estimulan la síntesis de insulina mediante estos tres mecanismos²⁸.

Cuando el aumento en la producción de insulina es insuficiente se produce un estado de hiperglicemia que, en caso de no haber sido detectado con anterioridad al embarazo, conduce al diagnóstico de DG⁴⁵. El motivo por el cual las células β de algunas gestantes no producen una respuesta adecuada al aumento en la resistencia a la insulina no es conocido, pero se cree que no se debe a un único factor, sino a una mayor predisposición genética junto a factores ambientales y fetoplacentarios⁴⁶.

1.2-Factores de riesgo de la Diabetes Gestacional

Los principales factores de riesgo asociados a la DG se describen a continuación

- Edad materna.

En las últimas décadas se ha producido un aumento en la edad media de las gestantes⁴⁷. Aunque no existen evidencias claras de las causas por las que el aumento en la edad materna incrementa el riesgo de desarrollo de DG, se cree que pueden estar relacionadas con los siguientes factores⁴⁸:

- Disminución en la captación de glucosa estimulada por la acción de la insulina.
- La función de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias células β de los islotes disminuye con la edad, haciendo que la secreción de insulina sea menos eficaz.
- Aumenta el estrés emocional, lo que puede generar una mayor ansiedad en la gestante y, en consecuencia, una elevación de la concentración de glucosa sérica

Un metaanálisis publicado en el 2020 en el que se evaluó la influencia de la edad materna en el diagnóstico de DG, mostró un aumento lineal del riesgo de DG con la edad (Tabla 1)⁴⁹.

Tabla 1. Incremento del riesgo de DG con la edad. Resultados extraídos de Yueyi Li et al⁴⁹.

| Edad (años) | OR | IC del 95% | p |
|-------------|------|------------|--------|
| <20 | 0,60 | 0,50-0,72 | <0.001 |
| 20-24 | 1 | - | - |
| 25-29 | 1,69 | 1,49-1,93 | <0.001 |
| 30-34 | 2,73 | 2,28-3,27 | <0.001 |
| 35-39 | 3,54 | 2,88-4,34 | <0.001 |
| ≥ 40 | 4,86 | 3,78-6,24 | <0.001 |

OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2.

Las condiciones metabólicas en las que se desarrolla la DG, resistencia a la insulina y secreción compensatoria inadecuada por las células β , son similares a las de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Esto, junto a una susceptibilidad genética común ya que comparten factores de riesgo, ha provocado que se postule que podría tratarse de la misma enfermedad⁵⁰. Un hecho que podría respaldar esta hipótesis es que, en general, la incidencia de la DG es directamente proporcional a la incidencia de la DM2 en una misma población⁵¹.

- Antecedentes personales de DG.

El haber padecido DG en un embarazo anterior predispone a la gestante a volver a desarrollarla en una gestación futura⁵². Como se ha comentado anteriormente, la DG se instaura cuando las células β no pueden secretar la suficiente insulina para compensar la resistencia a la insulina secundaria al embarazo. Varios estudios señalan que este defecto en las células β podría estar ya presente con anterioridad al embarazo y, por tanto, se trataría de una deficiencia crónica que permitiría explicar tanto el riesgo aumentado de DG en embarazos futuros como el de desarrollar DM2⁵³.

- Obesidad e incremento excesivo de peso durante la gestación.

El estilo de vida actual en los países industrializados se asocia con un importante aumento del sedentarismo y del aporte de comidas de alto contenido calórico, lo que ha provocado un incremento significativo de la tasa de obesidad de la población⁵⁴. La obesidad conlleva un incremento del tejido adiposo, lo que se relaciona con un estado de inflamación crónica secundaria al aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias⁵⁵. Además, la obesidad también se asocia con un aumento en la concentración de leptina y una disminución en la de adiponectina, lo que provoca un aumento en la resistencia a la insulina⁵⁵. Por ello, la obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) superior a 30 Kg/m², se asocia con un riesgo 3 veces superior de desarrollar DG⁵⁶. Además, tanto las gestantes obesas pregestacionales como las que tienen un aumento de peso excesivo durante la gestación, tienen un riesgo aumentado de morbilidad a corto plazo, así como mayores riesgos obstétricos en embarazos futuros y obesidad a largo plazo⁵⁷.

- Resultados adversos en gestaciones previas.

Antecedentes obstétricos y gestacionales que hagan sospechar de una posible DG no diagnosticada en un embarazo previo, como la macrosomía, las anomalías congénitas, los abortos de repetición o las gestaciones pretérmino, han sido relacionados con un mayor riesgo de DG⁵².

- Etnia

Dentro de una misma población, se han observado diferencias en la incidencia de DG en función de la etnia⁵². Las mujeres caucásicas son las que presentan una menor probabilidad de desarrollar DG⁵⁸, mientras que las gestantes hispanas, afroamericanas, nativas americanas, de las islas del pacífico o asiáticas poseen un riesgo incrementado de desarrollar DG⁵⁹. Las diferencias raciales observadas para el riesgo de DG no puede explicarse completamente por factores biológicos o por factores de riesgo tradicionales, estando también probablemente relacionadas con determinantes sociales y patrones diferenciales de práctica clínica⁶⁰.

- Síndrome del ovario poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) afecta entre un 5 y un 10% de las mujeres en edad reproductiva⁶¹. Este síndrome se caracteriza clínicamente por amenorrea, oligomenorrea, hirsutismo, obesidad, infertilidad, anovulación y acné⁶². La resistencia a la acción de la insulina está presente en cerca del 80% de las mujeres con SOP⁶³ y al igual que otras entidades que provocan este mismo efecto, como la obesidad, presenta un riesgo aumentado de DG⁵².

Lee et al⁶⁴, en un metaanálisis publicado en 2018, analizaron la prevalencia de los factores de riesgo de DG en población asiática (Tabla 2). Según este estudio, los antecedentes personales de DG fueron el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de la enfermedad, seguido de la presencia de resultados obstétricos adversos, como macrosomía y anomalías congénitas.

Tabla 2. Influencia de los factores de riesgo en el desarrollo de DG. Adaptado de Lee et al⁶⁴

| Factor de Riesgo | OR | IC (95%) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|
| Historia de DG | 8,42 | 5,35-13,23 |
| Historia de anomalías congénitas | 4,25 | 1,52-11,88 |
| Historia de la macrosomía | 4,41 | 3,09–6,31 |
| IMC \geq 25 kg/m ² | 3,27 | 2,81–3,80 |
| HTA | 3,2 | 2,19–4,68 |
| Historia familiar de diabetes | 2,77 | 2,22–3,47 |
| Historia de muerte fetal | 2,39 | 1,68-3,40 |
| SOP | 2,33 | 1,72-3,17 |
| Historia del aborto | 2,25 | 1,54–3,29 |
| Edad \geq 25 | 2,17 | 1,96-2,41 |
| Multiparidad \geq 2 | 1,37 | 1,34–1,52 |
| Historia de parto prematuro | 1,93 | 1,21–3,07 |
| Historia de muerte neonatal | 1,8 | 0,86–3,79 |
| Primigrávida | 0,55 | 0,41-0,73 |

OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal; HTA, Hipertensión gestacional; SOP, Síndrome del ovario poliquístico.

1.3-Prevalencia de la Diabetes Gestacional

La DG es la afección metabólica con mayor incidencia durante la gestación⁶⁵. En 2019 se estimó una prevalencia global de intolerancia a la glucosa en el embarazo de un 15,8%, de los cuales un 12,8% se correspondía con DG y un 2,6% con DM preexistente⁶⁶. Para hacerse una idea de su relevancia, anualmente más de 21 millones de gestantes son diagnosticadas de DG a nivel mundial. El aumento de la población global, junto con los cada vez más prevalentes factores de riesgo asociados a la DG, entre los que destacan el incremento de la edad materna y la obesidad, haría esperar un aumento constante en su incidencia a lo largo de los años, tal como sucede con la DM2⁶⁷. Sin embargo, factores como el cambio en los criterios diagnósticos o el acceso universal a los métodos de detección de la DG, han provocado discrepancias en los valores notificados⁶⁷.

En nuestro país, un amplio estudio desarrollado en el Hospital San Carlos de Madrid dejó en clara evidencia la importancia del criterio diagnóstico utilizado en la estimación de la prevalencia de la enfermedad. En este estudio se observó que la prevalencia de la enfermedad se incrementaría del 10,6% actual al 35,5% si se emplease el nuevo abordaje diagnóstico recomendado por la International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria (IADPSGC) y la ADA⁶⁸, que se describirán más adelante.

1.4-Riesgo materno-fetal derivado de la DG

La DG conlleva un mayor riesgo de complicaciones tanto maternas como fetales que pueden aparecer tanto a corto como a largo plazo (Tabla 3), observándose una asociación directa entre la concentración de glucosa materna y el riesgo de desarrollar complicaciones⁶⁹. Dentro de las embarazadas que desarrollan intolerancia a la glucosa durante la gestación, las diagnosticadas en el primer trimestre y las que necesitaron insulina por tener un mal control glucémico, presentan un mayor riesgo de complicaciones en comparación a las diagnosticadas en el segundo trimestre con buenos resultados glucémicos^{69,70}. Además, también se han publicado una mayor incidencia de complicaciones en gestantes con intolerancias leves a la glucosa en comparación con aquellas normoglucémicas^{71,72,73}.

Tabla 3. Complicaciones maternas y fetales relacionadas con la DG

| Maternas | Fetales |
|--|--|
| Corto plazo <ul style="list-style-type: none"> • Amenaza de parto prematuro • Rotura prematura de membranas • Parto por cesárea • Hipertensión • Pre/eclampsia • Hidramnios • Infecciones | Corto plazo <ul style="list-style-type: none"> • Macrosomía • Hipoglucemia neonatal • Hiperbilirrubinemia • Distocia de hombros • Muerte fetal • Hipoxia perinatal |
| Largo plazo <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Diabetes tipo II • Enfermedad cardiovascular | Largo plazo <ul style="list-style-type: none"> • Obesidad • Diabetes tipo II • Enfermedad cardiovascular |

Durante el embarazo las gestantes diagnosticadas de DG, tiene un mayor riesgo de padecer infecciones del tracto urinario, rotura prematura de membranas (RPM), hipertensión gestacional o de tener parto por cesárea^{74,75}. En cuanto a las complicaciones fetales, estos presentan un riesgo aumentado de muerte fetal, macrosomía, prematuridad, hiperbilirrubinemia, distocia de hombros, hipoglucemia^{74,75}.

El incremento en el aporte de nutrientes (glucosa, lípidos y aminoácidos) que recibe el feto de una embarazada con DG provoca una hiperplasia de sus células β y el consiguiente aumento en la secreción de insulina, siendo este hiperinsulinismo fetal la

principal causa de las morbilidades observadas en los recién nacidos⁷⁶. La hipoglucemia neonatal es una consecuencia directa de este hiperinsulinismo al dejar de disponer el recién nacido del aporte glucémico materno.

La macrosomía, definida como un peso superior a 4 Kg al nacimiento, se produce por el aumento de las reservas grasas y proteicas en el feto como consecuencia de la hiperglucemia materna y la hiperinsulinemia fetal³⁸. Esta complicación se asocia con un riesgo aumentado de partos instrumentales o por cesárea. Además, en caso de parto convencional, presenta una mayor incidencia de distocia de hombros, lesiones del plexo braquial y fractura de clavícula⁷⁷.

A pesar de la gran disminución en la mortalidad fetal lograda desde la introducción de la insulina en la práctica clínica, la tasa de muerte fetal sigue siendo superior en las gestantes con DG en comparación a las normoglucémicas. Esta mayor tasa de mortandad es debida, fundamentalmente, a que la hiperglucemia fetal provoca un incremento del metabolismo anaerobio con hipoxia y acidosis⁷⁸. Se ha observado que la incidencia de abortos y malformaciones congénitas es mayor en las gestantes que desarrollan intolerancia a la glucosa al inicio de la gestación, momento en el que se produce la organogénesis, en comparación con las que la desarrollan de forma tardía, siendo la incidencia de anomalías de estas últimas similar a las normoglucémicas⁷⁹. Esto parece indicar que la hiperglucemia presenta un efecto teratógeno sobre la organogénesis.

A largo plazo, se estima que más del 70% de las mujeres diagnosticadas de DG y el 30% de su descendencia desarrollaran DM2^{58,80}. Además, el riesgo de obesidad y de enfermedad cardiovascular es significativamente mayor tanto para las gestantes como para sus hijos⁸¹.

1.5-Criterios diagnósticos

Las recomendaciones actuales de la ADA para el diagnóstico de la DG son⁵²:

- Realizar un cribado de DG entre las semanas 24 y 28 de gestación en aquellas embarazadas sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- Adelantar el test a la primera visita prenatal a las gestantes con factores de riesgo, con el fin de detectar prediabetes o diabetes sin diagnosticar.

En cuanto a las estrategias de cribado a emplear, la ADA, recomienda el uso de una de las dos siguientes⁵².

Estrategia en un paso:

La estrategia en un paso recomendada es la descrita por la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)⁸³, la cual ha sido desarrollada a partir de los resultados obtenidos en el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)⁶⁹. Este estudio demostró que la probabilidad de la aparición de complicaciones materno-fetales era directamente proporcional a la concentración de glucosa materna durante la semana 24-28 del embarazo. Estos datos permitieron a la IADPSG establecer nuevos puntos de corte, a partir de los cuales la probabilidad de aparición de efectos adversos aumenta 1,75 veces en comparación a gestantes con glucemias medias.

Esta aproximación diagnóstica consiste en la realización de una curva de glucemia de 2 horas (basal, 1h, 2h), mediante la administración de una sobrecarga oral de glucosa de 75g de glucosa entre la semana 24 y 28. Esta estrategia se aplicaría a las gestantes sin diagnóstico previo de DG y sin factores de riesgo y para su realización se requiere ayuno de 8 horas.

El diagnóstico de DG se establece cuando uno o más valores alcanzan o exceden los siguientes puntos de corte:

- Basal: 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- 1 hora: 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- 2 horas: 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

Al ser necesario un sólo un punto patológico para el diagnóstico de DG, la aplicación de esta estrategia aumenta la prevalencia de la enfermedad. Un amplio estudio publicado en el año 2017, en el que se analizó el impacto a nivel global de la nueva estrategia propuesta por la IADPSG, concluyó que su aplicación conlleva un aumento en la prevalencia de DG de entre 1,03 y 3,78 veces en comparación con la actual⁸⁴. A pesar de esto y debido a que esta es la única estrategia cuyos puntos de corte están basados en la prevención de la aparición de efectos adversos en el embarazo, la ADA recomienda su aplicación, ya que el beneficio derivado de la disminución de las morbilidades asociadas a la DG, compensaría el posible perjuicio derivado del mayor gasto sanitario asociado⁵².

Estrategia en dos pasos:

Paso 1: Realización de un cribado inicial mediante la determinación de la glucosa sérica 1 hora después de la administración de 50g de glucosa anhidra, lo que se conoce como el test de O'Sullivan. Al igual que la estrategia de un paso, el test se ha de realizar entre la semana 24 y 28 en las gestantes sin diagnóstico previo de DG y sin factores de riesgo, pero sin necesidad de ayuno previo.

En caso de un resultado positivo en el test de O'Sullivan, el diagnóstico de confirmación se realizará mediante una curva de glucemia de 3 horas (Paso 2). Actualmente no existe consenso sobre el punto de corte de positividad para el test de O'Sullivan, siendo los más comúnmente empleados 130, 135 o 140 mg/dL¹³. El empleo de uno u otro punto de corte dependerá de la sensibilidad (Se) y especificidad (Sp) diagnóstica requerida para el cribado: 140 mg/dL, Se de 70-88% y Sp 69-89%; 130 mg/dL, Se 88-99% y Sp 66-77%⁸⁵. Los puntos de corte óptimos dependerán de la incidencia de la enfermedad en una determinada población, de tal modo que en poblaciones con una incidencia alta sería preferible una mayor tasa de detección de la enfermedad, con lo que elegiríamos el punto de corte de mayor Se a pesar de tener una mayor tasa de falsos positivos. Por el contrario, en poblaciones con bajo riesgo de desarrollar la enfermedad sería preferible el punto de corte de mayor Sp.

Paso 2: Paso de confirmación diagnóstica basado en la realización de una curva de glucemia de 3 horas (basal, 1h, 2h y 3h), tras una sobrecarga oral de 100 g de glucosa, siendo necesario para su realización que la gestante esté en ayunas de 8 horas. El diagnóstico de DG requerirá de la detección de al menos 2 valores patológicos en la curva de glucemia. En aquellos casos en los que se observe una única glucemia alterada en la curva, la gestante será clasificada como intolerante a la glucosa, recomendándose la repetición de la curva en un período de

aproximadamente tres semanas. No obstante, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) propone que un solo punto alterado en la curva podría ser considerado como diagnóstico de DG, lo que incrementaría notablemente la incidencia de la enfermedad⁸⁶.

Los puntos de corte más utilizados en la curva de glucemia de 3 horas (Tabla 4) son los establecidos por Carpenter-Coustan⁸⁷ y por la NDDG (National Diabetes Data Group)¹⁰. Ambos criterios se basan en el estudio original realizado por O'Sullivan⁹, pero adaptando, mediante conversiones matemáticas, los puntos de corte a los actuales ensayos enzimáticos que se realizan en suero, ya que O'Sullivan realizó su estudio mediante un método no enzimático con muestras de sangre total.

Tabla 4. Puntos de corte utilizados para el diagnóstico de DG

| Carpenter-Coustan | NDDG |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| • Basal: 95 mg/dL (5,3 mmol/L) | • Basal: 105 mg/dL (5,8 mmol/L) |
| • 1 hora: 180 mg/dL (10,0 mmol/L) | • 1 hora: 190 mg/dL (10,6 mmol/L) |
| • 2 horas: 155 mg/dL (8,6 mmol/L) | • 2 horas: 160 mg/dL (9,2 mmol/L) |
| • 3 horas: 140 mg/dL (7,8 mmol/L) | • 3 horas: 145 mg/dL (8,1mmol/L) |

1.6- Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la DG

Para el seguimiento de la enfermedad, la ADA recomienda establecer los siguientes objetivos terapéuticos⁸⁸:

Concentración de glucosa en ayuno < 95 mg/dL (5,3 mmol/L)

Concentración de glucosa 1 hora postprandial < 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

Concentración de glucosa 2 horas postprandial < 120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 6%

Como se puede observar, el objetivo terapéutico para la HbA1c es inferior al marcado para la población general con intolerancia a la glucosa (6,5%). La razón de esta discrepancia se basa en las alteraciones fisio-metabólicas ligadas a la gestación y a la propia fisiología de la HbA1c, que hacen que la HbA1c varíe independientemente de la concentración de glucosa sérica promedio, como se explicará en detalle en el apartado 2.2.1 de esta memoria. Además, no sólo la HbA1c presenta limitaciones en la monitorización de la enfermedad, la concentración de glucosa sérica, por su parte, está sujeta a sustanciales variaciones en función de diversos factores tales como la dieta o el estrés. Todo ello pone de manifiesto la falta de marcadores bioquímicos de calidad para el seguimiento de la DG.

No obstante, hay que tener en cuenta que del 70-85% de gestantes diagnosticadas de DG pueden ser controladas únicamente mediante cambios del estilo de vida, por lo que una monitorización exhaustiva podría no ser tan necesaria⁸⁹. En aquellas gestantes en las que la dieta y el ejercicio no logra disminuir la concentración de glucosa sérica a los valores terapéuticos, el tratamiento de elección es la insulina intravenosa al no atravesar ésta la barrera placentaria; mientras que la metformina y las sulfonilureas (glyburida) no se recomiendan como primera línea de tratamiento⁸⁸. Aunque la glyburida atraviesa la barrera placentaria en cantidades poco significativas, se cree que estimula la expresión del GLUT1 en la placenta provocando el sobrecrecimiento fetal⁹⁰. Esto explicaría el incremento del peso y de los casos de hipoglucemia neonatal en comparación con los observados en gestantes tratadas con la insulina⁹¹. Por el contrario, aunque otras sulfonilureas y la metformina la atraviesa en una alta proporción⁷⁵, no existen evidencias de efectos fetales adversos al tratamiento de las gestantes con metformina, presentando un menor riesgo de hipoglucemia neonatal y menor ganancia de peso materno en comparación con la insulina⁹¹. No obstante, todavía no existen estudios que valoren las posibles consecuencias de ambos tratamientos a largo plazo en el recién nacido⁸⁸.

2. Marcadores bioquímicos en la predicción y seguimiento de la DG

2.1-Marcadores bioquímicos: Definición

Con el fin de armonizar lo que entendemos por marcador bioquímico o biomarcador la Food and Drug Administration (FDA) y el National Institutes of Health (NIH) estadounidenses, mediante un grupo de trabajo conjunto, propuso un conjunto de definiciones comunes y las publicó a través de un documento continuamente actualizado conocido como BEST (Biomarkers, EndpointS and others Tools)⁹².

En este documento define a los marcadores bioquímicos como características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, entre otras, que se miden como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas a una exposición o intervención terapéutica. Además, según su aplicación distingue entre cinco tipos de marcadores bioquímicos: diagnósticos, predictivos, pronósticos, de seguimiento y de respuesta a tratamiento.

2.2- Marcadores bioquímicos en la DG

Aunque la mayoría de los estudios actuales ponen de manifiesto que una detección temprana de la DG permitiría una mayor ventana para su tratamiento, minimizando así el riesgo de complicaciones asociadas⁶⁸, la práctica clínica actual solo contempla adelantar el cribado de DG al primer trimestre en aquellas gestantes que presenten factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En el año 2014 se publicaron los resultados de un estudio en el que se comparaba el cribado selectivo de DG frente al cribado universal, y en el que se concluyó, que, del total de embarazadas diagnosticadas de DG en este estudio, sólo el 83% presentaban algún factor de riesgo y por tanto un 17% de las embarazadas con DG nunca podrían ser diagnosticadas hasta el segundo trimestre. Además, las embarazadas diagnosticadas de DG sin factores de riesgo representaron un 2,4% del total de gestantes⁹³.

Esto pone de manifiesto que el abordaje diagnóstico basado en factores de riesgo presenta el gran inconveniente de su bajo valor predictivo tanto positivo como negativo, quedando por tanto muchas gestantes sin los beneficios de un diagnóstico precoz. Esto, junto a que la realización de una curva de glucemia precisa condiciones de ayuno, múltiples extracciones de sangre y suele ocasionar náuseas y vómito, ha llevado a la búsqueda de nuevos biomarcadores bioquímicos que presenten la suficiente Se y Sp para el cribado temprano de la enfermedad, disminuyendo así el riesgo de las complicaciones asociadas. Esta búsqueda marcadores bioquímicos no

se ha centrado únicamente en marcadores glucémicos, si no que, teniendo en cuenta la fisiopatología de la DG, se ha ampliado a marcadores tanto de resistencia a la insulina como de inflamación.

2.2.1- Marcadores glucémicos

Los biomarcadores glucémicos recomendados por la ADA para el diagnóstico y seguimiento de la DG son la concentración de glucosa sérica y la HbA1c. Junto con estos, se han propuesto otros marcadores glucémicos alternativos como son la fructosamina, la albúmina glicosilada (AG) o el 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG).

Glucosa sérica en ayunas

Durante el embarazo la glucosa representa el principal aporte energético para el feto en desarrollo, el cual se realiza mayoritariamente mediante difusión facilitada independiente de insulina a través de transportadores GLUT1 (Figura 4) de la placenta⁹⁴. Para facilitar esta difusión pasiva las gestantes desarrollan una resistencia a la insulina que eleva la glucosa postprandial y, por tanto, reduce la concentración media de la glucosa en ayunas³⁰.

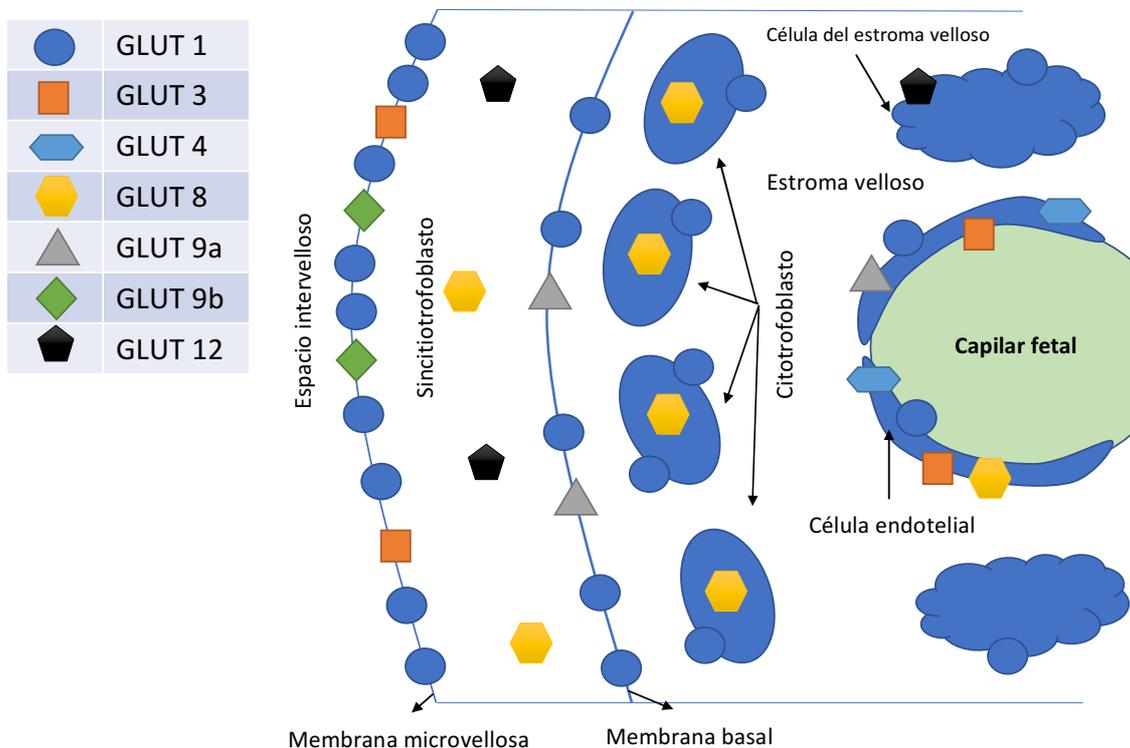


Figura 4. Distribución de los transportadores de glucosa en la placenta durante el 3º trimestre. Adaptado de Illsley NP et al.⁹⁴

De este modo, y a partir de entre la semana 6 y 10, la glucosa en ayunas de las gestantes disminuye ligeramente (aproximadamente 2 mg/dL) comparada con la de la

población general⁹⁵. Esto hace necesario fijar un rango de referencia diferente a la de la población no gestante para no infradiagnosticar la enfermedad y por este motivo la IADPSG recomienda que una glucosa sérica en ayunas ≥ 92 mg/dL, sea clasificada como DG⁸³.

En el año 2014 se publicaron los resultados de un amplio estudio prospectivo, compuesto por 486 gestantes, en el que se analizó la capacidad diagnóstica de la glucosa en ayunas como biomarcador precoz de DG, obteniéndose una Se diagnóstica de tan sólo el 47% y una Sp de 77%, lo que se traduce en un área bajo la curva de 0,623⁹⁶. Estos resultados son similares a los publicados con anterioridad por Riskin-Mashiah et al.⁹⁷ en una cohorte de 4876 gestantes (135 con DG), donde además se observó que una concentración alta de glucosa, aún dentro del rango de normalidad, era un factor de riesgo independiente de DG, presentando un rendimiento diagnóstico similar al del IMC.

Glucosa (Post sobrecarga)

Como se ha mencionado en el apartado anterior, la glucosa postprandial de las gestantes es mayor a la de la población general. Estos niveles elevados de glicemia se desarrollan entre el primer y el tercer trimestre de gestación, siendo el incremento medio de la concentración de glucosa entre 27-43 mg/dL⁹⁸. Por tanto, una glucosa postprandial alta en una gestante podría no ser patológica y ser debida únicamente a su estado fisiológico.

No existen estudios actuales que valoren la sobrecarga de glucosa como prueba de cribado durante el primer trimestre de gestación. El estudio en el que se sustenta su recomendación como prueba de cribado precoz se realizó en 1991 en población con factores de riesgo, obteniéndose una Se de entre 70-91% y una Sp de entre el 88-91%, dependiendo del punto de corte empleado⁹⁹. Por otra parte, hasta la fecha no se han publicado estudios que evalúen su utilidad en gestantes de bajo riesgo, probablemente debido a que someter a gestantes con baja probabilidad de desarrollar DG a una prueba, incómoda, podría considerarse poco ético.

HbA1c

La HbA1c se forma mediante la unión de glucosa con el residuo N-terminal del aminoácido valina perteneciente a la cadena beta de la hemoglobina. La unión producida, mediante la formación de una base de shift, es inicialmente reversible. Esta unión con el tiempo se convierte en irreversible al formarse un enlace covalente (cetoamina) mediante un reordenamiento de Amadori (Figura 5)¹⁰⁰.

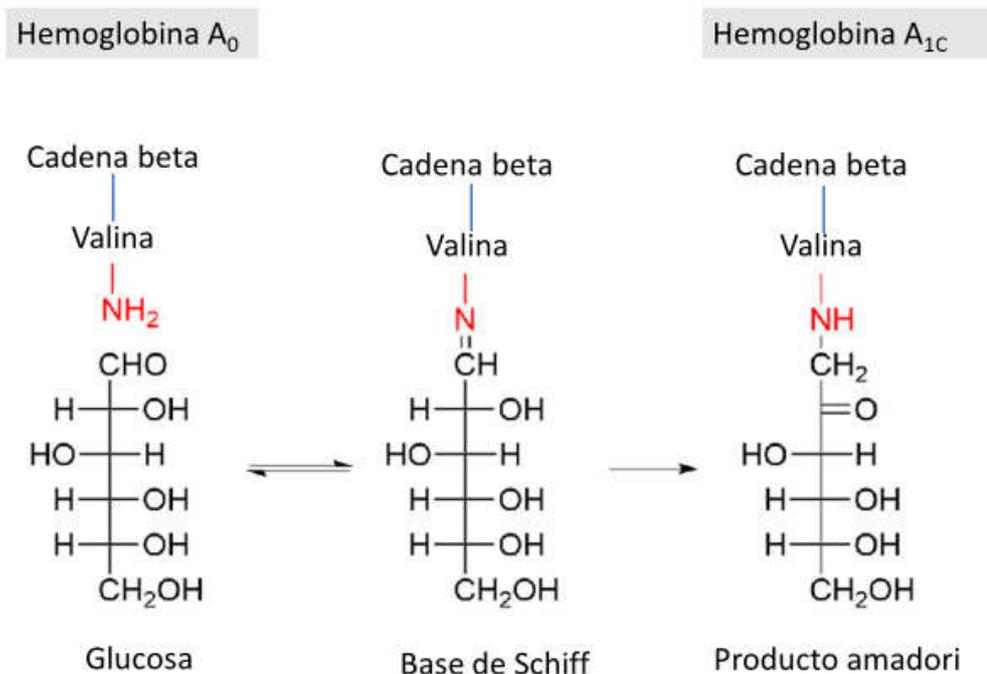


Figura 5. Reacción de formación de la hemoglobina glicosilada. Adaptado de Hörber et al.¹⁰⁰

La HbA1c es actualmente la prueba recomendada por las principales sociedades científicas y más ampliamente utilizada para el control diabético. Al ser la vida media de los glóbulos rojos de aproximadamente 120 días, la HbA1c refleja la glucemia media durante ese periodo. No obstante, es necesario tener en cuenta que la glucemia media del último mes representa el 50% del valor de la HbA1c, el 25% entre 1 y 2 meses y el 25% restante entre los 2 y los 4 meses¹⁰¹.

En una gestación normal, a partir de entre la semana 10 y 20 se produce una disminución del porcentaje de glicosilación debido a un incremento en el recambio eritrocitario, alcanzando un mínimo durante el segundo trimestre¹⁰². Sin embargo, durante el tercer trimestre, debido a la deficiencia fisiológica de hierro, se produce un aumento en los porcentajes de glicosilación de la HbA1c¹⁰³. Esta disminución y posterior incremento complica su interpretación tanto como prueba diagnóstica como de seguimiento de gestantes con DG. Además, y debido a que refleja la glucemia de los 2-3 meses anteriores, no tiene la suficiente Se para un estricto control glucémico durante la gestación.

A pesar de estos inconvenientes, varios estudios han evaluado la utilidad de la HbA1c como biomarcador glucémico durante el embarazo. En un estudio observacional en el que incluyeron a 5701 embarazadas, Osmondson et al.¹⁰⁴ concluyeron que las

gestantes con HbA1c en rango de prediabetes (5,7-6,4%), durante el primer trimestre de gestación, tenían mayor riesgo de desarrollar DG. En 2018, Renz et al.¹⁰⁵, mediante una revisión sistemática y metaanálisis en el que se incluyeron 8 estudios realizados durante segundo-tercer trimestre de gestación, evaluaron la efectividad diagnóstica de la HbA1c mediante el uso de diferentes puntos de corte (Tabla 5).

Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la HbA1c obtenidos por Renz et al.¹⁰⁵

| Punto de corte HbA1c % | Sensibilidad % (IC95%) | Especificidad % (IC95%) |
|-----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 5,4 | 50,3 (25–76) | 83,7 (67–93) |
| 5,7 | 24,7 (10–48) | 95,5 (86–99) |
| 5,8 | 10,7 (6–19) | 98,7 (96–99) |
| 6 | 12,9 (5-27) | 98,7 (98–99) |

HbA1c, Hemoglobina glicosilada; IC, Intervalo de confianza.

Aunque a la vista de los resultados todos los puntos de corte evaluados presentaban una adecuada Sp, la Se alcanzada era muy baja. Estos autores concluyen que, debido al elevado valor predictivo positivo de la HbA1c, ésta podría ser empleada como un marcador de inclusión: un resultado positivo apoyaría el diagnóstico de DG, mientras que un resultado negativo no permitiría excluirlo.

Fructosamina

La fructosamina es el término por el que se conoce a la unión de un azúcar (principalmente glucosa) a las proteínas sanguíneas. Esta unión se produce mediante una reacción no enzimática irreversible conocida como glicosilación. La reacción es similar a la de la formación de la HbA1c solo que en este caso es el aminoácido lisina, y no la valina, el que aporta el residuo N-terminal (Figura 6).

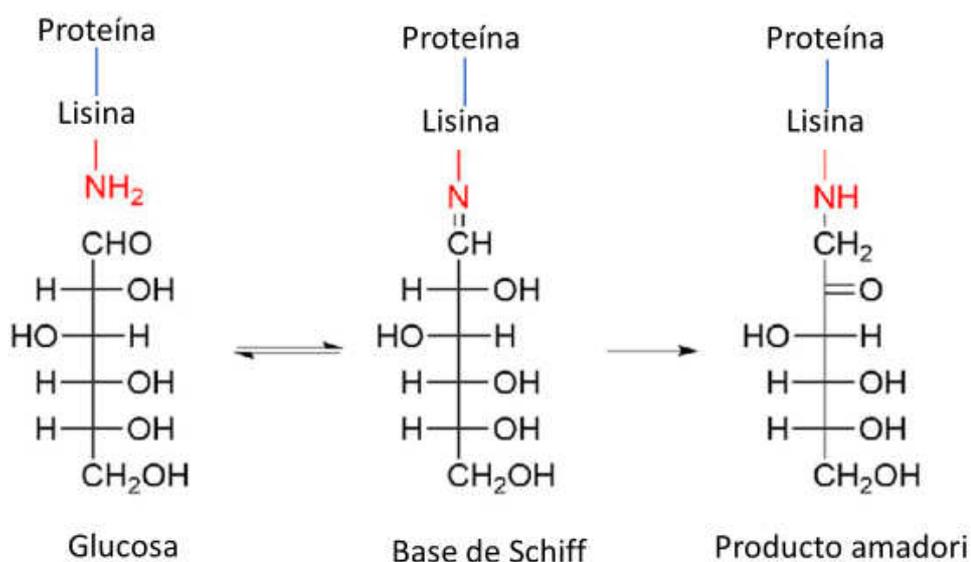


Figura 6. Reacción de formación de las proteínas glicosiladas (fructosamina). Adaptado de Hörber et al.¹⁰⁰

El término fructosamina incluye todas las proteínas glicosiladas, siendo la albúmina su componente principal al ser la proteína más abundante (55-60% de total de proteínas séricas y aproximadamente el 80% del total de proteínas glicosiladas). La fructosamina, al igual que la HbA1c, refleja la concentración media de glucosa, pero en este caso durante un periodo de tiempo menor (dos o tres semanas), por lo que es más sensible a cambios recientes en el control glucémico¹⁰⁶. Enfermedades que afecten a la vida media de las proteínas alteraran los niveles de fructosamina, siendo en estos casos una medida poco fiable de la concentración media de glucosa. De este modo, estados patológicos que aumenten el catabolismo proteico como el síndrome nefrótico o el hipertiroidismo disminuyen su concentración, mientras que situaciones en las que metabolismo proteico se ve disminuido, como la hepatopatía grave o el hipotiroidismo, la aumentan¹⁰⁷.

La fructosamina se mide mediante un ensayo espectrofotométrico automatizable en la mayoría de los autoanalizadores actuales usados por los laboratorios clínicos. A pesar de esta ventaja, este método presenta una serie de inconvenientes como su mala estandarización o el hecho de que se ve afectado por la temperatura ambiente. Además, la presencia de sustancias reductoras en la muestra como la bilirrubina también afectan a su medida¹⁰⁸.

El uso de la fructosamina se contempla en las situaciones en las que la HbA1c no es un buen reflejo de la glucemia media debido a que se encuentre alterado el tiempo de vida media de los glóbulos rojos. La gestación, junto a patologías como la anemia

hemolítica, la ferropénica o la enfermedad renal crónica terminal, son ejemplos en los que el seguimiento del estado glucémico mediante la HbA1c no es fiable.

Existen pocos estudios actuales que contemplen a la fructosamina como un biomarcador en el diagnóstico de la DG. La mayoría de ellos datan de la década de los 80 y 90. El primer estudio que asoció la fructosamina con la DG informó de una gran Se (85%) en la detección de la DG durante el segundo trimestre de gestación¹⁰⁹, aunque estos resultados fueron refutados en los subsiguientes estudios^{110,111}. La viabilidad como biomarcador diagnóstico de la DG quedó finalmente descartada por el pobre rendimiento diagnóstico informado por Gingras et al.¹¹² (Tabla 6), en el que, mediante una revisión sistemática y metaanálisis, estudiaron su efectividad diagnóstica en el segundo trimestre de gestación mediante el uso de diferentes puntos de corte.

Tabla 6. Rendimiento diagnóstico de la fructosamina extraído de Gingras et al.¹¹²

| Punto de corte ($\mu\text{mol/L}$) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|
| ≥ 222 | 54,8 | 48,6 |
| ≥ 256 | 26 | 74,9 |
| ≥ 312 | 6,9 | 95,1 |

Albúmina Glicosilada

La albúmina es una proteína de síntesis hepática con un tiempo de vida media de aproximadamente 20 días. Es la proteína más abundante del plasma, representando un 60-70% de las proteínas totales.

Al igual que la fructosamina, la formación de la albúmina glicosilada se debe a una reacción no enzimática de glicosilación. Su tasa de glicación es entre 8 y 9 veces más alta que la de la HbA1c¹¹³, radicando esta diferencia en que la albúmina se encuentra circulando en el plasma mientras que la hemoglobina es una proteína intracelular¹¹⁴. Esto provoca porcentajes de glicación unas 3 veces superiores a la HbA1c, a pesar de tener una vida media bastante más reducida, lo que le proporciona una mayor Se para detectar cambios en la concentración de glucosa¹¹⁵.

Aunque desde hace años se dispone de métodos analíticos para determinar la concentración de la albúmina glicosilada tanto cromatográficos (cromatografía de afinidad con boronato, de intercambio iónico, líquida de alta resolución) como inmunoensayos (radioinmunoensayo y ensayos de inmunoabsorción ligado a

enzimas), su determinación no se ha implantado en la práctica clínica, entre otros motivos, por tratarse de métodos complejos que requieren personal especializado y una instrumentación que no está disponible en la mayoría de los laboratorios de rutina¹¹⁶.

En los últimos años, el desarrollo y comercialización de un nuevo ensayo enzimático automatizable, ha facilitado la implementación de la técnica en los laboratorios clínicos. A diferencia del método usado para la cuantificación de la fructosamina, el ensayo enzimático para la medición de la GA es más preciso y está mejor estandarizado, además de no estar influenciado por la presencia de sustancias reductoras¹¹⁷. Este ensayo, además de medir la albúmina glicosilada, también permite cuantificar simultáneamente la concentración sérica de albúmina total, de forma que el resultado se puede expresar como porcentaje, corrigiendo de esta manera la variabilidad intraindividual que presenta la albúmina. Esta corrección proporciona una ventaja sobre la fructosamina debido a que no se ve afectado por condiciones fisiológicas y patológicas que provocan hipoproteinemia, pero que no alteran la vida media de la albúmina, como el embarazo o la desnutrición¹⁰⁸. Otra ventaja que presenta sobre la medida de fructosamina es que esta última, al incluir en su determinación la concentración de las inmunoglobulinas glicosiladas, se ve afectada por múltiples patologías que pueden alterar su concentración¹¹⁸.

La albúmina glicosilada es relativamente desconocida en nuestro continente, estando su uso extendido en el continente asiático. Un estudio realizado en 2014 por la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo concluyó que las gestantes con valores altos de albúmina glicosilada, superiores a 15,8%, al final del embarazo presentaban un mayor riesgo de complicaciones neonatales como hipoglucemia neonatal o trastornos respiratorios. Estos autores también observaron que los recién nacidos de madres con concentraciones de albúmina glicosilada superiores a este punto de corte, presentaban un mayor tamaño para la edad gestacional al momento del parto¹¹⁹. Debido a este estudio, y con el fin de prevenir complicaciones materno-fetales, la Sociedad Japonesa de Diabetes y Embarazo recomienda su utilización como control glucémico durante la gestación¹²⁰.

En 2018 se publicaron los resultados de un amplio estudio diseñado por Zhu et al.¹²¹ en el que se reclutaron a un total de 698 gestantes (232 DG) con el fin de evaluar la capacidad diagnóstica de la albúmina glicosilada junto a otros biomarcadores glucémicos, como la HbA1c y la glucosa en ayunas, mediante curvas ROC en diferentes semanas de gestación. Como se puede ver en la tabla 7, estos autores

observaron que, a diferencia de lo publicado con anterioridad, los tres biomarcadores presentaban un discreto rendimiento diagnóstico.

Tabla 7. Rendimiento diagnóstico de la albúmina glicosilada obtenido por Zhu et al.¹²¹

| Semana de gestación | Área bajo la curva (IC 95%) | | |
|---------------------|-----------------------------|----------------------|------------------|
| | Glucosa en ayunas | Albúmina glicosilada | HbA1c |
| <24 | 0,57 (0,35–0,77) | 0,56 (0,34–0,77) | 0,51 (0,30–0,72) |
| 24-28 | 0,73 (0,68–0,77) | 0,54 (0,49–0,59) | 0,61 (0,56–0,65) |
| 28-32 | 0,64 (0,57–0,70) | 0,59 (0,52–0,65) | 0,69 (0,62–0,74) |
| >32 | 0,68 (0,47–0,85) | 0,78 (0,57–0,91) | 0,67 (0,45–0,84) |

IC, Intervalo de confianza; HbA1c, hemoglobina glicosilada

1,5-Anhidroglucitol (1,5-AG)

El 1,5-AG es un poliol que presenta una estructura igual que la de la glucosa en donde el grupo aldehído ha sido reducido a alcohol (Figura 7).

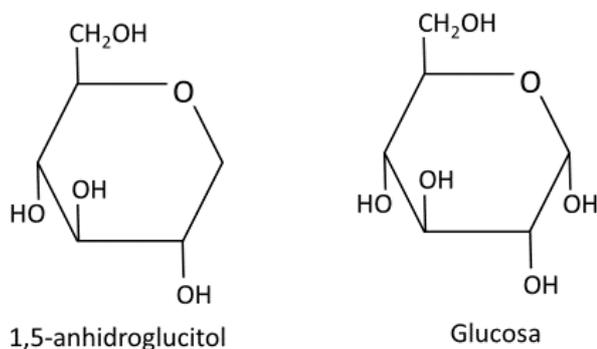


Figura 7. Estructura cíclica de la glucosa y del 1,5-anhidroglucitol.

El 1,5-AG se obtiene principalmente de la dieta de alimentos como la soja, arroz o pan¹²². Cuando la concentración de glucosa plasmática se encuentra dentro de rangos normales, el 1,5-AG se filtra en el riñón y se reabsorbe prácticamente en su totalidad sin metabolizar. Esto, junto a que su concentración plasmática es muy superior a la aportada por la dieta, hace que su valor, en condiciones normoglucémicas,

permanezca inalterado¹²³. Cuando los niveles de glucosa superan el límite del umbral de absorción renal, aproximadamente 180 mg/dL, se producen pérdidas urinarias y por tanto la concentración plasmática del 1,5-anhidroglucitol se reduce¹²⁴, siendo esta reducción proporcional a la duración y la magnitud de la glucosuria. El 1,5-AG, refleja, por tanto, de forma sensible y rápida cambios en la glucosa sérica, por lo que se le considera un biomarcador glucémico a corto plazo.

Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (estadio 4, 5 y dializados) presentan una reabsorción del 1,5-AG disminuida y, en consecuencia, concentraciones séricas bajas del biomarcador¹²⁵. Por otro lado, se desconoce cómo afecta la dieta a su concentración plasmática, lo que dificulta su interpretación clínica¹²⁶. Los resultados derivados de un estudio publicado en 2000, sugieren que la ingesta de alimentos ricos en este poliol aumentaría su concentración sérica¹²⁷.

Durante el embarazo se produce una disminución del umbral de filtración renal, pudiendo aparecer glucosuria a pesar de no haber alteraciones en el metabolismo de la glucosa¹²⁸. Por este motivo las gestantes tanto con DG como normoglucémicas presentan concentraciones disminuidas de 1,5-AG, por lo que no podría considerarse un buen biomarcador de la glucemia media¹²⁹. No obstante, un reciente estudio concluye que este biomarcador presenta un rendimiento aceptable en gestantes (Se de 67.6% y Sp de 65.3%.) si se emplea un punto de corte de 13,21 µg/mL¹³⁰.

2.2.2 Biomarcadores inflamatorios

Dentro de los biomarcadores inflamatorios más comúnmente evaluados para el diagnóstico de DG se encuentran citoquinas, como TNF- α o la IL-6, la proteína C reactiva (PCR), y adipocinas, como la leptina y la adiponectina.

Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es una proteína de síntesis hepática, cuya secreción es estimulada por la IL-6 en respuesta a procesos agudos tanto infecciosos como inflamatorios, así como tras un traumatismo o una intervención quirúrgica. Aunque no se ha aclarado completamente su función, se cree que la PCR forma parte de la inmunidad innata del organismo al ser reconocida, tras su unión con algunas proteínas de microorganismos invasores o de células dañadas, por el C1q y activar de esta manera la vía clásica del complemento¹³¹.

La PCR es el biomarcador bioquímico de inflamación más utilizado actualmente en la práctica clínica. En los últimos años se han introducido nuevos ensayos que poseen un límite de detección inferior, etiquetados con el sobrenombre de ultrasensibles

(proteína C reactiva ultrasensible, PCRhs). Se ha descrito que las gestantes que desarrollan DG sufren un aumento de la inflamación de bajo grado característica del embarazo⁵⁵. El empleo de un método de mayor sensibilidad para la determinación de la concentración de PCR podría permitir discernir entre ambos estados de mínima de inflamación.

La utilidad de la PCR en el diagnóstico de la DG no está claramente dilucidada. Mientras algunos estudios concluyen que durante el primer trimestre de gestación las embarazadas que desarrollan DG presentan concentraciones de PCRhs significativamente mayores que las normoglucémicas^{132,133}, otros autores señalan que estas diferencias se reducen o desaparecen cuando los valores de PCRhs se ajusta mediante el IMC de la gestante^{134,135}.

Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es una citoquina producida mayoritariamente por los macrófagos y monocitos. Tiene una acción proinflamatoria, tanto por sí mismo, como por la activación de otras citoquinas, como la interleucina 1 y 6. Su acción se produce tanto a nivel celular, favoreciendo la movilización a la zona afectada de linfocitos y neutrófilos, como tisular, favoreciendo su regeneración.

Xu et al.¹³⁶, mediante una revisión sistemática y metaanálisis en el que incluyeron 27 artículos, evaluaron la relación entre las concentraciones de TNF- α , adiponectina y leptina durante el segundo-tercer trimestre de gestación y el desarrollo de DG. Estos autores observaron que las gestantes que desarrollaron DG presentaban concentraciones significativamente más elevadas de TNF- α y leptina y más bajas de adiponectina. Es de destacar la presencia de una gran heterogeneidad entre las medias de las concentraciones comunicadas por los diferentes estudios para estas tres magnitudes, lo que podría atribuirse al empleo de reactivos de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) de diferentes proveedores.

Interleucina 6

La IL-6 es una citoquina sintetizada por macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está mediada por la IL-1 y se incrementa en respuesta al TNF- α . Es la principal estimuladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda, como la PCR y la ferritina¹³⁷, además de participar en la regulación de la termogénesis corporal, junto con IL-1, el TNF- α y el interferón gamma.

Se han encontrado asociaciones entre la concentración de IL-6 durante el embarazo y el porcentaje de grasa corporal, el IMC, la sensibilidad a la insulina y la concentración de glucosa¹³⁸. Hassiakos et al.¹³⁹, mediante un estudio caso-control desarrollado entre

las semanas 11 y 14 de gestación en el que se incluyeron 40 casos de DG y 94 controles, hallaron concentraciones significativamente elevadas de IL-6 en aquellas gestantes que desarrollaron DG. Esta significación se mantenía cuando se ajustan los resultados mediante el IMC. En cuanto a su rendimiento diagnóstico, estos autores obtuvieron una tasa de detección del 51,3% de los casos de DG, observándose un 25% de falsos positivos, lo que se tradujo en una discreta área bajo la curva de 0,673. En el año 2020 Amiriam et al.¹⁴⁰ publicaron una revisión sistemática de 24 artículos en el que analizaban la relación entre la concentración de IL-6 durante el primer (3 estudios), segundo (16 estudios) y tercer (3 estudios) trimestre de gestación y el desarrollo de DG. Estos autores observaron que en 16 de los 24 artículos la concentración de IL-6 era significativamente más alta en las gestantes con DG, aunque destacaron la gran heterogeneidad de los resultados publicados, lo que podría atribuirse a los diferentes métodos de análisis empleados (inmunoensayos multiplex, quimioluminiscentes y ELISA).

Adiponectina

La adiponectina es la proteína más abundante de las sintetizadas únicamente por los adipocitos. Entre las funciones biológicas conocidas de esta adipoquina se encuentra el aumento de la sensibilidad a la acción de la insulina y la activación tanto de la oxidación de los ácidos grasos como de la producción de glucosa hepática. La adiponectina posee además actividad antiinflamatoria y antiaterogénica¹⁴¹. La concentración de adiponectina se encuentra inversamente relacionada con la obesidad, los lípidos séricos, la hipertensión y la resistencia a la insulina¹⁴². Además, las concentraciones bajas de esta adipoquina se han relacionado con un riesgo aumentado de desarrollo de DM2¹⁴³.

Durante el embarazo, la concentración de adiponectina disminuye progresivamente, estando probablemente asociada a la disminución de la sensibilidad a la insulina y, al igual que en la población general, su concentración está inversamente relacionada con el IMC⁵⁵. Se cree que el aumento del perfil proinflamatorio ocasionado por la DG provoca una disminución en la síntesis de la adiponectina, lo que contribuye a perpetuar el estado de inflamación crónico observado en estas pacientes¹⁴⁴. Además, se cree que la adiponectina podría contribuir al desarrollo de DM2 en las gestantes diagnosticadas de DG, ya que se ha observado que los niveles bajos de estas embarazadas persisten después del embarazo¹⁴⁵.

Iliodromiti et al.¹⁴⁶, mediante una revisión sistemática y un metaanálisis de 13 artículos realizados durante el primer trimestre de gestación, evaluaron el valor pronóstico de la

concentración de adiponectina en el diagnóstico de DG, obteniendo un aceptable rendimiento diagnóstico: Se (64,7%), Sp (77,8%) y área bajo la curva de 0,78.

Leptina

La leptina es una hormona producida mayoritariamente por los adipocitos, aunque a diferencia de la adiponectina, también presenta una síntesis residual en la placenta y los ovarios. Entre sus funciones biológicas se encuentran la regulación de la ingesta de alimentos, el equilibrio energético a través del hipotálamo, la inhibición de la secreción de insulina por las células β pancreáticas y la estimulación del transporte de glucosa.

La concentración de leptina en sangre depende de la reserva lipídica de cada individuo, observándose niveles incrementados con la obesidad, o con la hiperinsulinemia¹⁴⁷. Durante el embarazo se produce un aumento progresivo de la concentración de leptina a expensas probablemente de un aumento en la producción placentaria¹⁴⁸.

Las gestantes que desarrollan DG tienen concentraciones más elevadas de esta adipoquina que las normoglucémicas¹⁴⁹. Al estimular la producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6, un incremento en los niveles de leptina podría contribuir en el desarrollo de la DG al fomentar el estado crónico de inflamación¹⁴⁴.

Bao et al.¹⁵⁰, mediante una revisión sistemática y metaanálisis publicada en 2015 en la que incluyeron 25 artículos de estudios prospectivos realizados durante el primer trimestre de gestación, evaluaron la capacidad discriminante de los siguientes parámetros: adiponectina, leptina, visfatina, proteína de unión al retinol 4 (RBP-4), resistina, TNF- α , IL-6 y vaspina. Estos autores observaron que en el primer trimestre las gestantes que desarrollan DG presentan concentraciones significativamente mayores de leptina y menores de adiponectina. Para el resto de los biomarcadores estudiados no se observaron diferencias significativas debido, entre otras causas, al bajo número de estudios disponibles y a la gran variabilidad de los resultados publicados.

2.2.3 Biomarcadores de resistencia a la insulina

Globulina transportadora de hormonas sexuales

La globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glicoproteína cuya función es el transporte plasmático de los esteroides sexuales, a los cuales se une con una elevada afinidad. Esto le confiere la capacidad de regular pasivamente sus

concentraciones plasmáticas libres, que son aquellas con actividad biológica. Los estrógenos, el hipertiroidismo y la cirrosis hepática aumentan su concentración mientras que la obesidad, los andrógenos, el hipotiroidismo o los glucocorticoides la disminuyen.

La SHBG es considerada un biomarcador de resistencia insulínica ya que tanto la insulina como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), inhiben su secreción¹⁵¹. A este respecto, concentraciones bajas de SHBG se han asociado con un riesgo aumentado de DM2¹⁵².

En gestantes, la presencia de valores bajos de SHBG en el primer trimestre de gestación se ha relacionado con un incremento del riesgo de DG en el tercer trimestre¹⁵³. Además, de acuerdo a los resultados publicados por Kopp et al.¹⁵⁴, entre las pacientes con DG la concentración de SHBG parece ser menor en aquellas gestantes que no responden a las medidas dietéticas y precisan tratamiento con insulina, permitiendo de esta forma identificar a gestantes de alto riesgo.

En 2014 se publicaron los resultados de un estudio observacional en que se incluyeron un total de 269 gestantes (27 con DG), diseñado para evaluar el rendimiento diagnóstico de diferentes biomarcadores en el diagnóstico temprano de la DG, entre los que se incluyeron SHBG, PCRhs, ácido úrico, albúmina y creatinina¹³². Estos autores observaron que únicamente SHBG y PCRhs permitían diferenciar entre gestantes con DG y normoglucémicas, siendo la concentración de SHBG significativamente menor y la de PCRhs mayor en aquellas con DG.

En lo referente al rendimiento diagnóstico, mediante el establecimiento de un punto de corte óptimo de 2,55 mg/L para la PCRhs y de 211,5 nmol/L para la SHBG, obtuvieron una buena Se para la detección precoz de DG (89% PCRhs, 85% SHBG), aunque con una pobre Sp (55% PCRhs, 37% SHBG). No obstante, al combinar ambos biomarcadores mediante el empleo de los anteriores puntos de corte, el rendimiento diagnóstico mejoraba notablemente, con Se y Sp entorno al 75%¹³².

Prolactina

La PRL es una hormona hipofisaria cuya principal función es la de iniciar y mantener la lactancia, además de intervenir en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos. La secreción de PRL se inhibe por la dopamina, mientras que el polipéptido vasoactivo intestinal y la hormona liberadora del tiotropina favorecen su secreción. Situaciones como el estrés o el sueño pueden elevar las concentraciones de esta hormona siendo durante el embarazo y la lactancia cuando se alcanza su mayor concentración¹⁵⁵.

Se cree que el incremento en la concentración de la PRL durante la gestación junto con el lactógeno placentario humano provoca el aumento del número de células β necesario para adaptarse a la mayor demanda de insulina durante el embarazo¹⁵⁶. Ekinci et al.¹⁵⁷ en un estudio reciente, encontraron asociación entre concentraciones elevadas de PRL y el desarrollo de intolerancia a la glucosa de las gestantes durante el tercer trimestre de gestación. Li et al.¹⁵⁸ mediante un estudio de caso-control publicado en 2020, en el que se incluyeron a 107 gestantes con DG y 214 controles, valoró la asociación entre PRL, progesterona y la DG en diferentes etapas de las gestación (semanas 10-14, 15-26, 23-31 y 33-39), hallando niveles significativamente más altos de PRL en las gestantes que desarrollaron DG entre la semana 10 y 14, así como que esta diferencia se iba atenuando según avanzaba la gestación. Además, la concentración de la PRL se asoció significativamente con la concentración de insulina y péptido C.

Insulina

La insulina es una hormona sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans pancreáticos que, junto al glucagón, es la base de la homeostasis de la glucosa. Esta hormona es fundamentalmente anabólica, favoreciendo la absorción de glucosa por las células, así como la síntesis de glucógeno, proteínas y ácidos grasos. Además, disminuye los procesos catabólicos como la glucogenólisis, la lipólisis, la proteólisis y la gluconeogénesis hepática.

Una vez instaurada la resistencia a la insulina y antes de desarrollar la hiperglicemia propia de la DM2, las células β producen un exceso de insulina para compensar la resistencia¹⁵⁹. Por ello, diversos autores han evaluado la capacidad de la insulina sérica como predictor temprano del desarrollo de DG, obteniéndose resultados contradictorios. Bitó et al.¹⁶⁰, mediante un estudio en el que se incluyeron 71 gestantes con factores de riesgo para el desarrollo de DG, evaluó el rendimiento predictivo de la insulina para la detección de la enfermedad en el segundo trimestre. Las gestantes incluidas en el estudio fueron sometidas a una curva de glucemia de 75 g antes de la semana 16, cuantificándose la concentración de insulina en ayunas y a las 2h postsobrecarga. Estos autores concluyeron que la insulina sérica tenía una buena Se (69.2%) y una gran Sp (96.4%) cuando se empleaba su concentración en ayunas, pero que esta capacidad predictiva mejoraba de forma importante cuando se empleaba la concentración a las 2h tras sobrecarga (Se 92,3%, Sp 85,7%). Por el contrario, Yachi et al.¹⁶¹, en un estudio en el que se incluyeron 509 gestantes, encontraron que después de ajustar los resultados de insulina sérica, medidos antes de la semana 13 de gestación, mediante el IMC, no se observaban diferencias significativas entre

gestantes con y sin DG. Resultados similares fueron publicados por Smirnakis et al.¹³³, en un estudio caso-control realizado entre el final de primer y el inicio del segundo trimestre de gestación.

2.2.4-Otros biomarcadores

Enzimas hepáticas

El hígado, además de ser el principal órgano encargado de la detoxificación de sustancias endógenas y exógenas, desempeña múltiples funciones biológicas entre las que destaca un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa ya que:

- Almacena glucosa en forma de glucógeno, lo que permite regular su concentración postprandial.
- Produce glucosa (gluconeogénesis) a partir de lactato y aminoácidos, lo que permite suministrar glucosa a órganos clave que la necesitan para su funcionamiento, como el cerebro, durante el ayuno.
- Degrada la insulina producida en el páncreas para su posterior eliminación.

Los marcadores bioquímicos más empleados para la valoración de la función hepática son aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (ALP) y la γ -glutamil transferasa (GGT).

Durante un embarazo normal, se produce un aumento de la concentración de las enzimas hepáticas, probablemente debido al estado de resistencia a la insulina fisiológico instaurado durante la gestación¹⁶². Un estudio de caso-control anidado que contó con 256 gestantes diagnosticadas de DG y el doble de gestantes libres de la enfermedad, valoró la concentración de ALT, AST y GGT medidas pregestación como posibles indicadores del desarrollo de DG, concluyendo que sólo en el caso de GGT una concentración elevada antes de la gestación implicaba un mayor riesgo de DG en una gestación futura. Estos autores relacionan el aumento en la concentración de GGT con un estado de resistencia a la insulina a nivel hepático, pudiendo ser esta la causa por la que estas gestantes son más propensas a desarrollar DG¹⁶³. Zhu et al.¹⁶⁴, en un estudio longitudinal de casos y controles anidado (117 con DG, 232 controles sin DG), analizaron la concentración de GGT y ALT en el primer y segundo trimestre de gestación, observando valores de GGT significativamente más altos en ambos trimestres en las gestantes que desarrollaron DG; mientras que para la ALT no se observaron diferencias.

Pocos estudios han valorado a la ALP como posible biomarcador diagnóstico de DG. No obstante, un estudio prospectivo publicado en 2019 concluyó que valores altos de este enzima durante el primer trimestre de gestación, incluso en el límite superior del rango de normalidad, se relacionaban con el riesgo de desarrollar la enfermedad¹⁶⁵.

Metabolismo lipídico

Al comienzo del embarazo se producen alteraciones en el metabolismo lipídico que fomentan la acumulación de reservas grasas. La hiperfagia, junto con el aumento de estrógenos, progesterona e insulina, favorecerían el aumento de los depósitos grasos y la inhibición de la lipólisis. Durante esta etapa se produce un aumento en la actividad de la lipasa que se traduce en una mayor hidrólisis de los triglicéridos de las lipoproteínas, lo que ocasiona un aumento de los depósitos de ácidos grasos en el tejido adiposo. No obstante, al final del embarazo y coincidiendo con la etapa de mayor crecimiento fetal, el metabolismo lipídico cambia hacia un estado catabólico, con el fin de fomentar su uso como fuente de energía materna y de este modo preservar la glucosa y los aminoácidos para el feto¹⁶⁶.

Los cambios en el metabolismo lipídico producidos durante la gestación alteran las concentraciones séricas de triglicéridos, ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos¹⁶⁷. Estas alteraciones implican un descenso inicial de su concentración, debido al estado anabólico instaurado al comienzo del embarazo, junto con un aumento constante desde la octava semana de gestación hasta el final del embarazo. Las gestantes que desarrollan DG presentan un estado de dislipemia compatible con el aumento a la resistencia a la insulina¹⁶⁶.

Ryckman et al.¹⁶⁸, mediante un metaanálisis publicado en 2015 en el que se incluyeron 60 artículos, evaluaron la existencia de diferencias en el perfil lipídico de gestantes con DG y normoglucémicas, analizándose los resultados publicados para colesterol total, triglicéridos, LDL y lipoproteínas de alta densidad (HDL) . Estos autores concluyeron que las gestantes con DG presentaban concentraciones de triglicéridos significativamente más altas que las normoglucémicas, mientras que la concentración de HDL era significativamente menor. Estas diferencias se mantenían durante los tres trimestres de gestación en el caso de los triglicéridos, mientras para el HDL sólo se alcanzan durante el segundo y tercer trimestre. Para el colesterol total y el LDL no se hallaron diferencias entre gestantes con y sin DG.

Vitamina D

La función principal de la vitamina D es la regulación del metabolismo fosfo-cálcico. La vitamina D aumenta la absorción de calcio y fosfato a nivel intestinal y la resorción de calcio a nivel renal, contribuyendo de esta manera al mantenimiento de su homeostasis. Además, contribuye al mantenimiento de la función neuromuscular y del remodelado óseo. Niveles bajos de vitamina D han sido relacionados con el desarrollo de obesidad, resistencia a la insulina y DM2¹⁶⁹.

El estudio de los efectos que ejerce la vitamina D sobre el organismo ha sufrido un gran auge en las últimas décadas atribuyéndosele nuevas funciones fisiológicas, entre las que destaca su papel modulador del sistema inmunológico, la regulación de la proliferación y diferenciación celular o la participación en el metabolismo de la glucosa. Prueba de este gran auge por el estudio de las funciones de la vitamina D es la revisión sistemática realizada por Rizzo et al.¹⁷⁰ con el fin de discernir la relación de la concentración de esta vitamina y el desarrollo de DG. En esta revisión se recogen un total de 7 metaanálisis observacionales y 3 ensayos clínicos realizados. Como se puede observar en la Tabla 8, todos los estudios recopilados muestran que el déficit de vitamina D se asocia con un ligero riesgo aumentado de desarrollar DG.

Tabla 8. Metaanálisis de estudios observaciones relacionados con la deficiencia de la vitamina D y el desarrollo de DG. Datos extraídos de Rizzo et al¹⁷⁰

| Autores | Año | nº estudios incluidos | Riesgo aumentado (IC 95%) |
|-------------------|------------|------------------------------|----------------------------------|
| Poel et al. | 2012 | 7 | OR 1,61 (1,19-2,17) |
| Aghajafari et al. | 2013 | 31 | OR 1,49 (1,18-1,89) |
| Wei et al. | 2013 | 12 | OR 1,38 (1,12–1,70) |
| Zhang et al. | 2015 | 20 | OR 1,53 (1,33–1,75) |
| Lu et al. | 2016 | 20 | RR 1,45 (1,15-1,83) |
| Amraei et al. | 2018 | 26 | OR 1,18 (1,01–1,35) |
| Hu et al. | 2018 | 29 | OR 1,39 (1,20-1,60) |

OR, Odds Ratio; RR, Riesgo Relativo; IC, Intervalo de confianza.

Hipótesis de trabajo y objetivos

3. Hipótesis de trabajo

La intolerancia a la glucosa durante el embarazo se asocia con un gran número de complicaciones tanto maternas como perinatales, entre las que destacan la pre/eclampsia, la macrosomía o la hipoglucemia neonatal. Por este motivo, el diagnóstico de DG se considera un objetivo primordial del seguimiento protocolizado del embarazo.

En este contexto, un diagnóstico precoz de la enfermedad y un estricto control glucémico son imprescindibles para minimizar la morbilidad asociada.

Actualmente el cribado poblacional de la DG se realiza entre la semana 24 y 28 de gestación debido a su mayor efectividad diagnóstica; recomendándose la realización de un cribado selectivo en el primer trimestre únicamente en pacientes con alto riesgo de DG. Sin embargo, existen inconvenientes al uso de este protocolo de cribado selectivo:

- La efectividad diagnóstica del test de O'Sullivan en el primer trimestre es muy limitada en población de bajo riesgo, presentando un bajo valor predictivo tanto positivo como negativo. Esto desaconseja su uso como herramienta de cribado poblacional precoz.
- Gestantes no clasificadas como de alto riesgo de DG, nunca podrían ser diagnosticadas antes de la semana 24-28, perdiendo un amplio margen de tiempo en el que se podría haber intervenido para evitar o reducir en gran medida los efectos sobre la madre y el feto.

Los marcadores bioquímicos seleccionados para ser evaluados en el presente estudio, de acuerdo con sus características bioquímicas y su potencial rendimiento predictivo, fueron:

Biomarcadores Glucémicos: **Glucosa, HbA1C, LHbA1C, AG**

Biomarcadores inflamatorios: **PCRhs**

Biomarcadores de resistencia a la insulina: **SHBG, PRL**

Otros: Enzimas hepáticos (**ALT, AST, ALP y GGT**), metabolismo lipídico (**colesterol total y triglicéridos**)

4. Objetivo principal

Evaluar la utilidad de los marcadores bioquímicos seleccionados en la predicción de la intolerancia a la glucosa durante el embarazo, con el objetivo de encontrar un marcador, o una combinación de estos, con el suficiente rendimiento predictivo para poder ser empleado en el cribado de la enfermedad.

4.1 Objetivos secundarios

Cálculo de la prevalencia de la enfermedad en nuestra comunidad.

Estudiar la prevalencia, valores predictivos y el incremento del riesgo que conlleva cada uno de los factores de riesgo recogidos en el estudio para el desarrollo de la intolerancia a la glucosa.

Evaluar el rendimiento predictivo de la prueba utilizada actualmente como cribado de la enfermedad.

Evaluar el comportamiento de los marcadores bioquímicos estudiados en otras complicaciones obstétricas halladas en el estudio.

Obtención de valores de referencia (VR) gestacionales de los diferentes marcadores bioquímicos estudiados.

Material y Métodos

5. Diseño del estudio

5.1 Características del diseño

Se diseñó un estudio prospectivo de cohortes de gestantes pertenecientes al Área Sanitaria III de Asturias desarrollado entre junio de 2016 y abril de 2018, en el que se obtuvieron muestras de suero y sangre total en el primer y segundo trimestre de gestación de un total de 1132 gestantes.

Los criterios de exclusión del estudio fueron: diagnóstico de diabetes mellitus previo a la gestación, muestra obtenida fuera de la ventana de 10-12 semanas del primer trimestre y 24-28 semanas en las muestras de segundo trimestre o pérdida de seguimiento de la gestante en el periodo previo al parto. De este modo 37 gestantes fueron excluidas del estudio.

Según los resultados del cribado y de la prueba diagnóstica se dividió a las gestantes en cinco grupos:

- Gestantes con diagnóstico de DM preexistente.
- Gestantes con diagnóstico de DG.
- Gestantes con cribado positivo y curva diagnóstica negativa.
- Gestantes con cribado negativo.

Debido al elevado número de muestras y marcadores a analizar se decidió realizar los estudios analíticos en dos fases.

Fase 1

Se diseñó un estudio de caso-control utilizando el grupo diagnosticado de DG como casos y el grupo en el que se excluyó la presencia de la enfermedad como controles (cribado positivo y curva diagnóstica negativa). El grupo control se constituyó con 2 gestantes libres de la enfermedad por cada embarazada diagnosticada de DG. En esta primera fase se analizaron todos los marcadores bioquímicos a estudio con el fin de seleccionar los más prometedores para aplicar posteriormente en el estudio de cohortes.

Fase 2

En esta fase se amplió el estudio para abarcar a toda la cohorte de gestante mediante el análisis de los marcadores seleccionados en la primera fase.

5.2 Sujetos

El diseño y la ejecución del estudio fue claramente explicado a todos los participantes, obteniéndose su consentimiento informado.

Como se ha mencionado previamente, las gestantes se dividieron en 4 grupos:

- Gestantes con diagnóstico de DM preexistente. En este grupo se incluyeron 31 gestantes con un resultado positivo en la curva de glucemia realizada durante el primer trimestre.
- Gestantes con diagnóstico de DG. Lo formaron 111 gestantes a las que se les diagnosticó DG mediante la curva de glucemia en el segundo trimestre de gestación.
- Gestantes con cribado positivo y curva diagnóstica negativa. Compuesto por 222 gestantes en las que se les excluyó la presencia de la enfermedad al no hallarse ningún valor alterado en la curva diagnóstica realizada en el segundo trimestre.
- Gestantes con cribado negativo. El grupo más numeroso fue compuesto por 731 gestantes en las que, aunque no se excluyó la enfermedad, al no haberse realizado la prueba diagnóstica, poseen un riesgo muy bajo de presentarla al tener un resultado negativo en la prueba de cribado del segundo trimestre de gestación.

5.3 Muestras

Las muestras de sangre necesarias para la realización del estudio fueron obtenidas en dos etapas del embarazo: primer trimestre (semana 10-12) y segundo trimestre (semana 20-24). Estas dos ventanas temporales pertenecen al protocolo general de seguimiento del embarazo, por lo que el estudio no requirió visitas hospitalarias adicionales por parte de las gestantes.

Sin embargo, dado que la extracción sanguínea en el 2º trimestre se realiza protocolariamente tras una prueba de sobrecarga oral de glucosa como parte del cribado de la DG, en este caso las pacientes fueron sometidas a una extracción adicional previa al test de sobrecarga.

Para aquellas gestantes diagnosticadas de DM preexistente durante el primer trimestre de gestación (31 gestantes) no se dispone de la muestra correspondiente al segundo trimestre al no requerir éstas una segunda prueba de cribado.

6. Métodos analíticos

6.1 Consideraciones generales

Las muestras de sangre anticoagulada con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) utilizadas para la determinación de la HbA1C y LHbA1C se analizaron a su llegada al laboratorio, mientras que las muestras de suero, empleadas para la cuantificación del resto de marcadores, se centrifugaron, fueron alicuotadas y congeladas a -80°C . Previamente a su análisis, estas muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente y posteriormente agitadas 30 segundos mediante un vórtex para asegurar su homogeneidad.

Antes de la realización de cualquiera de los análisis, y con el objeto de comprobar el adecuado rendimiento de los métodos de medida, se procesaron dos niveles de control de calidad internos empleados de forma rutinaria en nuestro laboratorio. Así mismo, todos los métodos analíticos empleados fueron evaluados de forma regular mediante la participación en programas nacionales e internacionales de evaluación externa de la calidad.

6.2 Descripción metodológica de los ensayos

6.2.1 Métodos espectrofotométricos

Los métodos espectrofotométricos se basan en la medida de la radiación absorbida, emitida, transmitida o dispersada por un analito para su identificación o cuantificación. Dentro de estos métodos destaca, por su gran aplicación en el laboratorio clínico, la absorción molecular. Esta técnica, basada en la ley de Lambert-Beer, establece que la concentración de un determinado analito en una muestra es directamente proporcional a la absorción de radiación que provoca a una determinada longitud de onda.

6.2.1.1 Espectrofotometría de absorción molecular a punto final

En la espectrofotometría de absorción molecular a punto final la medida de la absorbancia se realiza cuando la reacción ha alcanzado la condición de equilibrio. En nuestro estudio, se empleó esta técnica para la determinación de la concentración de glucosa, AG, colesterol total y triglicéridos.

Instrumentación

La concentración sérica de glucosa y AG fue determinada en un autoanalizador Cobas 501 (Roche Diagnostics, Barcelona, España), mientras que la concentración de colestetol total y triglicéridos fue cuantificada en un autoanalizador Cobas 702 (Roche Diagnostics, Barcelona, España).

Descripción metodológica

Glucosa

La determinación de la concentración de glucosa se realizó mediante un método enzimático de referencia que emplea hexoquinasa. La hexoquinasa, en presencia de ATP, cataliza la fosforilación de la glucosa. Posteriormente, el enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cataliza la oxidación específica de la glucosa-6-fosfato por el NADP⁺, a gluconato-6-fosfato. La velocidad de formación del NADPH es directamente proporcional a la concentración de glucosa.

AG

La metodología utilizada en la cuantificación de la AG se basa en la determinación de la concentración de la propia molécula, así como de la albúmina total. El resultado de AG se expresará como porcentaje frente a la concentración de albúmina total sérica.

Determinación de la AG

Inicialmente se eliminan los aminoácidos glicosilados libres mediante la acción del enzima cetoamino oxidasa. Posteriormente, la AG se fragmenta mediante la acción de una proteasa y los aminoácidos glicosilados resultantes forman peróxido de hidrógeno al reaccionar con la cetoamino oxidasa. Una última reacción catalizada por la peroxidasa en presencia de TODB (N,N'-bis(4-sulfobutil)-3-metilnilina) produce un pigmento que se mide a 546/700 nm.

Determinación de la albúmina total

Para la determinación de la concentración de la albúmina total sérica se utiliza una modificación del método de púrpura de bromocresol que le confiere una mayor especificidad en su determinación. Para ello la albúmina total es sometida a un proceso de oxidación previo a su reacción con el colorante púrpura de bromocresol para formar un conjugado que se cuantifica a 600/660 nm.

Colesterol total

Este método se basa en el desdoblamiento de los ésteres de colesterol en colesterol libre y ácidos grasos mediante la acción del enzima colesterol esterasa. A continuación, usando el enzima colesterol oxidasa como catalizador se oxida el colesterol a colest-4-en-3-ona y peróxido de hidrógeno. Finalmente, el peróxido de hidrógeno formado, en una reacción catalizada por la peroxidasa, produce una unión oxidativa entre el fenol y la 4-aminofenazona para formar un colorante rojo de quinonimina, siendo la intensidad cromática de este colorante, directamente proporcional a la concentración de colesterol.

Triglicéridos

Para la determinación de los triglicéridos inicialmente se hidrolizan los triglicéridos a glicerol mediante la acción de la lipasa lipoproteica. La glicerol oxidasa cataliza la oxidación del glicerol formado en dihidroxiacetonafosfato y peróxido de hidrógeno. Por último, la peroxidasa cataliza la reacción del peróxido de hidrógeno con la 4-aminofenazona y el 4-clorofenol formando un colorante rojo cuya intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos.

6.2.1.2 Espectrofotometría de absorción molecular cinética

En la espectrofotometría de absorción molecular cinética se determina la variación de la absorbancia en función del tiempo. Las pruebas de función hepática (ALT, AST, ALP y GGT) se determinaron mediante ensayos basados en esta metodología.

Instrumentación

Las pruebas de función hepática se cuantificaron en un autoanalizador Cobas 702 (Roche Diagnostics, Barcelona, España).

Descripción metodológica

ALT

Este método comienza con la formación de piruvato a partir de L-alanina y 2-oxoglutarato en una reacción catalizada por la ALT. Posteriormente, con la ayuda de la lactato deshidrogenasa como catalizador, se produce la reducción del piruvato, formado en la reacción anterior, por el NADH. La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la ALT, midiéndose, por tanto, como una reducción de absorbancia en función del tiempo.

AST

En el primer paso de este método la AST cataliza la transferencia de un grupo amino entre L-aspartato y 2-oxoglutarato formando oxaloacetato y L-glutamato. Posteriormente, la malato deshidrogenasa cataliza la reducción del oxaloacetato por el NADH. La velocidad de oxidación de NADH es directamente proporcional a la actividad catalítica de la AST, estimándose como una reducción de absorbancia en función del tiempo.

ALP

Este método se basa en la formación de p-nitrofenol a partir de p-nitrofenilfosfato en una reacción catalizada por la ALP, siendo necesaria presencia de iones de magnesio y de cinc como cofactores de este enzima. El p-nitrofenol liberado es directamente proporcional a la actividad catalítica de la ALP, cuantificándose mediante el aumento de la absorbancia con el tiempo.

GGT

Este método se basa en la formación del compuesto 5-amino-2-nitrobenzoato mediante la transferencia, catalizada por la GGT, del grupo γ -glutamílico de L- γ -glutamil-3-carboxi-4-nitroanilida a la glicilglicina. La actividad de la GGT es directamente proporcional a la cantidad de 5-amino-2-nitrobenzoato formado, cuantificándose mediante el aumento de la absorbancia con el tiempo.

6.2.2 Métodos inmunoquímicos

Las técnicas inmunoquímicas se basan en la afinidad de un antígeno por su anticuerpo específico para la determinación cualitativa o cuantitativa de cualquiera de ambos. Independientemente del tipo de inmunoensayo empleado, la determinación requiere que los antígenos o los anticuerpos se encuentren marcados con una partícula que permita detectarlos y cuantificarlos. En nuestro estudio se utilizaron, atendiendo a su clasificación según el tipo de marcaje, inmunoensayos electroquimioluminiscentes (ECLIA) e inmunoensayos por micropartículas.

6.2.2.1 ECLIA

La molécula marcadora produce emisión fotoluminiscente mediante su excitación por una corriente eléctrica producida por un electrodo sobre el que se encuentra adsorbida. Mediante métodos ECLIA se cuantificaron la concentración sérica de SHBG y la PRL.

Instrumentación

La SHBG y la PRL se cuantificaron en un autoanalizador Cobas 601 (Roche Diagnostics, Barcelona, España).

Descripción metodológica

Los métodos empleados para la determinación de la concentración sérica de SHBG y PRL constan de dos incubaciones. En la primera, se mezcla la muestra con un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-SHBG o anti-PRL, según corresponda, y un anticuerpo específico monoclonal anti-SHBG o anti-PRL marcado con quelato de rutenio, formando un complejo tipo sándwich. Posteriormente se realiza una nueva incubación en la que se incorporan micropartículas metálicas recubiertas de estreptavidina. El complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

6.2.2.2 Inmunoensayos por micropartículas

En este tipo de técnicas se emplean micropartículas, como el látex, unidas al antígeno o al anticuerpo de manera que al producirse la reacción antígeno-anticuerpo se forman agregados que confieren turbidez a la muestra y permiten su detección por técnicas turbidimétricas o nefelométricas. La PCRhs se determinó mediante este tipo de ensayos.

Instrumentación

La concentración sérica de PCRhs fue determinada en un autoanalizador Cobas 501 (Roche Diagnostics, Barcelona, España).

Descripción metodológica

PCRhs

La PCR contenida en la muestra se aglutina con las partículas de látex recubiertas con anticuerpos monoclonales anti-PCR formando un precipitado que se determina mediante turbidimetría. Se empleó un método analítico de alta sensibilidad que presenta un límite de detección inferior y superior de 0,15 mg/L y 20 mg/L, respectivamente.

6.2.3 Métodos cromatográficos

La cromatografía es una técnica utilizada para separar componentes de una mezcla en función de su diferente distribución entre dos fases inmiscibles, siendo una móvil y otra estacionaria. El analito o analitos que se pretenden separar son llevados mediante la fase móvil a través de una columna donde se encuentra inmovilizada la fase estacionaria. Según su mayor o menor afinidad por la fase estacionaria quedaran más o menos retenidos en la columna variando por tanto su tiempo de elución y consiguiendo, de este modo, su separación. En nuestro estudio para determinar la HbA1c y la LHbA1c se utilizó, atendiendo al tipo de interacción entre ambas fases, la cromatografía por intercambio iónico.

6.2.3.1 Cromatografía por intercambio iónico

Esta modalidad cromatográfica se vale de los fenómenos de adsorción/desorción entre los solutos iónicos (transportados por la fase móvil) y los iones de misma carga, adsorbidos en una columna (fase estacionada).

Instrumentación

HbA1c y la LHbA1c se cuantificaron mediante un analizador A1c-8180 (Menarini Diagnostics)

Descripción metodológica

HbA1c y LHbA1c

Este método de referencia para la determinación de la HbA1c logra la separación de las diferentes fracciones de la hemoglobina mediante su elución a través de una columna empaquetada con un polímero que posee carga negativa y la aplicación de un tampón que incrementa la fuerza iónica. El cambio en la carga de la fracción glicosilada de la hemoglobina, producida por su glicación en el extremo N-terminal, provoca una variación en el tiempo de retención que posibilita su separación y cuantificación mediante un espectrofotómetro a una longitud de onda de 420/500 nm.

7. Análisis estadístico

El estudio estadístico de los datos se realizó mediante los programas SPSS versión 22 y MedCalc versión 13. Los resultados se expresaron, según su naturaleza, como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y porcentajes. Tras la detección mediante el test de Grubbs y eliminación de los valores aberrantes, la comparación entre grupos se realizó mediante chi-cuadrado, t de Student, prueba de la U de Mann-Whitney, ANOVA o mediante la prueba de kruskal-Wallis según el número de grupos y la distribución o tipo de los datos.

El análisis multivariante empleado para obtener la combinación óptima de los diferentes marcadores bioquímicos incluidos en el estudio se realizó mediante regresión logística usando el método hacia atrás. La regresión logística es un análisis multivariante utilizado para predecir una variable dependiente dicotómica en función de variables independientes mediante la creación de un modelo de predicción en el que, a cada variable independiente, se le asigna un peso específico mediante coeficientes de regresión. A partir de estos coeficientes, se obtienen los OR de cada variable introducida. El OR se corresponde, en el caso de variables cuantitativas, al riesgo que presenta un resultado en comparación a un valor una unidad inferior y a la presencia frente a la ausencia de un valor en caso de ser dicotómica. En el método hacia atrás se introducen inicialmente todas las variables independientes que vamos a analizar y posteriormente se eliminan todas las que no suponen una mejora en el modelo ($p > 0,10$). Se comprobó, previa realización de la regresión logística, que las variables no estaban autocorrelacionadas (independientes) usando el estadístico de Durbin-Watson ni eran colineales mediante el estudio del factor de inflación de la varianza (VIF).

La capacidad discriminante de los marcadores bioquímicos a estudio se evaluó mediante curvas de rendimiento diagnóstico (ROC). La comparación entre los diferentes rendimientos predictivos se realizó mediante la comparación del área bajo la curva obtenida para cada biomarcador según el método descrito por DeLong et al.¹⁷¹

En todos los análisis de datos, se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

8. Resultados obtenidos en el estudio

8.1 Prevalencia

En nuestro estudio de un total de 1095 gestantes, 111 fueron diagnosticadas de DG y 31 de DM preexistente. Con estos datos, la prevalencia de intolerancia a la glucosa en nuestra población fue del 13,0% (10,1% DG y 2,8% DM preexistente).

8.2 Descripción de las características antropométricas de la cohorte de gestantes

En la Tabla 9 se recogen las principales características demográficas/antropométricas de la cohorte de gestantes incluidas en el estudio, así como los resultados de las pruebas de cribado y diagnósticas de DG.

La edad de las gestantes fue similar en toda la cohorte, siendo el grupo con cribado negativo el único que presentaba una mediana significativamente inferior al resto de los grupos.

Como se puede observar, la edad gestacional al parto de las gestantes con diagnóstico de DM preexistente o DG fue significativamente inferior a la de las gestantes con cribado negativo, así como a las de cribado positivo con curva diagnóstica negativa. En cuanto al IMC, el grupo diagnosticado de DM preexistente presentaba un valor significativamente superior al resto de los grupos evaluados, mientras que el grupo diagnosticado de DG fueron las gestantes en las que se observó un mayor incremento del IMC entre el primer y el segundo trimestre. En las embarazadas con DM preexistente no fue posible la valoración del IMC en el segundo trimestre de gestación y, por tanto, de su incremento al haber sido diagnosticadas y tratadas en el primer trimestre. La mediana de la tensión arterial sistólica del grupo con DM preexistente fue significativamente mayor a la del resto de grupos, mientras que la tensión arterial diastólica fue similar en las gestantes diagnosticadas de intolerancia a la glucosa (DG y DM preexistente), aunque en ambos casos superiores a la de los otros grupos.

Por otra parte, también se puede observar que el grupo diagnosticado de DM preexistente es el que presenta una mayor concentración de glucosa, tanto en la prueba de cribado (Glucosa 60 min) como en los dos primeros puntos de la curva. Aun así, hay que puntualizar que estos valores no son comparables a la del resto de grupos al haberse realizado ambas (cribado y prueba diagnóstica) en el primer trimestre de gestación, por este motivo no se reflejan comparaciones con el resto de los grupos en la tabla. Dentro de los grupos que realizaron ambas pruebas en las mismas fechas del segundo trimestre, el grupo con cribado negativo mostró una mediana en el test de O'Sullivan significativamente inferior a la del resto de los grupos. Las gestantes con cribado negativo lógicamente no fueron sometidas a la curva glucémica, por tanto, sólo son comparables las curvas de los grupos DG y curva negativa. Al comparar el resultado de la prueba diagnóstica de estos dos grupos, se observaron valores estadísticamente mayores en las gestantes con diagnóstico de DG respecto a la de las gestantes con prueba diagnóstica sin valores alterados, en todos los puntos posteriores al estímulo con glucosa, siendo la mediana de la glucemia basal similar.

Tabla 9. Características antropométricas de la cohorte de gestantes

| VARIABLES | DM | DG | No DG | S- |
|-------------------------------------|----------------|--------------|------------|------------|
| n | 31 | 111 | 222 | 731 |
| Edad, años | 36 (6,5) | 36 (5) | 35 (6) | 34 (5)*&# |
| Etnia, Caucásica | 97 % | 97 % | 96 % | 99% |
| Primíparas | 32% | 43% | 33% | 39% |
| Fumadora | 26% | 22% | 13% | 17% |
| IMC 1ª visita, Kg/m ² | 31,0 (8,2) &## | 24,4 (5,2) | 24,4 (5,4) | 23,4 (5,4) |
| IMC 2ºT, Kg/m ² | - | 28,3 (5,6) | 27,3 (6,0) | 26,4 (5,5) |
| Incremento IMC, Kg/m ² | - | 3,3 (2,1) ## | 2,7 (1,7) | 2,8 (1,5) |
| Fecha medición IMC 2ºT y TA, sem | - | 29 (3) | 28 (3) | 29 (3) |
| TA sistólica, mmHg | 130 (16) &## | 117 (18) ## | 110 (21) | 110 (18) |
| TA diastólica, mmHg | 71 (12) ## | 72 (12) ## | 69 (15) | 65 (11) |
| Peso RN, g | 3380 (748) | 3385 (585) | 3275 (630) | 3265(605) |
| Edad gestacional al parto, días | 274 (15) ## | 276 (11) ## | 279 (12) | 279 (11) |
| P. cribado, semana de gestación | 1ºT | 24,4 (0,6) | 24,4 (0,6) | 24,2 (0,5) |
| Glucosa 60 min, mg/dL | 176 (35) | 164 (21) ## | 152 (19) * | 112 (24) |
| P. diagnóstica, semana de gestación | 1ºT | 27,9 (1,3) | 27,9 (1,7) | - |
| Glucosa basal, mg/dL | 93 (12) | 88 (12) | 83 (9) | - |
| Glucosa 1ª hora, mg/dL | 199 (20) | 194 (32) # | 150 (35) | - |
| Glucosa 2ª hora, mg/dL | 175 (28) | 182 (26) # | 135 (32) | - |
| Glucosa 3ª hora, mg/dL | 150 (28) | 154 (22) # | 117 (26) | - |

n, número de gestantes; DM, gestantes diagnosticadas de DM preexistente; DG, gestantes diagnosticadas de diabetes gestacional; No DG, gestantes con cribado positivo y curva negativa; S-, gestantes con cribado negativo; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); TA, tensión arterial; Peso RN, peso del recién nacido, Datos expresados como media ± desviaciones estándar, mediana (rango intercuartílico), frecuencia o porcentaje. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo DM *p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo DG &p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo No DG #p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo S- *p<0,05.

8.3 Rendimiento predictivo de la prueba de cribado en el primer trimestre

Se evaluó la capacidad discriminatoria que obtuvo la prueba de cribado en la detección de la intolerancia a la glucosa en el primer trimestre de gestación. Se debe tener en cuenta que la prueba de cribado se adelanta al primer trimestre en gestantes con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y que, por tanto, el rendimiento diagnóstico calculado no corresponde a población general, sino a gestantes en riesgo alto de desarrollar intolerancia a la glucosa.

El estudio del rendimiento diagnóstico en el segundo trimestre no es posible debido al diseño del abordaje diagnóstico de la intolerancia a la glucosa durante la gestación. Durante el segundo trimestre, a ninguna gestante con cribado negativo se le realizó la curva diagnóstica por lo que no se conoce la tasa real de falsos negativos.

El 3% de las gestantes incluidas en el estudio fueron diagnosticadas de DM preexistente tras la realización de la prueba de cribado en el primer trimestre. Además, al 26% de la cohorte de gestantes se les realizó la prueba de cribado tanto en el primer como en el segundo trimestre. Por lo tanto, sumando ambos grupos, se dispone de datos de cribado en el primer trimestre de gestación para el 29% de toda la cohorte evaluada (326 gestantes).

Para poder realizar este análisis se dividió a toda la cohorte de gestantes en dos grupos:

Diabetes: Formado por los grupos diagnosticados de DM preexistente y DG.

Normoglucémico: Se incluyó a los otros dos grupos (cribado negativo y cribado positivo con curva negativa).

En la Tabla 10, se muestra el área bajo la curva, la Se, la Sp y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) de la prueba de cribado durante el primer trimestre de gestación, calculado mediante una curva ROC. La prueba de cribado obtuvo, en el punto de corte óptimo (≥ 127 mg/dL), unas moderadas Se y Sp que se traducen en un área bajo la curva superior al 80%, además también destaca su elevado VPN. Por otra parte, el punto de corte utilizado en el segundo trimestre para considerar la prueba como positiva (≥ 140 mg/dL) obtenía una Se del 66,1% (IC95%: 53,0-77,7) y una Sp de 80,5% (IC95%: 74,8-85,4) en el primer trimestre.

Tabla 10. Rendimiento diagnóstico durante el primer trimestre de la prueba de cribado

| | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Cribado-Glucosa mg/dL | >127 | 72,6 (59,8-83,1) | 74,5 (68,3-80,0) | 29,8 (20,7-40,2) | 94,8 (90,7-97,4) | 0,810 (0,760-0,853)*** |

Se, Sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, Intervalo de confianza.

Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *** $p < 0,001$

8.4 Factores de Riesgo

8.4.1 Prevalencia de la presencia de factores de riesgo

En la Tabla 11 se puede observar la prevalencia de los principales factores de riesgo para el desarrollo de DG en cada uno de los 4 grupos en los que se ha dividido la cohorte de gestantes, junto con su prevalencia global en nuestro estudio. Es de destacar que no se ha incluido la etnia, al ser ésta predominantemente caucásica (98%); así como el porcentaje de gestantes diagnosticadas de SOP, al encontrarse sólo seis casos en la población estudiada. De todos los factores de riesgo evaluados, la edad fue el más prevalente en nuestra cohorte, seguido de los antecedentes personales de aborto.

Al evaluar los factores de riesgo de DG entre los distintos grupos, se observa que las gestantes con DM preexistente presentan una prevalencia significativamente mayor a la de los grupos normoglucémicos en el IMC indicativo de obesidad y en los antecedentes personales y familiares de primer grado de DG y DM, respectivamente. Por el contrario, el grupo con cribado negativo es el que presenta menor prevalencia de factores de riesgo, aunque sólo se alcanza significación estadística en la edad y en los antecedentes tanto personales de DG como familiares en primer grado de DM.

Tabla 11. Prevalencia de factores de riesgo en la cohorte de gestantes

| | EDAD ≥ 35 años | IMC ≥ 30 Kg/m² | AP aborto | AF DM | AP DG | FIV |
|---------------|-----------------------|----------------------------------|------------------|--------------|--------------|-------------|
| DM | 61%* | 68% | 45% | 55% | 23% | 13% |
| DG | 59%* | 11%* | 37% | 25%* | 14% | 6% |
| No DG | 56%* | 11%* | 36% | 16%* | 4%* | 4% |
| S- | 47% | 11%* | 31% | 10%*& | 2%*& | 4% |
| Global | 50%# | 13%#^ | 33% | 15%#^ | 4%#^ | 5%#^ |

DM, gestantes diagnosticadas de DM preexistente; DG, gestantes diagnosticadas de diabetes gestacional; No DG, gestantes con cribado positivo y curva negativa; S-, gestantes con cribado negativo; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AP aborto, antecedentes personales de aborto; AF DM, antecedentes familiares en primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; FIV, embarazo mediante fecundación in vitro. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo DM *p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo DG &p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo S-*p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con la prevalencia global del factor de riesgo edad ^p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con la prevalencia global de los antecedentes personales de aborto #p<0,05;

Otra forma de mostrar la prevalencia de factores de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa en nuestra cohorte de gestantes consistió en representar la frecuencia en la que los diferentes grupos que componen el estudio presentaron uno o más de estos factores (Tabla 12). Evidentemente, todas las gestantes diagnosticadas de DM, al ser consideradas *a priori* población de riesgo, presentaban al menos 1 factor de riesgo para el desarrollo de DG, observándose además que el 90% presentaban 2 o más de ellos.

Tabla 12. Número de factores de riesgo en la cohorte de gestantes

| | Factores de Riesgo | | | % FR |
|---------------|--------------------|------------|------------|------|
| | 0 | 1 | 2 o + | |
| DM | 0%* | 10%* | 90%* | 100# |
| DG | 19% | 31% | 50%# | 81# |
| No DG | 21% | 40% | 39%# | 79 |
| S- | 30% | 45% | 25% | 70 |
| Global | 25% | 42% | 33% | |

DM, gestantes diagnosticadas en el primer trimestre; DG, gestantes diagnosticadas de diabetes gestacional; No DG, gestantes con cribado positivo y curva negativa; S-, gestantes con cribado negativo; % FR, porcentaje de gestantes que presentaron factores de riesgo. Diferencias estadísticamente significativas con los grupos DG, No DG y S- *p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con el grupo S- #p<0,05.

De manera global cabe destacar que un 75% de las embarazadas incluidas en el estudio presentaron al menos un factor de riesgo y, a pesar de esta alta prevalencia, el 19% de las gestantes diagnosticadas de DG no presentaron ninguno. El grupo con cribado negativo es el que presentó un menor porcentaje de gestantes con dos o más factores de riesgo (25%), así como la frecuencia total de riesgo más baja (70%), aunque en este caso no se diferencia estadísticamente del grupo con cribado positivo y curva diagnóstica negativa.

8.4.2 Riesgo relativo según los factores de riesgo

Para realizar el análisis del riesgo relativo (RR) para el desarrollo de intolerancia a la glucosa en la gestación, que supuso cada uno de los factores de riesgo presentes en nuestra cohorte de gestantes se tuvo en cuenta que tanto la edad y como el IMC son variables continuas y se pueden categorizar. Por tanto, estas variables se estudiaron de dos modos:

- Categorizándolas
- Dicotomizándolas para su análisis junto al resto de factores de riesgo.

8.4.2.1 Edad

El estudio de la influencia de la edad en el desarrollo de intolerancia a la glucosa en nuestra cohorte de gestantes se puede ver en la Tabla 13. Para la realización de este estudio, se dicotomizó la variable dependiente, considerando como diabetes los grupos diagnosticados de DM preexistente y DG y como normal (normoglucémicas) a los otros dos grupos. Además, debido al bajo número de gestantes inferiores a 25 años registradas (n=12), se decidió su unión al grupo con edades comprendidas entre 25 y 29 años. Este nuevo grupo fue considerado sin riesgo, atribuido a la edad, de desarrollar la enfermedad y, por tanto, fue tomado como referencia para la estimación del RR. Como se puede observar en esta tabla, a partir de los 35 años se obtiene un incremento significativo del RR para el desarrollo de diabetes.

Tabla 13. Influencia de la edad en el desarrollo de intolerancia a la glucosa

| Categoría (años) | n | Diabetes (%) | Normal (%) | RR (IC 95%) |
|------------------|-----|--------------|------------|--------------------|
| <25 | 12 | 8 | 92 | - |
| 25-29 | 159 | 7 | 93 | |
| 30-34 | 376 | 13 | 87 | 1,56 (0,86-2,80) |
| 35-39 | 452 | 15 | 85 | 1,84 (1,04-3,25)* |
| ≥40 | 96 | 24 | 76 | 2,91 (1,54-5,50)** |

n, número de gestantes; RR, Riesgo relativo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con la categoría tomada de referencia *p<0,05; **p<0,01.

8.4.2.2 Índice de masa corporal

Para estudiar la influencia del IMC en el desarrollo de intolerancia a la glucosa durante la gestación se empleó la categoría correspondiente a un IMC adecuado (20-24,9 Kg/m²) como referencia para el cálculo del riesgo relativo. Como se puede ver en la Tabla 14, sólo se obtiene un RR significativamente mayor con un IMC indicativo de obesidad (>30 Kg/m²).

Tabla 14. Influencia del IMC en el desarrollo de intolerancia a la glucosa

| Categoría (Kg/m ²) | n | Diabetes (%) | Normal (%) | RR (IC 95%) |
|--------------------------------|-----|--------------|------------|---------------------|
| <20 | 107 | 9 | 91 | 0,80 (0,41-1,56) |
| 20-24,9 | 564 | 11 | 89 | - |
| 25-29,9 | 272 | 15 | 85 | 1,09 (0,74-1,60) |
| ≥30 | 152 | 26 | 74 | 2,23 (1,54-3,23)*** |

n, número de gestantes; RR, Riesgo relativo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con la categoría tomada de referencia ***p<0,01.

8.4.2.3 Riesgo relativo con variables dicotomizadas

En la Tabla 15, se puede ver el RR en el que se incluyen todos los factores de riesgo en forma dicotómica. La variable dependiente expresa, en este caso, la frecuencia de aparición de cada factor de riesgo dentro de los grupos diabetes (grupos diagnosticados de DM preexistente y DG) y normoglucémicos (grupos No DG y S). Los antecedentes personales de DG fue el factor de riesgo que más predispuso al desarrollo de intolerancia a la glucosa en nuestra cohorte, seguido de los antecedentes familiares en primer grado de DM. Por el contrario, el embarazo mediante fecundación in vitro o haber sufrido aborto en gestaciones previas no supusieron un riesgo añadido al desarrollo de la enfermedad.

Tabla 15. Riesgo relativo de los factores de riesgo en la cohorte de gestantes.

| | Diabetes (%) | Normal (%) | Riesgo Relativo (IC 95%) |
|----------------------------------|--------------|------------|--------------------------|
| EDAD ≥ 35 años | 60 | 48 | 1,47 (1,08-2,01)* |
| IMC ≥ 30 Kg/m² | 25 | 11 | 2,11 (1,51-2,96)*** |
| AF DM | 33 | 12 | 2,85 (2,11-3,87)*** |
| AP DG | 15 | 2 | 4,50 (3,25-6,24)*** |
| AP aborto | 39 | 32 | 1,27 (0,89-2,79) |
| FIV | 7 | 4 | 1,57 (0,83-2,82) |

IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; AP aborto, antecedentes personales de aborto; FIV, embarazo mediante fecundación in vitro; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas *p<0,05; ***p<0,01.

8.4.2.4 Rendimiento predictivo de los factores de riesgo

El estudio de la capacidad discriminante de los factores de riesgo de DG para la predicción de la enfermedad se realizó mediante curvas ROC. En la Tabla 16 se muestran el rendimiento predictivo de cada uno de los factores de riesgo evaluados, así como de la combinación de estos factores.

Como se puede observar en esta tabla, los factores de riesgo evaluados (Edad, IMC, AF DM, AP DG) presentaron una capacidad discriminante similar entre el grupo con diabetes (DG y DM preexistente) y el normoglucémico (grupos No DG y S⁻). Sin embargo, la presencia de dos o más factores de riesgo proporcionaba un rendimiento predictivo significativamente mayor que el de estos factores por separado. También es de destacar el elevado VPN que presentó esta combinación.

Tabla 16. Rendimiento predictivo de los factores de riesgo en la cohorte de gestantes.

| | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--|
| EDAD ≥ 35 años | 59,9 (51,3-68,0) | 51,3 (47,9-54,6) | 15,5 (12,5-18,9) | 89,5 (86,5-92,0) | 0,556 ^{##} (0,524-0,586)* |
| IMC ≥ 30 Kg/m² | 24,7 (17,8-32,6) | 88,4 (86,1-90,4) | 24,1 (17,2-32,2) | 88,7 (86,4-90,7) | 0,565 ^{##} (0,534-0,596)* |
| AF DM | 33,1 (25,4-41,5) | 88,2 (85,9-90,2) | 29,5 (22,3-37,5) | 89,8 (87,6-91,7) | 0,606 [#] (0,576-0,637) ^{***} |
| AP DG | 15,5 (10,0-22,5) | 98,0 (96,8-98,8) | 53,1 (36,4-69,3) | 88,6 (86,4-90,5) | 0,567 ^{##} (0,536-0,598)* |
| AP aborto | 38,7 (30,7-47,3) | 67,6 (64,4-70,7) | 15,2 (11,5-19,4) | 88,1 (85,4-90,4) | 0,532 ^{###&} (0,501-0,563) |
| FIV | 7 (3,4-12,6) | 95,8 (94,3-97,0) | 20 (9,8-34,3) | 87,3 (85,1-89,4) | 0,514 ^{###&&¥^} (0,483-0,545) |
| FR ≥ 1 | 85,2 (78,3-90,6) | 26,9 (24-37) | 14,8 (12,4-17,6) | 92,4 (88,5-95,3) | 0,561 ^{##} (0,530-0,591)* |
| FR ≥ 2 | 58,5 (49,9-66,7) | 71,4 (68,3-74,3) | 23,4 (18,9-28,3) | 92,0 (89,7-93,9) | 0,649 (0,619-0,678) ^{***} |

IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; AP aborto, antecedentes personales de aborto; FIV, embarazo mediante fecundación in vitro; FR ≥ 1, presencia de al menos un factor de riesgo; FR ≥ 2, presencia de dos o más factores de riesgo; Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con el área obtenida por la presencia de 2 o más factores de riesgo (FR ≥ 2) [#]p<0,05; ^{##}p<0,01; ^{###}p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con el área obtenida por el IMC [^]p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con el área obtenida por los antecedentes personales de diabetes gestacional [¥]p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con el área obtenida por los antecedentes familiares de diabetes mellitus tipo 2 [&]p<0,05; ^{&&}p<0,01.

Posteriormente se estudió la combinación óptima de factores de riesgo para lo que se utilizó la regresión logística. En la Tabla 17 se muestran los OR obtenidos para cada factor de riesgo dentro del modelo de predicción obtenido mediante esta técnica estadística. Como era de esperar, el poseer antecedentes tanto personales de DG como familiares de DM son los que representan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Tabla 17. Riesgo atribuido a los factores de riesgo incluidos en el modelo obtenido mediante regresión logística en la cohorte de gestantes.

| | OR | IC (95%) | p |
|----------------------------------|-------|--------------|---------|
| EDAD ≥ 35 años | 1,515 | 1,038-2,212 | 0,0315 |
| IMC ≥ 30 Kg/m² | 1,882 | 1,176-3,015 | 0,0084 |
| AF DM | 2,920 | 1,897-4,495 | <0,0001 |
| AP DG | 6,490 | 3,268-12,966 | <0,0001 |

OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; IC, Intervalo de confianza.

El rendimiento predictivo obtenido tras la combinación de los factores de riesgo evaluados mediante regresión logística se puede ver en la Tabla 18. Al comparar el área bajo la curva, obtenida mediante este análisis multivariante, se observa que la combinación de todos los factores de riesgo proporciona una mejora significativa en el rendimiento predictivo de DG, al compararla con el obtenido tanto para cada uno de los factores por separado ($p < 0,001$ en todos los casos), como con la evaluación conjunta de la presencia de 1 ($p < 0,001$) o más ($p < 0,05$) factores de riesgo, (Tabla 16).

Tabla 18. Rendimiento predictivo obtenido mediante la combinación de factores riesgo mediante regresión logística en la cohorte de gestantes.

| | Se% (IC95%) | Sp% (IC95%) | VPP% (IC95%) | VPN% (IC95%) | Área (IC95%) |
|--------------------|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|---------------------------|
| Combinación | 51,4 (42,9-59,9) | 78,2 (75,3-80,9) | 26 (20,8-31,8) | 91,5 (89,3-93,4) | 0,693 (0,664-0,722)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *** $p < 0,001$.

8.5 Resultados marcadores bioquímicos

8.5.1 Estudio caso-control

En la Tabla 19 se recogen los resultados obtenidos de los grupos DG (casos) y cribado positivo con curva diagnóstica negativa (controles) para los marcadores bioquímicos a estudio en el primer y segundo trimestre de gestación. Ninguna de las variables presentó una distribución gaussiana después de la detección y eliminación de valores aberrantes (test de Grubbs) por lo que las intercomparaciones se realizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Como se puede observar, la semana de gestación en la que se obtuvieron las muestras tanto del primer como del segundo trimestre fue semejante en ambos grupos.

Glucosa

Ambos grupos presentaban las mismas medianas de glucosa sérica basal en los dos trimestres de la gestación. El punto de corte propuesto por la ADA (≥ 92 mg/dL), a partir del cual deberíamos considerar a una gestante como intolerante a la glucosa, mostraría una moderada especificidad tanto en el primer (87,4% IC 95%: 82,2-91,5) como en el segundo (73,4% IC 95%: 66,9-79,2) trimestre de gestación, pero una baja sensibilidad (16% IC 95%: 9,4-24,7 y 38% IC 95%: 28,5-48,3, respectivamente).

Tabla 19. Resultados de los marcadores medidos en el primer y segundo trimestre en el estudio caso-control

| Variables | Primer Trimestre | | Segundo Trimestre | |
|------------------------------|------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | DG | Normoglucémico | DG | Normoglucémico |
| n | 111 | 222 | 111 | 222 |
| Muestra, semana de gestación | 10,5 (0,7) | 10,4 (0,7) | 24,4 (0,6) | 24,4 (0,6) |
| Glucosa, mg/dL | 83 (12) | 82 (11) | 78 (38) | 77 (24) |
| SHBG, nmol/L | 278 (112)* | 298 (118) | 503 (232)** | 553 (217) |
| PCRhs, mg/L | 4,3 (5,9) | 3,9 (6,3) | 4,3 (4,7) | 4,0 (5,5) |
| AG, % | 11,1 (2,6) | 10,6 (1,9) | 11,0 (2,3) | 10,9 (2,1) |
| HbA1C, % | 5,2 (0,3)** | 5,1 (0,2) | 5,0 (0,4)** | 4,9 (0,3) |
| LHbA1C, % | 1,5 (0,1) | 1,5 (0,1) | 1,5 (0,2) | 1,5 (0,2) |
| Prolactina, µg/L | 52,9 (36,1)** | 42,7 (36,5) | 155,4 (81,8)** | 127,7 (96,1) |
| Colesterol total, mg/dL | 184 (46) | 176 (41) | 244 (55) | 243 (57) |
| Triglicéridos, mg/dL | 105 (63)** | 92 (48) | 175 (77)* | 168 (83) |
| ALT, UI/L | 14,3 (2,3) | 13,9 (1,9) | 15,5 (3,5) | 15,6 (3,2) |
| AST, UI/L | 15,6 (2,6) | 15,6 (2,7) | 17,1 (2,8) | 16,6 (3,5) |
| ALP, UI/L | 32,6 (16,2) | 32,9 (12,1) | 46,8 (16,9) | 45 (17,6) |
| GGT, UI/L | 22 (6,3) | 21 (5) | 18 (4) | 17 (3) |

SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; PCRhs, proteína C reactiva ultrasensible; AG, albúmina glicosilada; HbA1C, hemoglobina glicosilada; LHbA1C, fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamyl transferasa. Datos expresados como mediana (rango intercuartílico). Diferencias estadísticamente significativas *p<0,05; **p<0,01.

SHBG

El grupo que desarrolló la enfermedad mostró valores de SHBG significativamente menores a los del grupo tomado como control en ambos trimestres. No obstante, este marcador presentó una alta dispersión de resultados a tenor de su amplio rango intercuartílico o, de una manera mucho más gráfica, mediante un diagrama de cajas (Figura 8). En este diagrama se puede observar la presencia de valores extremos tanto en el primer como en el segundo trimestre. Tras la revisión de las historias clínicas, se observó que estos valores se correspondían con gestantes cuyo embarazo se realizó mediante FIV.

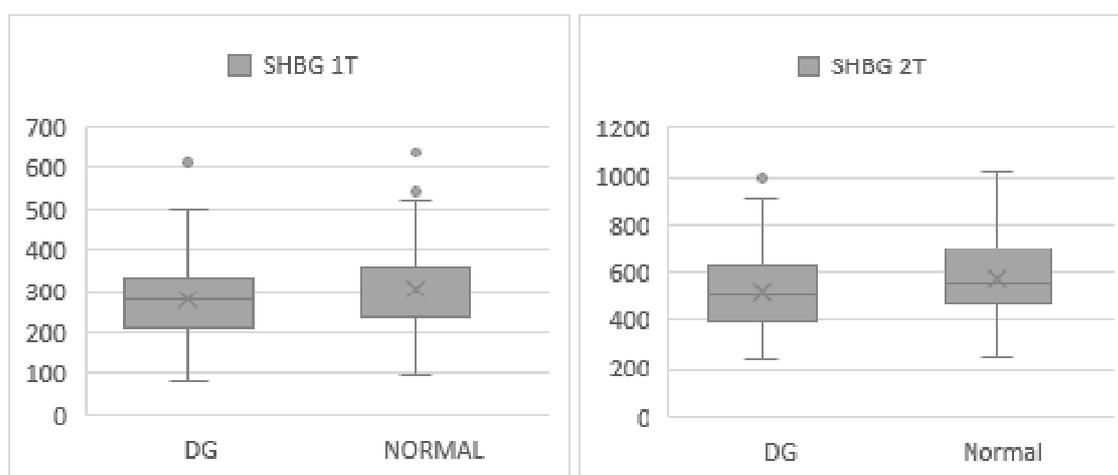


Figura 8. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por el marcador SHBG, expresados en nmol/L, durante el primer y segundo trimestre de gestación. Se observa la existencia de valores extremos, además de una alta dispersión de resultados representada por la amplitud de rango intercuartílico.

PCRhs

La mediana de este marcador en el grupo con DG es superior a la del grupo normoglucémico en ambos trimestres, si bien esta diferencia no alcanza en ambos casos significación estadística. Como se puede observar en la Figura 9, todos los grupos presentan una gran dispersión de resultados, posiblemente por la existencia de procesos agudos a la fecha de extracción de las muestras.

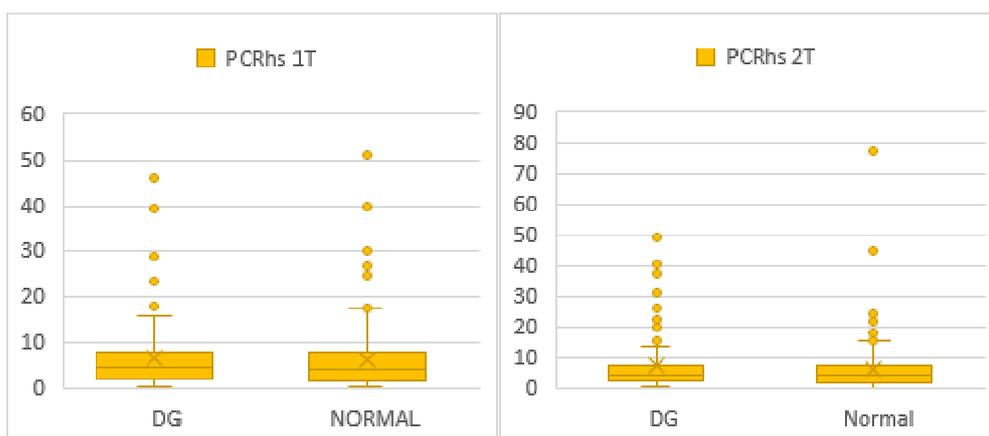


Figura 9. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por la PCRhs, expresados en mg/L, durante el primer y segundo trimestre de gestación. Se observa la existencia de un gran número de valores extremos y una alta dispersión de resultados representada por la amplitud de rango intercuartílico.

AG

En el primer trimestre, las gestantes con DG presentaron un porcentaje de AG ligeramente superior al observado en el grupo control, aunque estas diferencias no fueron significativas ($p=0,063$). Mediante una curva ROC, se estimó el punto de corte óptimo de este marcador glucémico en el primer trimestre de gestación, observándose que para un valor $\geq 14\%$ se obtenía una elevada especificidad (94,1%), con una baja sensibilidad (19%).

HbA1c y LHbA1C

La mediana de HbA1c observada en el grupo con diagnóstico de DG fue significativamente superior al grupo en el que se descartó la enfermedad en ambos trimestres de gestación. Por el contrario, las medianas de los resultados obtenidos para la fracción lábil fueron idénticas en ambos grupos.

PRL

Las gestantes con DG presentan en ambos trimestres una mediana de la concentración de PRL significativamente superior a la observada en el grupo con cribado positivo y prueba diagnóstica negativa. En la Figura 10, se muestra el diagrama de cajas de los resultados obtenidos para este marcador en ambos trimestres de gestación.

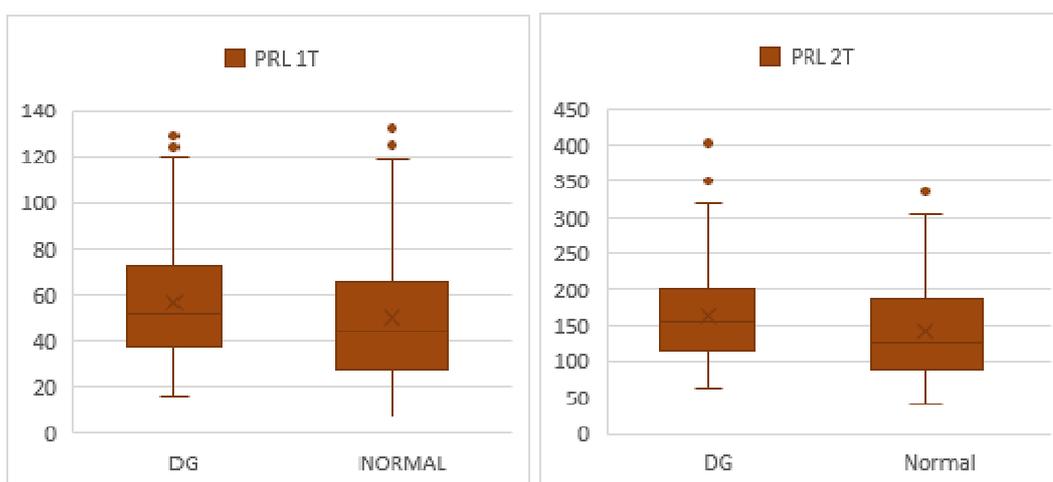


Figura 10. Diagrama de caja de los resultados obtenidos por la prolactina, expresados en $\mu\text{g/L}$, en los dos grupos durante el primer y segundo trimestre de gestación. Se observa una alta dispersión de resultados representada por la amplitud de rango intercuartílico.

Colesterol total y triglicéridos

Durante el primer trimestre de gestación, las gestantes con DG presentaron una mediana de colesterol total ligeramente superior a la del grupo normoglucémico, siendo estas diferencias no significativas. Por el contrario, la mediana de los triglicéridos del grupo con diagnóstico de DG fue significativamente más elevada que la del grupo control en ambos trimestres.

ALT, AST, ALP y GGT

En nuestro estudio, ninguno de estos marcadores empleados para la valoración de la función hepática mostró diferencias significativas entre las gestantes con DG y las gestantes con cribado positivo y prueba diagnóstica negativa.

8.5.2 Estudio prospectivo

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio caso-control, los marcadores seleccionados para la realización del estudio prospectivo fueron: SHBG, HbA1c, PRL y triglicéridos. Los resultados de estos marcadores en el primer y segundo trimestre de gestación se recogen en la Tabla 20. Al igual que en el estudio caso-control, la semana de gestación en la que se obtuvieron las muestras, tanto del primer como del segundo trimestre, fue semejante en todos los grupos ($p>0,05$).

Las gestantes diagnosticadas de DM preexistente presentaron una mediana de la concentración de triglicéridos, PRL y HbA1c significativamente superior a la del resto de los grupos establecidos, mientras que la concentración de SHBG fue significativamente inferior. Similares resultados se obtuvieron en gestantes con DG, observándose una mediana de la concentración de triglicéridos, PRL y HbA1c significativamente superior a la observada, tanto en gestantes con cribado negativo como en aquellas con cribado positivo, pero curva de glucemia negativa en el primer y en el segundo trimestre de gestación. Por el contrario, la concentración de SHBG fue significativamente inferior a la observada en ambos grupos.

Cuando se comparan los resultados obtenidos en gestantes con cribado negativo frente a aquellas con curva diagnóstica negativa se observa que estas últimas presentaban una mediana de la concentración de triglicéridos en ambos trimestres de embarazo, y de PRL en el segundo trimestre significativamente superior, así como una concentración de SHBG en ambos trimestres significativamente inferior.

Tabla 20. Resultados obtenido del análisis de los marcadores en toda la cohorte de gestantes.

1º Trimestre de gestación

| Variables | DM | DG | No DG | S ⁻ |
|---------------------------|------------|--------------|-------------|----------------|
| n | 31 | 111 | 222 | 731 |
| Muestra, sem de gestación | 10,4 (1,1) | 10,5 (0,7) | 10,4 (0,7) | 10,3 (0,5) |
| SHBG, nmol/L | 183 (78)* | 278 (112)# | 298 (118)* | 309 (85) |
| HbA1C, % | 5,4 (0,3)* | 5,2 (0,3)# | 5,1 (0,2) | 5,1 (0,3) |
| Prolactina, µg/L | 67,8 (37)* | 52,9 (36,1)# | 42,7 (36,5) | 41,8 (22,4) |
| Triglicéridos, mg/dL | 136 (60)* | 105 (63)# | 92 (48)* | 86 (37) |

2º Trimestre de gestación

| n | - | 111 | 222 | 731 |
|---------------------------|---|---------------|---------------|--------------|
| Muestra, sem de gestación | - | 24,4 (0,6) | 24,4 (0,6) | 24,4 (0,5) |
| SHBG, nmol/L | - | 503 (232)# | 553 (217)* | 592 (147) |
| HbA1C, % | - | 5,0 (0,4)# | 4,9 (0,3) | 4,9 (0,3) |
| Prolactina, µg/L | - | 155,4 (81,8)# | 127,7 (96,1)* | 107,8 (63,4) |
| Triglicéridos, mg/dL | - | 175 (77)# | 168 (83)* | 160 (76) |

n, número de gestantes; DM, gestantes diagnosticadas de DM preexistente; DG, gestantes diagnosticadas de diabetes gestacional; no DG, gestantes con cribado positivo y curva negativa; S⁻, gestantes con cribado negativo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada. Datos expresados como mediana (rango intercuartílico). Diferencias estadísticamente significativas con los grupos DG, No DG y S⁻ *p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con los grupos No DG y S⁻ #p<0,05. Diferencias estadísticamente significativas con el grupo S⁻ *p<0,05

8.5.3 Rendimiento predictivo de los marcadores bioquímicos

La capacidad discriminante de la SHBG, la PRL, la HbA1C y los triglicéridos en la predicción tanto de DM preexistente en el primer trimestre como de DG en el primer y segundo trimestre de gestación, fue evaluada mediante curvas ROC, estimándose el punto de corte óptimo para cada marcador en términos de Se, Sp.

El estudio del rendimiento diagnóstico para DM preexistente en el primer trimestre se realizó considerando al resto de la cohorte de gestantes como verdaderos negativos. En cuanto a la DG, el análisis se realizó mediante tres tipos de comparaciones, tanto en el primer como en el segundo trimestre:

- Gestantes con cribado negativo
- Gestantes con prueba diagnóstica negativa
- Gestantes normoglucémicas: la combinación de los grupos con cribado positivo con curva de glucemia negativa y cribado negativo

En las Tablas 21, 22 y 23 se recogen los puntos de corte óptimos para los marcadores evaluados en función de las curvas ROC, así como su Se, Sp, VPP, VPN y área bajo la curva.

De acuerdo con las áreas obtenidas, la SHBG y la HbA1c presentaron un rendimiento diagnóstico superior a la PRL y los triglicéridos en la predicción de DM preexistente. Además, en el segundo trimestre de gestación, la PRL y la SHBG mostraron un rendimiento diagnóstico superior al de los triglicéridos al comparar a las gestantes con DG tanto con las de cribado negativo como con las normoglucémicas en su conjunto.

Tabla 21. Características diagnósticas de los marcadores evaluados en diabetes mellitus preexistente

Diabetes mellitus preexistente

| Variables | Trimestre | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|----------------------|----------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| SHBG, nmol/L | 1 ^o | 248 | 80,7 (62,5-92,5) | 80,8 (78,2-83,2) | 38,9 (32,8-44,6) | 96,5 (95,0-97,7) | 0,835 ^{&#} (0,810-0,857) ^{***} |
| HbA1C, % | 1 ^o | 5,1 | 90,3 (74,2-98) | 59,8 (56,7-62,9) | 25,2 (21,3-29,3) | 97,6 (96,0-98,7) | 0,834 ^{&#} (0,810-0,856) ^{***} |
| Prolactina, µg/L | 1 ^o | 61,6 | 58,1 (39,1-75,5) | 80,0 (88,4-82,5) | 30,3 (24,7-36,3) | 92,7 (90,7-94,5) | 0,720 (0,691-0,747) ^{***} |
| Triglicéridos, mg/dL | 1 ^o | 109 | 77,4 (58,9-90,4) | 71,3 (68,4-74,1) | 28,8 (24,1-33,8) | 95,5 (93,6-96,9) | 0,761 (0,734-0,787) ^{***} |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por la prolactina [&]p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por los triglicéridos [#]p<0,05.

Tabla 22. Características diagnósticas de los marcadores en la diabetes gestacional evaluados en el primer trimestre

Diabetes Gestacional

| | Variables | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|-----------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Cribado negativo | SHBG, nmol/L | 249 | 43,2 (33,9-53,0) | 87,0 (84,1-89,4) | 33,1 (25,1-41,8) | 91,1 (88,6-93,2) | 0,661 (0,626-0,694)*** |
| | HbA1C, % | 5,1 | 60,4 (50,6-69,5) | 65,4 (61,6-69,0) | 20,7 (16,2-25,8) | 91,7 (88,8-94,0) | 0,653 (0,619-0,687)*** |
| | Prolactina, µg/L | 51,1 | 55 (45,2-64,4) | 68,1 (64,4-71,6) | 20,5 (15,8-25,8) | 91,0 (88,1-93,4) | 0,633 (0,598-0,668)*** |
| | Triglicéridos, mg/dL | 104 | 52,3 (42,6-61,8) | 73 (69,4-76,3) | 22,4 (17,2-28,3) | 91,1 (88,4-93,4) | 0,640 (0,605-0,674)*** |
| | | | | | | | |
| Prueba diagnóstica negativa | SHBG, nmol/L | 301 | 69,4 (59,9-77,8) | 46,9 (40,1-53,6) | 16,3 (11,3-22,5) | 91,1 (85,3-95,1) | 0,579 (0,524-0,630)* |
| | HbA1C, % | 5,2 | 44, (34,7-53,9) | 75,7 (69,5-81,2) | 21,3 (13,4-31,3) | 90,1 (85,6-93,5) | 0,608 (0,554-0,661)** |
| | Prolactina, µg/L | 32,7 | 84,7 (76,6-90,8) | 34,7 (28,4-41,3) | 16,2 (11,7-21,7) | 93,8 (87,4-97,6) | 0,590 (0,535-0,643)** |
| | Triglicéridos, mg/dL | 129 | 32,4 (23,9-42,0) | 83,3 (77,8-88,0) | 22,5 (12,9-34,9) | 89,2 (84,9-92,6) | 0,581 (0,526-0,635)* |
| Normoglucémicas | SHBG, nmol/L | 250 | 43,2 (33,9-53,0) | 82,7 (80,1-85,2) | 27,2 (21,0-33,9) | 90,7 (88,5-92,6) | 0,640 (0,609-0,670)*** |
| | HbA1C, % | 5,1 | 60,4 (50,6-69,5) | 62,4 (59,1-65,6) | 19,3 (15,6-23,5) | 91,3 (88,8-93,5) | 0,642 (0,611-0,672)*** |
| | Prolactina, µg/L | 51,1 | 55 (45,2-64,4) | 65,9 (62,7-69,0) | 19,4 (15,5-23,9) | 90,7 (88,2-92,9) | 0,622 (0,591-0,653)*** |
| | Triglicéridos, mg/dL | 104 | 52,3 (42,6-61,8) | 70,2 (67,1-73,2) | 20,8 (16,5-25,6) | 90,8 (88,3-92,9) | 0,625 (0,594-0,655)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Tabla 23. Características diagnósticas de los marcadores en la diabetes gestacional evaluados en el segundo trimestre

Diabetes Gestacional

| | Variables | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|-----------------------------|----------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--|
| Cribado negativo | SHBG, nmol/L | 522 | 56,8 (47-66,1) | 82,1 (78,9-84,9) | 32,1 (25,3-39,5) | 92,7 (90,3-94,7) | 0,714 [#] (0,68-0,745) ^{***} |
| | HbA1C, % | 5,1 | 36,9 (28,0-46,6) | 88,5 (85,8-90,8) | 32,3 (23,9-41,7) | 90,4 (87,9-92,5) | 0,660 (0,625-0,694) ^{***} |
| | Prolactina, µg/L | 151,1 | 57,7 (47,9-67,0) | 76 (72,5-79,0) | 26,4 (20,7-32,8) | 92,3 (89,8-94,4) | 0,699 [#] (0,666-0,732) ^{***} |
| | Triglicéridos, mg/dL | 165 | 64,9 (52,2-73,7) | 54,6 (50,7-58,5) | 17,6 (13,8-21,9) | 91,2 (88,0-93,8) | 0,612 (0,576-0,647) ^{***} |
| Prueba diagnóstica negativa | SHBG, nmol/L | 453 | 40,5 (31,3-50,3) | 79,3 (73,3-84,4) | 22,6 (13,9-33,5) | 89,9 (85,6-93,3) | 0,616 (0,562-0,669) ^{***} |
| | HbA1C, % | 5,1 | 36,9 (28,0-46,6) | 82,0 (76,3-86,8) | 23,4 (14,0-35,3) | 89,7 (85,4-93,1) | 0,600 (0,546-0,653) ^{**} |
| | Prolactina, µg/L | 112 | 77,5 (68,6-84,9) | 40,1 (33,6-46,9) | 16,2 (11,5-21,9) | 92,3 (86,1-96,3) | 0,596 (0,541-0,649) ^{**} |
| | Triglicéridos, mg/dL | 144 | 82,0 (73,6-88,6) | 37,4 (31,0-44,1) | 16,4 (11,7-22,0) | 93,3 (87,1-97,1) | 0,576 (0,521-0,629) [*] |
| Normoglucémicas | SHBG, nmol/L | 522 | 56,8 (47,0-66,1) | 77,3 (74,4-80,0) | 27,2 (22,0-32,9) | 92,3 (90,1-94,1) | 0,689 [#] (0,659-0,718) ^{***} |
| | HbA1C, % | 5,1 | 36,9 (28-46,6) | 86,8 (84,4-89,0) | 29,5 (22,6-37,2) | 90,2 (88,0-92,1) | 0,645 (0,614-0,675) ^{***} |
| | Prolactina, µg/L | 150,1 | 57,7 (47,9-67,0) | 71,7 (68,6-74,7) | 23,3 (18,8-28,4) | 91,9 (89,6-93,8) | 0,673 [#] (0,643-0,702) ^{***} |
| | Triglicéridos, mg/dL | 147 | 82,2 (71,5-87,1) | 37,6 (34,4-40,9) | 16,1 (13,3-19,2) | 92,7 (89,4-95,2) | 0,603 (0,571-0,633) ^{***} |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por los triglicéridos [#]p<0,05.

Al igual que con los factores de riesgo, se buscó mejorar el rendimiento predictivo de estos marcadores mediante su combinación por medio de la regresión logística, y se comparó con el rendimiento de la combinación de factores de riesgo para estas dos enfermedades.

En la Tabla 24 se incluyen los OR (IC95%) que presentó cada variable dentro de cada uno de los dos modelos de predicción obtenidos por este análisis multivariante, tanto para las gestantes con DM preexistente como las que desarrollaron DG.

Tabla 24. Riesgo atribuido a los factores de riesgo y a los marcadores incluidos en los dos modelos obtenidos mediante regresión logística en la cohorte de gestantes.

| Diabetes mellitus preexistente | | OR | IC (95%) | p |
|---------------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------|----------|
| FR | IMC | 11.407 | 5.086-25.587 | <0,0001 |
| | AF DM | 4.428 | 2.007-9.765 | 0,0002 |
| | AP DG | 4.467 | 1.555-12.832 | 0,0054 |
| Marcadores 1º T | SHBG, nmol/L | 0,985 | 0,979-0,991 | <0,0001 |
| | HbA1C, % | 105,051 | 17,591-627,341 | <0,0001 |
| | Prolactina, µg/L | 1,014 | 1,003-1,026 | 0,0128 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,015 | 1,006-1,025 | 0,0016 |
| Diabetes Gestacional | | OR | IC (95%) | p |
| FR | AF DM | 2.463 | 1.520-3.992 | <0,0001 |
| | AP DG | 6.453 | 3.096-13.449 | 0,0003 |
| Marcadores 1º T | SHBG, nmol/L | 0,995 | 0,992-0,998 | 0,0002 |
| | HbA1C, % | 5,841 | 2,377-14,356 | 0,0001 |
| | Prolactina, µg/L | 1,017 | 1,010-1,024 | <0,0001 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,010 | 1,005-1,015 | 0,0002 |
| Marcadores 2º T | SHBG, nmol/L | 0,995 | 0,993-0,997 | <0,0001 |
| | HbA1C, % | 6,073 | 2,713-13,592 | 0,0001 |
| | Prolactina, µg/L | 1,009 | 1,006-1,012 | <0,0001 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,003 | 1,001-1,005 | 0,0489 |

FR, factores de riesgo ; AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; OR, Odds Ratio; IC, intervalo de confianza; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada.

En la Tabla 25 se recogen los valores de Se, Sp, valores predictivos y área bajo la curva en cada trimestre, obtenidos mediante la combinación de los factores de riesgo y los cuatro marcadores empleando la regresión logística.

En comparación con los resultados obtenidos para cada uno de los marcadores individualmente evaluados (Tablas 21, 22 y 23), el empleo combinado de los cuatro marcadores mostró un incremento significativo del rendimiento para la predicción, tanto de DM preexistente ($p < 0,001$) como de DG ($p < 0,001$) en ambos trimestres. Esta combinación proporciona en la predicción de DM preexistente un muy elevado VPN (98%), además de una Se y Sp y un área bajo la curva que rondan el 90%, mientras que para la predicción de DG las áreas bajo la curva se aproximan al 75% con VPN superiores al 90%.

Además, tanto en la predicción de DM preexistente como de DG, la combinación de marcadores bioquímicos muestra un rendimiento significativamente superior a la combinación de factores de riesgo, suponiendo una mejoría notable de la Sp y el VPP en la predicción de DM.

Tabla 25. Características diagnósticas de la combinación de marcadores mediante regresión logística en la predicción de DM preexistente y DG en la cohorte de gestantes.

Diabetes mellitus preexistente

| Variables | T | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|------------------------|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|
| Combinación FR | - | 87,1 (70,2-96,4) | 76,0 (73,2-78,6) | 35,1 (30,0-40,6) | 97,5 (93,5-96,6) | 0,861 (0,838-0,882)*** |
| Combinación marcadores | 1º | 87,1 (70,2-96,4) | 90,9 (89,0-92,6) | 58,9 (51,7-65,6) | 97,9 (96,7-98,8) | 0,916# (0,898-0,932)*** |

Diabetes Gestacional

| Variables | T | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|------------------------|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Combinación FR | - | 35,1 (26,3-44,8) | 86,7 (84,3-88,9) | 28,3 (21,5-36,0) | 89,9 (87,7-91,9) | 0,615 (0,584-0,645)*** |
| Combinación marcadores | 1º | 47,8 (38,2-57,4) | 88,6 (86,4-90,7) | 38,6 (31,0-46,6) | 91,9 (89,8-93,7) | 0,739### (0,711-0,766)*** |
| | 2º | 51,4 (41,7-61,0) | 89,4 (87,1-91,3) | 41,9 (34,1-50,0) | 92,5 (90,5-94,2) | 0,756### (0,728-0,782)*** |

T, trimestre; FR, factores de riesgo; Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, Intervalo de confianza; FR, factores de riesgo. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por la combinación de factores de riesgo #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001;

8.5.4 Rendimiento predictivo combinado de los marcadores bioquímicos y los factores de riesgo

Para mejorar la capacidad de predicción de la diabetes durante el embarazo se elaboró un modelo multivariante más completo incorporando, mediante regresión logística, a los cuatro marcadores analizados los factores de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa.

En la Tabla 26 se muestra el OR obtenido para cada marcador y factor de riesgo con una aportación significativa ($p < 0,1$) dentro del modelo de predicción multivariante obtenido mediante regresión logística, tanto para las gestantes con DM preexistente como las que desarrollaron DG. Los cuatro marcadores bioquímicos seleccionados en el estudio tuvieron una aportación significativa en la detección tanto de DM preexistente como de DG en ambos trimestres.

En cuanto a los factores de riesgo, el IMC y los antecedentes familiares de DM pueden ser considerados como significativos para la predicción de DM preexistente; mientras que los antecedentes personales de DG contribuirían a la detección de esta enfermedad, tanto en el primer como en el segundo trimestre. Sin embargo, como se puede observar en esta tabla, ninguno de los factores de riesgo evaluados presenta una aportación significativa global al estudio de la enfermedad, al no estar presentes en los tres modelos de predicción simultáneamente.

La inclusión en el modelo de predicción de los factores de riesgo de DG (Tabla 27) proporciona una mejora significativa en el rendimiento predictivo obtenido para la detección de DM preexistente ($p < 0,05$), estimándose un área bajo la curva superior al 95% con un muy elevado VPN (99%). Este nuevo modelo también supone una mejora ligera pero significativa en la detección de DG ($p < 0,05$), al incrementar la eficacia diagnóstica por encima del 75%.

Tabla 26. Riesgo atribuido a los marcadores y factores de riesgo incluidos en el modelo obtenido mediante regresión logística en la cohorte de gestantes.

| Diabetes mellitus preexistente | | OR | IC (95%) | p |
|---------------------------------------|----------------------------------|-----------|-----------------|----------|
| 1º Trimestre | SHBG, nmol/L | 0,989 | 0,983-0,996 | 0,0007 |
| | HbA1C, % | 131,707 | 16,680-1039,977 | <0,0001 |
| | Prolactina, µg/L | 1,023 | 1,010-1,022 | 0,0004 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,012 | 1,001-1,022 | 0,0326 |
| | AF DM | 4,517 | 1,709-11,936 | 0,0024 |
| | IMC ≥ 30 Kg/m² | 9,848 | 3,498-27,725 | <0,0001 |
| Diabetes Gestacional | | OR | IC (95%) | p |
| 1º Trimestre | SHBG, nmol/L | 0,995 | 0,992-0,998 | 0,0008 |
| | HbA1C, % | 4,898 | 1,942-12,355 | 0,0008 |
| | Prolactina, µg/L | 1,019 | 1,012-1,027 | <0,0001 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,010 | 1,005-1,016 | 0,0004 |
| | AF DM | 2,361 | 1,411-3,951 | 0,0011 |
| | AP DG | 6,256 | 2,823-13,834 | <0,0001 |
| 2º Trimestre | SHBG, nmol/L | 0,996 | 0,994-0,998 | <0,0001 |
| | HbA1C, % | 4,189 | 1,819-9,646 | 0,0008 |
| | Prolactina, µg/L | 1,009 | 1,006-1,012 | <0,0001 |
| | Triglicéridos, mg/dL | 1,003 | 1,001-1,006 | 0,0442 |
| | AP DG | 6,597 | 3,013-14,442 | <0,0001 |

SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus tipo 2; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

Tabla 27. Características diagnósticas de la combinación de marcadores con factores de riesgo mediante regresión logística en la predicción de DM preexistente y DG en la cohorte de gestantes.

Diabetes mellitus preexistente

| Variables | Trimestre | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|------------------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Marcadores + FR | 1º | 93,6 (78,6-99,2) | 92,3 (90,5-93,9) | 64,6 (57,4-71,3) | 99,0 (98,0-99,5) | 0,963 (0,950-0,974)*** |

Diabetes Gestacional

| Variables | Trimestre | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|------------------------|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Marcadores + FR | 1º | 64,9 (55,2-73,7) | 75,6 (72,6-78,4) | 28,4 (23,3-33,9) | 93,5 (91,4-95,2) | 0,767 (0,740-0,793)*** |
| | 2º | 69,4 (59,9-77,8) | 76,8 (73,8-79,5) | 30,9 (25,6-36,5) | 94,4 (92,4-96,0) | 0,777 (0,750-0,803)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; FR, factores de riesgo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

8.5.5 Comparación del rendimiento predictivo del modelo combinado con la prueba de cribado en la predicción de la intolerancia a la glucosa

Se estudió el rendimiento predictivo de los cuatro marcadores bioquímicos medidos en el primer trimestre de gestación y de los factores de riesgo para el desarrollo de DG, en las embarazadas en las que se había realizado el cribado durante el primer trimestre de gestación. En este caso se analizó el rendimiento diagnóstico para dos supuestos:

- Predicción de intolerancia a la glucosa: Dividiendo la cohorte de gestantes en Diabetes (grupos con diagnóstico de DM preexistente y DG) y Normoglucémicas (grupos con cribado negativo y cribado positivo con curva negativa).
- Predicción de DG: Analizando a la misma población, pero excluyendo del estudio a las gestantes diagnosticadas de DM preexistente. Por tanto, se dividió a la cohorte de gestantes en los grupos DG (grupo con diagnóstico DG) y Normoglucémicas (grupos con cribado negativo y cribado positivo con curva negativa).

Posteriormente, el rendimiento diagnóstico de los marcadores evaluados y los factores de riesgo tanto de forma individual como en combinación se comparó con el rendimiento estimado para la prueba de cribado (test de O'Sullivan) en el primer trimestre de gestación.

En las Tablas 28 y 29 se recoge el rendimiento diagnóstico en la predicción de intolerancia a la glucosa y DG, respectivamente; de la prueba de cribado, de los factores de riesgo y de los marcadores bioquímicos analizados durante el primer trimestre de gestación en embarazadas con riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa en la gestación.

De acuerdo con la comparación de las áreas bajo la curva, la prueba de cribado proporciona un rendimiento diagnóstico, en la predicción de intolerancia a la glucosa en la gestación, significativamente mayor que la concentración de PRL y triglicéridos, y que los diferentes factores de riesgo; aunque similar al de la concentración de SHBG y HbA1c.

Por otro lado, en la predicción de DG en población de alto riesgo, la prueba de cribado proporciona un rendimiento diagnóstico similar al de los cuatro marcadores, la edad y los antecedentes tanto personales de DG como familiares en primer grado; siendo significativamente superior al rendimiento obtenido por el IMC, los antecedentes personales de aborto y haberse producido la concepción por fecundación in vitro.

Tabla 28. Rendimiento predictivo de los marcadores, factores de riesgo y la prueba de cribado en la predicción de intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de Corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|----------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 127 | 72,6 (59,8-83,1) | 74,5 (68,3-80,0) | 29,8 (20,7-40,2) | 94,8 (90,7-97,4) | 0,810 (0,760-0,853)*** |
| SHBG, nmol/L | 250 | 67,7 (54,7-79,1) | 79,2 (73,4-84,3) | 32,8 (22,6-44,3) | 94,3 (90,3-97,0) | 0,739 (0,685-0,789)*** |
| HbA1C, % | 5,1 | 80,7 (68,6-89,6) | 61,5 (54,9-67,8) | 23,8 (16,8-32,1) | 95,5 (91,1-98,1) | 0,767 (0,715-0,814)*** |
| Prolactina, µg/L | 59,2 | 48,4 (35,5-61,4) | 89,2 (84,4-92,9) | 40,1 (25,9-55,5) | 92,0 (87,9-95,1) | 0,711# (0,655-0,762)*** |
| Triglicéridos, mg/dL | 122 | 48,4 (35,5-61,4) | 82,7 (78,1-88,1) | 30,5 (19,3-43,7) | 91,5 (87,2-94,8) | 0,657## (0,600-0,711)*** |
| EDAD ≥ 35 años | - | 62,9 (49,7-74,8) | 51,3 (52,2-58,9) | 16,4 (10,8-23,5) | 90,4 (84,4-94,7) | 0,576### (0,516-0,633)* |
| IMC ≥ 30 Kg/m ² | - | 12,9 (5,7-23,9) | 88,1 (83,1-92,0) | 13,9 (4,6-29,9) | 87,1 (82,4-91,0) | 0,505### (0,466-0,564) |
| AF DM | - | 54,8 (41,7-67,5) | 69,3 (62,9-75,1) | 21,0 (13,5-30,4) | 91,1 (86,2-94,7) | 0,621### (0,562-0,676)*** |
| AP DG | - | 22,6 (12,9-35,0) | 93,1 (89,0-96,0) | 32,8 (15,9-53,7) | 88,9 (84,6-92,4) | 0,578### (0,519-0,635)** |
| AP abortos | - | 43,6 (31,0-56,7) | 62,3 (55,7-62,3) | 14,7 (8,8-22,7) | 88,1 (82,4-92,4) | 0,529### (0,471-0,588) |
| FIV | - | 11,3 (4,7-21,9) | 96,5 (93,3-98,5) | 32,8 (10,3-63,1) | 87,9 (83,5-91,5) | 0,539### (0,480-0,597) |

SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; AP aborto, antecedentes personales de aborto; FIV, embarazo mediante fecundación in vitro; Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al cribado #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001.

Tabla 29. Rendimiento predictivo de los marcadores, factores de riesgo y la prueba de cribado en la predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de Corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|----------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 123 | 56,8 (36,0-72,7) | 64,9 (58,4-71,1) | 19,2 (11,8-28,1) | 91,6 (85,0-94,6) | 0,656 (0,595-0,713)** |
| SHBG, nmol/L | 232 | 51,6 (33,1-69,8) | 84,0 (78,6-88,5) | 32,5 (20,4-46,6) | 92,1 (87,5-95,4) | 0,657 (0,596-0,714)** |
| HbA1C, % | 5,1 | 71,0 (52,0-85,8) | 61,5 (54,9-67,8) | 21,6 (14,4-30,4) | 93,4 (88,2-96,8) | 0,690 (0,631-0,746)*** |
| Prolactina, µg/L | 59,2 | 38,7 (21,8-57,8) | 89,2 (84,4-92,9) | 34,8 (20,1-52,0) | 90,7 (86,1-94,2) | 0,621 (0,559-0,680)* |
| Triglicéridos, mg/dL | 124 | 35,5 (19,2-54,6) | 84,4 (79,1-88,8) | 25,4 (13,9-40,1) | 89,8 (84,9-93,5) | 0,564 (0,501-0,625) |
| EDAD ≥ 35 años | - | 64,5 (45,4-80,8) | 52,2 (45,5-58,9) | 16,8 (10,8-24,4) | 90,8 (84,4-95,2) | 0,584 (0,521-0,645)* |
| IMC ≥ 30 Kg/m² | - | 16,1 (5,5-33,7) | 88,1 (83,1-92,0) | 16,8 (6,0-34,1) | 91,1 (82,5-91,6) | 0,521# (0,458-0,583) |
| AF DM | - | 54,9 (36,0-72,7) | 69,3 (62,9-75,1) | 21,0 (13,1-31,0) | 91,1 (85,9-94,9) | 0,621 (0,559-0,676)* |
| AP DG | - | 22,6 (9,6-41,1) | 93,1 (89,0-96,0) | 32,8 (15,0-55,0) | 88,9 (84,3-92,6) | 0,578 (0,516-0,639)* |
| AP abortos | - | 41,9 (24,5-60,9) | 62,3 (55,7-68,6) | 14,3 (8,1-22,7) | 87,8 (81,7-92,4) | 0,521# (0,459-0,583) |
| FIV | - | 9,7 (2,0-25,8) | 96,5 (93,3-98,5) | 29,5 (7,2-62,7) | 87,7 (83,0-91,5) | 0,531# (0,469-0,593) |

SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; IMC, Índice de masa corporal (calculado como peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros); AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; AP aborto, antecedentes personales de aborto; FIV, embarazo mediante fecundación in vitro; Se, sensibilidad; Sp, especificidad; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al cribado #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001.

A continuación, se combinaron los marcadores bioquímicos y los factores de riesgo y se comparó el rendimiento diagnóstico de los combinados con el de la prueba de cribado. Se realizaron tres combinaciones para las dos poblaciones estudiadas:

- Combinación de factores de riesgo.
- Combinación de marcadores.
- Combinación de marcadores y factores de riesgo.

Los OR de las variables incluidas en los modelos de predicción obtenidos mediante regresión logística para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa se pueden ver en la Tabla 30, los cuales se compusieron de la edad y de los antecedentes tanto familiares de DM como personales de DG en la caso de la combinación de los factores de riesgo, de los cuatro marcadores bioquímicos en el caso de la combinación de marcadores y de estos mismos marcadores junto con los antecedentes familiares y personales de DM y DG, respectivamente; al combinar los marcadores junto a los factores de riesgo.

Tabla 30. Riesgo atribuido a cada variable incluido en el modelo de predicción de la intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| FR | OR | IC (95%) | p |
|-----------------------------|-----------|-----------------|----------|
| Edad ≥ 35 años | 2,118 | 1,149-3,902 | 0,016 |
| AF DM | 2,873 | 1,576-5,237 | 0,0006 |
| AP DG | 3,837 | 1,696-8,680 | 0,0012 |
| Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,991 | 0,987-0,996 | 0,0001 |
| HbA1C, % | 52,730 | 9,800-283,712 | <0,0001 |
| Prolactina, µg/L | 1,039 | 1,022-1,056 | <0,0001 |
| Triglicéridos, mg/dL | 1,012 | 1,003-1,020 | 0,0088 |
| FR + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,991 | 0,987-0,996 | 0,0002 |
| HbA1C, % | 39,997 | 7,120-224,685 | <0,0001 |
| Prolactina, µg/L | 1,042 | 1,024-1,060 | <0,0001 |
| Triglicéridos, mg/dL | 1,012 | 1,003-1,021 | 0,0078 |
| AF DM | 2,498 | 1,188-5,253 | 0,0157 |
| AP DG | 3,637 | 1,253-10,560 | 0,0176 |

FR, factor de riesgo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

De igual manera en la Tabla 31 podemos ver los OR de las variables incluidas en los modelos de predicción obtenidos mediante regresión logística para el diagnóstico de DG, los cuales incluían la SHBG, HbA1c y PRL y los antecedentes tanto familiares de DM como personales de DG en las combinaciones de marcadores y factores de riesgo, respectivamente. Además, la combinación de marcadores y factores de riesgo incluía estas mismas variables.

Tabla 31. Riesgo atribuido a cada variable incluido en el modelo de predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| FR | OR | IC (95%) | p |
|-------------------------|-----------|-----------------|----------|
| AF DM | 2,812 | 1,294-6,113 | 0,009 |
| AP DG | 4,087 | 1,487-11,235 | 0,0064 |
| Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,993 | 0,988-0,998 | 0,011 |
| HbA1C, % | 22,281 | 3,409-145,617 | 0,0012 |
| Prolactina, µg/L | 1,030 | 1,013-1,047 | 0,0005 |
| FR + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,993 | 0,988-0,999 | 0,0207 |
| HbA1C, % | 17,749 | 2,659-118,473 | 0,003 |
| Prolactina, µg/L | 1,032 | 1,013-1,051 | 0,0009 |
| AF DM | 2,236 | 0,962-5,197 | 0,0615 |
| AP DG | 3,687 | 1,172-11,605 | 0,0257 |

FR, factor de riesgo; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; AF DM, antecedentes familiares de primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

La combinación de los 4 marcadores con los antecedentes personales y familiares de DG y DM en la predicción de las gestantes con intolerancia a la glucosa (Tabla 32), proporciona un mejor rendimiento diagnóstico que el test de O'Sullivan, obteniéndose una capacidad discriminante cercana al 90%. Además, el rendimiento diagnóstico tanto de la combinación de marcadores como del test de O'Sullivan fue superior al obtenido mediante la mejor combinación de factores de riesgo.

En la predicción de gestantes que desarrollarán DG (Tabla 33), la combinación tanto de los tres marcadores (SHBG, HbA1c y PRL) como la de estos con los factores de riesgo (antecedentes personales y familiares de DG y DM) proporciona un mejor rendimiento diagnóstico que el test de O'Sullivan y que la combinación de los factores de riesgo únicamente, obteniéndose una capacidad discriminante cercana al 80% y un elevado VPN en ambos casos.

Tabla 32. Rendimiento predictivo obtenido con la combinación de factores riesgo y marcadores mediante regresión logística en la predicción de intolerancia a la glucosa (DM preexistente y DG) en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de Corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 127 | 72,6 (59,8-83,1) | 74,5 (68,3-80,0) | 29,8 (20,7-40,2) | 94,8 (90,7-97,4) | 0,810 ^{&} (0,760-0,853) ^{***} |
| FR | 0,22 | 46,8 (34,0-59,9) | 81,0 (75,2-85,9) | 26,9 (16,6-39,3) | 91,1 (86,5-94,5) | 0,689 (0,632-0,742) ^{***} |
| Marcadores | 0,23 | 74,2 (61,5-84,5) | 84,0 (78,6-88,5) | 40,9 (29,2-53,4) | 95,6 (92,0-97,9) | 0,865 ^{&&&} (0,821-0,902) ^{***} |
| Marcadores + FR | 0,15 | 82,3 (70-90,8) | 77,1 (71,1-82,3) | 34,9 (25,1-45,7) | 96,7 (93,2-98,7) | 0,884 ^{#&&&} (0,842-0,918) ^{***} |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; FR, factores de riesgo; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado #p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por la combinación de los factores de riesgo &p<0,05; &&p<0,01; &&&p<0,001.

Tabla 33. Rendimiento predictivo obtenido con la combinación de factores riesgo y marcadores mediante regresión logística en la predicción de DG en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de Corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 123 | 56,8 (36,0-72,7) | 64,9 (58,4-71,1) | 19,2 (11,8-28,1) | 91,6 (85,0-94,6) | 0,656 (0,595-0,713)** |
| FR | 0,07 | 64,5 (45,4-80,8) | 64,1 (57,5-70,3) | 21,2 (13,8-30,3) | 92,4 (87,1-96,0) | 0,664 (0,603-0,721)*** |
| Marcadores | 0,10 | 83,9 (66,3-94,5) | 67,1 (60,6-73,1) | 22,5 (15,5-30,7) | 95,9 (91,1-98,6) | 0,787#& (0,732-0,835)*** |
| Marcadores + FR | 0,06 | 90,3 (74,2-98,0) | 58,0 (51,4-64,5) | 24,3 (17,1-32,7) | 97,6 (93,4-99,4) | 0,814###&& (0,762-0,860)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; FR, factores de riesgo; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado #p<0,05; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área obtenida por la combinación de los factores de riesgo &p<0,05; &&p<0,01

8.5.6 Rendimiento predictivo combinado de los marcadores, los factores de riesgo y la prueba de cribado

A continuación, se estudió si la combinación con los factores de riesgo y los marcadores bioquímicos medidos en el primer trimestre de gestación mejoraba el rendimiento diagnóstico de la prueba actual de cribado en la predicción tanto de intolerancia a la glucosa en la gestación como de DG. Para este fin, la población de alto riesgo de intolerancia a la glucosa considerada en los análisis anteriores (gestantes en las que se les realizó el test de O'Sullivan durante el primer trimestre) se las dividió en:

- Predicción de intolerancia a la glucosa: Diabetes (grupos DM preexistente y DG) Normoglucémicas (grupos con cribado negativo y cribado positivo con curva negativa).
- Predicción de DG: DG (grupo con diagnóstico DG) y Normoglucémicas (grupos con cribado negativo y cribado positivo con curva negativa).

Se analizaron, mediante regresión logística, tres posibles combinaciones:

- Test O'Sullivan combinado con factores de riesgo.
- Test O'Sullivan combinado con los marcadores.
- Test O'Sullivan combinado con los marcadores y los factores de riesgo.

En la Tabla 34 se pueden ver los OR de las variables incluidas para la predicción de intolerancia a la glucosa. De todos los factores de riesgo estudiados sólo los antecedentes familiares de DM contribuyeron al modelo de predicción obtenido por este análisis estadístico multivariante, tanto cuando se analizó a los factores de riesgo por separado como cuando se estudiaron de forma conjunta con los marcadores. Por otro lado, de los cuatro marcadores analizados todos salvo los triglicéridos hicieron una aportación significativa al modelo tanto cuando se estudiaron por separado como cuando se analizaron junto a los factores de riesgo.

Tabla 34. Riesgo atribuido a cada variable incluida en los tres modelos de predicción de intolerancia a la glucosa realizados mediante regresión logística en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Cribado + FR | OR | IC (95%) | p |
|----------------------------------|-----------|-----------------|----------|
| O'Sullivan (glucosa 60') | 1,047 | 1,033-1,061 | <0,0001 |
| AF DM | 2,424 | 1.233-4.764 | 0.0174 |
| Cribado + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| O'Sullivan (glucosa 60') | 1,034 | 1,018-1,050 | <0,0001 |
| SHBG, nmol/L | 0.994 | 0.990-0.998 | 0,0126 |
| HbA1C, % | 23,730 | 3.956-142.359 | 0,0005 |
| Prolactina, µg/L | 1,034 | 1.017-1.051 | 0,0001 |
| Cribado + FR + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| O'Sullivan (glucosa 60') | 1,033 | 1,017-1,049 | 0,0001 |
| SHBG, nmol/L | 0.995 | 0.990-0.999 | 0.0173 |
| HbA1C, % | 26.594 | 4.402-160.673 | 0,0004 |
| Prolactina, µg/L | 1.033 | 1.016-1.050 | 0,0002 |
| AF DM | 2.320 | 1.081-4.978 | 0.0307 |

FR, factores de riesgo; AF DM, antedecentes familiares en primer grado de diabetes mellitus; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

En la Tabla 35 se pueden ver los OR de las variables incluidas en los modelos de predicción de DG obtenida por regresión logística en población de alto riesgo. En este caso, el test de O'Sullivan sólo hace una contribución significativa al modelo formado por su combinación con los factores de riesgo (antecedentes tanto personales de DG como familiares de DM). Por tanto, los otros dos modelos coinciden con los del estudio anterior en el que se analizó la combinación de los marcadores bioquímicos y/o factores de riesgo en la predicción de DG en población con alto riesgo (Tabla 31).

Tabla 35. Riesgo atribuido a cada variable incluida en los tres modelos de predicción de DG realizados mediante regresión logística en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Cribado + FR | OR | IC (95%) | p |
|----------------------------------|-----------|-----------------|----------|
| O'Sullivan (glucosa 60') | 1,020 | 1,004-1,036 | 0.0132 |
| AF DM | 2,664 | 1.210-5.865 | 0.0149 |
| AP DG | 3.030 | 1.066-8.612 | 0.0376 |
| Cribado + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,993 | 0,988-0,998 | 0,011 |
| HbA1C, % | 22,281 | 3,409-145,617 | 0,0012 |
| Prolactina, µg/L | 1,030 | 1,013-1,047 | 0,0005 |
| Cribado + FR + Marcadores | OR | IC (95%) | p |
| SHBG, nmol/L | 0,993 | 0,988-0,999 | 0,0207 |
| HbA1C, % | 17,749 | 2,659-118,473 | 0,003 |
| Prolactina, µg/L | 1,032 | 1,013-1,051 | 0,0009 |
| AF DM | 2,236 | 0,962-5,197 | 0,0615 |
| AP DG | 3,687 | 1,172-11,605 | 0,0257 |

FR, factores de riesgo; AF DM, antecedentes familiares en primer grado de diabetes mellitus; AP DG, antecedentes personales de diabetes gestacional; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; OR, Odds Ratio; IC, Intervalo de confianza.

La combinación de la prueba de cribado únicamente con los 3 marcadores o junto a los antecedentes familiares de DM proporcionan un rendimiento diagnóstico significativamente mejor que el test de O'Sullivan en la predicción de la intolerancia a la glucosa en gestantes con alto riesgo (Tabla 36), siendo la capacidad discriminante de ambas combinaciones parecida. Por otro lado, la combinación del test de O'Sullivan con los antecedentes familiares de DM no supone una mejora sobre el test de cribado.

En el caso de la predicción de DG (Tabla 37), el test de O'Sullivan no hizo ninguna aportación ni al modelo compuesto por los marcadores únicamente ni a la combinación de estos con los factores de riesgo quedando excluido de ambos modelos y por tanto al coincidir con el modelo obtenido anteriormente (tabla 33), se expresó de igual manera (marcadores y marcadores+FR). Las combinaciones tanto de marcadores únicamente como junto a los factores de riesgo proporcionaron un mejor rendimiento que el test de O'Sullivan sólo o en combinación con los factores de riesgo con aportación significativa.

Tabla 36. Rendimiento predictivo en la detección de intolerancia a la glucosa obtenido mediante la combinación por regresión logística de factores riesgo y/o marcadores al test de O'Sullivan en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|----------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 127 | 72,6 (59,8-83,1) | 74,5 (68,3-80,0) | 29,8 (20,7-40,2) | 94,8 (90,7-97,4) | 0,810 (0,760-0,853)*** |
| Cribado + FR | 0,143 | 82,3 (70,5-90,8) | 69,0 (62,6-75,0) | 28,4 (20,2-37,9) | 96,3 (92,4-98,5) | 0,823 (0,774-0,865)*** |
| Cribado + marcadores | 0,147 | 83,9 (72,3-92) | 74,9 (68,8-80,3) | 33,3 (24,0-43,7) | 96,9 (93,4-98,8) | 0,881 ^{&##} (0,838-0,915)*** |
| Cribado + marcadores + FR | 0,175 | 80,7 (68,6-89,6) | 82,7 (72,2-87,3) | 41,0 (29,8-53,0) | 96,6 (93,3-98,6) | 0,890 ^{&###} (0,848-0,923)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; FR, factores de riesgo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado #p<0,05; ##p<0,01; ###p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado combinado con los factores de riesgo &p<0,05; &p<0,01.

Tabla 37. Rendimiento predictivo en la detección de DG obtenido mediante la combinación por regresión logística de factores riesgo y/o marcadores al test de O´Sullivan en las gestantes con cribado durante el primer trimestre de gestación.

| Variable | Punto de corte | Se % (IC95%) | Sp % (IC95%) | VPP % (IC95%) | VPN % (IC95%) | Área (IC95%) |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------------------|
| Cribado - Glucosa, mg/dL | 123 | 56,8 (36,0-72,7) | 64,9 (58,4-71,1) | 19,2 (11,8-28,1) | 91,6 (85,0-94,6) | 0,656 (0,595-0,713)** |
| Cribado + FR | 0,09 | 71,0 (52,0-85,8) | 56,2 (49,5-62,8) | 19,5 (12,9-27,7) | 92,8 (87,1-96,6) | 0,718 (0,659-0,772)*** |
| Marcadores | 0,10 | 83,9 (66,3-94,5) | 67,1 (60,6-73,1) | 22,5 (15,5-30,7) | 95,9 (91,1-98,6) | 0,787# (0,732-0,835) *** |
| Marcadores + FR | 0,06 | 90,3 (74,2-98,0) | 58,0 (51,4-64,5) | 24,3 (17,1-32,7) | 97,6 (93,4-99,4) | 0,814###& (0,762-0,860)*** |

Se, sensibilidad; Sp, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; FR, factores de riesgo; IC, Intervalo de confianza. Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área de no significación *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado #p<0,05; ##p<0,01; Diferencias estadísticamente significativas con respecto al área del cribado combinado con los factores de riesgo &p<0,05.

8.6 Complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con la intolerancia a la glucosa

La Tabla 38 resume las complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con la intolerancia a la glucosa durante el embarazo, observadas en la cohorte de gestantes de acuerdo con su historia clínica.

Tabla 38. Complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes

| Variables | DM | DG | No DG | S- |
|--|----|----|-------|-----|
| Macrosomía (>4000g), % | 10 | 11 | 9 | 4 |
| Cesárea, % | 19 | 20 | 18 | 14 |
| RPM, % | 32 | 33 | 33 | 25 |
| Polihidramnios, % [#] | 6 | 5 | 1 | 0 |
| HTA grávida, % [#] | 19 | 10 | 3 | 1 |
| Oligohidramnios, % | 6 | 5 | 5 | 3 |
| Preeclampsia, % | 3 | 1 | 1 | 0 |
| Complicaciones ≥ 1 , % [#] | 63 | 61 | 54 | 42* |

DM, gestantes diagnosticadas de DM preexistente; DG, gestantes diagnosticadas de diabetes gestacional; No DG, gestantes con cribado positivo y curva negativa; S-, gestantes con cribado negativo; RPM, rotura prematura de membranas; HTA, hipertensión arterial; Complicaciones ≥ 1 , frecuencia de aparición de al menos una de las siete complicaciones obstétricas descritas. Diferencias estadísticamente significativas con el resto de los grupos * $p < 0,05$. Diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos DM o DG con los grupos No DG o S-[#] $p < 0,05$.

Las gestantes con cribado negativo son las que presentaron un menor porcentaje de complicaciones obstétricas para todas las patologías observadas, aunque solo se observó significación estadística cuando estas se evalúan de forma conjunta (Complicaciones ≥ 1). En ningún caso se observaron diferencias significativas al comparar los grupos diagnosticados de DM preexistente y DG. Por el contrario, cuando comparamos el grupo con DM preexistente o el de DG con el grupo con cribado negativo o con el de cribado positivo y curva negativa, los dos grupos muestran incrementos significativos en el porcentaje de gestantes que presentan HTA grávida, polihidramnios o al menos una complicación.

8.7 Análisis de los marcadores bioquímicos en las complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con la DG.

En las Tablas 39 y 40 se observa la mediana de la concentración de los marcadores evaluados durante el primer y segundo trimestre de la gestación en las pacientes con complicaciones obstétricas y perinatales reflejadas en su historia clínica.

La SHBG mostró niveles disminuidos durante el primer trimestre en las gestantes que sufrieron una rotura prematura de membranas o al menos una complicación y en presencia de HTA grávida en ambos trimestres. Además, la presencia de polihidramnios se relacionó con niveles aumentados de esta proteína en el segundo trimestre de gestación.

Se observaron ligeros aumentos de HbA1c, en los dos trimestres estudiados, en las gestantes con HTA grávida o partos macrosómicos. Otras complicaciones que cursaron con niveles ligeramente elevados fueron los polihidramnios y el parto por cesárea en el primer y segundo trimestre de gestación, respectivamente.

Las gestantes con HTA grávida o preeclampsia mostraron en ambos trimestres concentraciones más elevadas de PRL que las gestantes que no desarrollaron estas complicaciones. Además, durante el segundo trimestre, también se observaron concentraciones incrementadas de esta hormona en las gestantes con polihidramnios, parto por cesárea o las que padecieron al menos una complicación.

Se hallaron concentraciones más elevadas de triglicéridos en el análisis realizado en el segundo trimestre de las gestantes diagnosticadas de preeclampsia.

Tabla 39. Concentración de los marcadores durante el primer trimestre en las complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes

| Variables, 1ºTrimestre | n | | SHBG, nmol/L | | HbA1C, % | | Prolactina, µg/L | | Triglicéridos, mg/dL | |
|-------------------------------|-----|------|--------------|-----|----------|-----|------------------|------|----------------------|----|
| | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Macrosomía (>4000g) | 59 | 1036 | 296 | 302 | 5,2* | 5,1 | 47,5 | 44,3 | 91 | 90 |
| Cesárea | 169 | 926 | 314 | 301 | 5,1 | 5,1 | 46,4 | 44,2 | 95 | 89 |
| RPM | 304 | 791 | 294* | 306 | 5,1 | 5,1 | 43,4 | 44,6 | 88 | 91 |
| Polihidramnios | 13 | 1081 | 300 | 302 | 5,2* | 5,1 | 48,1 | 44,3 | 97 | 90 |
| HTA grávida | 32 | 1063 | 245*** | 303 | 5,2* | 5,1 | 52,9* | 44,3 | 104 | 90 |
| Oligohidramnios | 41 | 1054 | 285 | 302 | 5,1 | 5,1 | 45,6 | 44,4 | 94 | 90 |
| Preeclampsia | 9 | 1086 | 299 | 302 | 5,1 | 5,1 | 59,1* | 44,3 | 83 | 90 |
| Complicaciones ≥ 1 | 509 | 586 | 298* | 306 | 5,1 | 5,1 | 44,7 | 43,5 | 90 | 90 |

n, número de gestantes; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; RPM, rotura prematura de membranas; HTA, hipertensión arterial; Complicaciones ≥ 1, frecuencia de aparición de al menos una de las siete complicaciones obstétricas descritas. Diferencias estadísticamente significativas *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 40. Concentración de los marcadores durante el segundo trimestre en las complicaciones obstétricas desarrolladas en la cohorte de gestantes

| Variables, 2ºTrimestre | n | | SHBG, nmol/L | | HbA1C, % | | Prolactina, µg/L | | Triglicéridos, mg/dL | |
|-------------------------------|-----|------|--------------|-----|----------|-----|------------------|-------|----------------------|-----|
| | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No | Si | No |
| Presencia complicación | | | | | | | | | | |
| Macrosomía (>4000g) | 59 | 1036 | 591 | 579 | 5,0* | 4,9 | 110,4 | 120,3 | 170 | 164 |
| Cesárea | 169 | 926 | 588 | 578 | 5,0* | 4,9 | 131,2** | 117,2 | 173 | 163 |
| RPM | 304 | 791 | 572 | 586 | 4,9 | 4,9 | 122,3 | 117,2 | 164 | 168 |
| Polihidramnios | 13 | 1081 | 667* | 580 | 5,0 | 4,9 | 177,5* | 119,4 | 154 | 164 |
| HTA grávida | 32 | 1063 | 484** | 583 | 5,0* | 4,9 | 134,3* | 119,0 | 182 | 164 |
| Oligohidramnios | 41 | 1054 | 590 | 581 | 4,9 | 4,9 | 115,2 | 120,1 | 178 | 164 |
| Preeclampsia | 9 | 1086 | 625 | 581 | 5,0 | 4,9 | 198,8* | 119,0 | 230* | 164 |
| Complicaciones ≥ 1 | 509 | 586 | 576 | 586 | 4,9 | 4,9 | 124,5* | 114,2 | 163 | 166 |

n, número de gestantes; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada; RPM, rotura prematura de membranas; HTA, hipertensión arterial; Complicaciones ≥ 1, frecuencia de aparición de al menos una de las siete complicaciones obstétricas descritas. Diferencias estadísticamente significativas *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

8.8 Valores de referencia

Para la obtención de los VR gestacionales de los marcadores evaluados se siguieron las recomendaciones de la IFCC¹⁷². Como se ha explicado con anterioridad, parte de los marcadores evaluados inicialmente fueron descartados tras el estudio caso-control por su escasa contribución al diagnóstico de la enfermedad: glucosa, AG, LHbA1C, ALT, AST, ALP, GGT, PCRhs y colesterol total. Por lo tanto, para estos marcadores se dispone de un número significativamente inferior de datos para la estimación de los VR con respecto a los disponibles para SHBG, HbA1C, PRL y triglicéridos.

Se aplicaron criterios de exclusión de gestantes previamente al cálculo de VR. Estos fueron el tabaquismo (n=153), la obesidad (IMC \geq 30 Kg/m²) (n=104) y la etnia no caucásica (n=14).

Asimismo, al no seguir las variables una distribución gaussiana, se empleó el método no paramétrico para su cálculo.

La Tabla 41 muestra los marcadores que únicamente se analizaron en la primera fase del estudio (caso-control). Como se puede observar, el intervalo de referencia (IR) estimado para la ALP y el colesterol total séricos aumenta significativamente en el segundo trimestre de gestación. Para el resto de los marcadores no se observan cambios significativos.

La Tabla 42 refleja los rangos de referencia estimados en los cuatro marcadores analizados en el estudio prospectivo. Los IR obtenidos para la SHBG, los triglicéridos y la PRL sérica en el primer trimestre de gestación fueron significativamente mayores a los del segundo trimestre; mientras que el IR estimado para el porcentaje de HbA1c fue significativamente menor.

Tabla 41. Valores de referencia de los marcadores analizados en el estudio de caso-control

| Variables | | Valor de referencia | | | |
|----------------------------|-----------|---------------------|---------|------|-----------|
| N = 182 | Semana | Bajo | IC 90% | Alto | IC 90% |
| Glucosa, mg/dL | 9,4-11,9 | 66 | 63-68 | 97 | 96-99 |
| | 23,4-26,3 | 62 | 61-65 | 95 | 91-98 |
| AG, % | 9,4-11,9 | 8,9 | 8,6-9 | 14,3 | 13,8-14,9 |
| | 23,4-26,3 | 9,0 | 8,7-9,1 | 14,5 | 14,1-15,9 |
| LHbA1C, % | 9,4-11,9 | 1,2 | 1,2-1,3 | 1,6 | 1,6-1,7 |
| | 23,4-26,3 | 1,2 | 1,2-1,2 | 1,7 | 1,6-1,8 |
| ALT, UI/L | 9,4-11,9 | 6 | 5-6 | 16 | 14-20 |
| | 23,4-26,3 | 6 | 5-6 | 22 | 19-27 |
| AST, UI/L | 9,4-11,9 | 5 | 4-5 | 17 | 16-18 |
| | 23,4-26,3 | 6 | 6-7 | 24 | 21-29 |
| ALP, UI/L*** | 9,4-11,9 | 21 | 20-22 | 60 | 53-70 |
| | 23,4-26,3 | 28 | 27-30 | 79 | 77-92 |
| GGT, UI/L | 9,4-11,9 | 7 | 6-9 | 30 | 27-37 |
| | 23,4-26,3 | 6 | 5-6 | 21 | 17-38 |
| PCRhs, mg/L | 9,4-11,9 | 0,3 | 0,2-0,6 | 18 | 17-24 |
| | 23,4-26,3 | 0,4 | 0,3-0,7 | 19 | 17-21 |
| Colesterol total, mg/dL*** | 9,4-11,9 | 124 | 98-131 | 245 | 239-256 |
| | 23,4-26,3 | 160 | 148-175 | 333 | 319-347 |

AG, cociente entre albúmina glicosilada y albúmina; LHbA1C, fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; GGT, gamma-glutamil transferasa; PCRhs, proteína C reactiva ultrasensible; IC, Intervalo de confianza, Diferencias estadísticamente significativas entre las semanas 9,4-11,9 y 23,4-26,3 *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Tabla 42. Valores de referencia de los marcadores analizados en toda la cohorte de gestantes

| Variables | | Valor de referencia | | | |
|-------------------------|-----------|---------------------|-----------|-------|-------------|
| N = 774 | Semana | Bajo | IC 90% | Alto | IC 90% |
| SHBG, nmol/L*** | 9,7-11,9 | 186 | 180-203 | 467 | 452-485 |
| | 23,7-26,0 | 405 | 384-409 | 850 | 835-863 |
| HbA1C, %*** | 9,7-11,9 | 4,6 | 4,6-4,6 | 5,5 | 5,5-5,5 |
| | 23,7-26,0 | 4,4 | 4,4-4,5 | 5,3 | 5,3-5,4 |
| Prolactina, µg/L*** | 9,7-11,9 | 17,5 | 15,5-18,3 | 100,9 | 91,2-108,0 |
| | 23,7-26,0 | 52,3 | 50,6-55,5 | 258,6 | 248,3-281,1 |
| Triglicéridos, mg/dL*** | 9,7-11,9 | 50 | 48-51 | 178 | 171-188 |
| | 23,7-26,0 | 86 | 84-88 | 319 | 305-356 |

SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales; HbA1C, hemoglobina glicosilada: IC, Intervalo de confianza, Diferencias estadísticamente significativas entre las semanas 9,7-11,9 y 23,7-26,0 *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

Discusión

9. Discusión de los resultados

En el trabajo de investigación realizado se ha estudiado prospectivamente una amplia cohorte de gestantes en las que se ha evaluado un total de 13 marcadores bioquímicos y revisado la incidencia de una variedad de factores de riesgo para el desarrollo de intolerancia a la glucosa durante el embarazo. Con el fin de reducir la carga analítica y los costes correspondientes, inicialmente se diseñó un estudio caso-control en un subgrupo de las participantes y los marcadores bioquímicos que demostraron resultados esperanzadores se analizaron en toda la cohorte de gestantes.

El estudio tiene una serie de limitaciones:

- Todos los resultados presentados están referidos a dos ventanas temporales dentro de la gestación (semana 10 y 24), siendo imposible extrapolar los resultados obtenidos más allá de estas semanas al no disponer de datos sobre la variabilidad biológica de estos marcadores a lo largo de la gestación.
- A pesar de haber reclutado a un gran número de gestantes, es probable que para algunos marcadores bioquímicos, factores de riesgo o complicaciones con una asociación débil con la intolerancia a la glucosa durante la gestación, ésta no se haya podido corroborar por un insuficiente tamaño muestral.
- El alcance geográfico local del diseño del estudio, con una etnia predominantemente caucásica, hace que los resultados obtenidos no puedan ser extrapolados a otras etnias o poblaciones.
- La utilidad demostrada tanto de los marcadores bioquímicos como de los factores de riesgo en la predicción de la intolerancia a la glucosa se circunscribe al abordaje diagnóstico utilizado en nuestra área (abordaje en 2 pasos con los puntos de corte propuestos por la NDDG), haciendo necesario la confirmación de los resultados obtenidos en otros abordajes diagnósticos.

9.1 Prevalencia y Factores de Riesgo de DG

La prevalencia de intolerancia a la glucosa derivada de nuestro estudio fue del 13% (10,1% DG y 2,8% DM preexistente). Aunque la bibliografía disponible sobre la prevalencia de la DG en España es muy limitada, estos datos concuerdan con los publicados por Ricart et al.¹⁷³, en un estudio realizado en una cohorte de más de 9000 gestantes, y en el que se evaluaba el incremento en la tasa de diagnósticos de DG que supondría el cambio en los criterios diagnósticos propuestos por la ADA en el año 2000. Estos autores, mediante el empleo de los mismos criterios diagnósticos aplicados en nuestro caso, estimaron una tasa de DG en España de un 11,4%. Resultados similares fueron publicados por Duran et al.⁶⁸ en el 2011, quienes, en un estudio en el que se incluyeron 1750 gestantes españolas, obtuvieron una prevalencia de DG del 10,6%.

Al comparar la prevalencia de DG derivada de nuestro estudio con las publicadas en otras regiones se observa que, mientras que ésta es inferior a la estimada en 2019 en todo el mundo (15,8% total; 12,8% de DG y 2,6% diabetes preexistente)⁶⁶, la prevalencia obtenida en nuestra población es superior a la publicada para el continente europeo (10,9%)¹⁷⁴. Una comparación más detallada por zonas geográficas permite observar que la prevalencia obtenida en nuestra cohorte de gestantes es muy superior a la publicada en países como EEUU (6,0%), Francia (7,5%), Alemania (7,0%) y más aún que la de países del norte de nuestro continente donde la prevalencia es mínima (Noruega 4,6% o Suecia 1,8%)^{174,175}; si bien es cierto que la incidencia en otros países mediterráneos es similar (Italia 14,5% o Grecia 10,0%).

Por tanto, a pesar de mostrar una prevalencia inferior a la global, no se debería considerar a nuestra población como de bajo riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa durante la gestación. Además, se debe tener en cuenta que el abordaje diagnóstico utilizado (diagnóstico en 2 pasos mediante los criterios NDDG), es el menos restrictivo de los recomendados por la ADA y, por tanto, la utilización de otros criterios podría situarnos en una prevalencia superior.

En el año 2003, Rozon et al.¹⁷⁶ evaluaron la incidencia de la DG y su asociación con la morbilidad maternofetal en 899 gestantes de nuestra misma área sanitaria obteniendo una tasa de DG (4,67%), muy inferior a la estimada en nuestro estudio. En las últimas décadas, el aumento, tanto en la edad materna como en el IMC de las gestantes, es una tendencia global en los países desarrollados⁵¹. Al comparar la edad promedio que presentaron las gestantes del estudio desarrollado por Rozon et al.¹⁷⁶ (mediana edad DG 33,2 años vs 31,1 años sin DG) con la de las gestantes de nuestra cohorte, en la

que tres de los cuatro grupos presentaron una mediana igual o superior a los 35 años, podemos constatar que en los 15 años transcurridos entre ambos estudios se ha producido un notable aumento en la edad de las gestantes de nuestra localidad. Esto, junto con la utilización de una estrategia diagnóstica diferente, podrían ser las causas del aumento en la prevalencia de DG observado.

De forma similar, si comparamos la mediana de edad de las gestantes reclutadas en el año 2005 para el estudio de Ricart et al.¹⁷³ (31,7 DG y 28,8 cribado negativo) con la de las embarazadas incluidas en el estudio de Duran et al.⁶⁸ entre los años 2011-2012 (35 años DG, 32 años sin intolerancia a la glucosa), observamos un incremento en la edad de las gestantes del orden del observado en nuestra área sanitaria, lo que concuerda, además, con los datos publicados a este respecto a nivel mundial⁵¹.

La detección precoz de la DG permite la toma de medidas terapéuticas tempranas destinadas a disminuir la morbilidad asociada a la enfermedad. Actualmente, el cribado precoz de DG se realiza de forma selectiva en aquellas gestantes consideradas como de alto riesgo de acuerdo a la presencia de alguno de los factores de riesgo asociados a la enfermedad: edad ≥ 35 años, IMC ≥ 30 Kg/m², antecedentes familiares en primer grado de DM, antecedentes personales de DG, SOP, concepción realizada por fecundación in vitro y resultados adversos en gestaciones previas (abortos, macrosomía, anomalías congénitas o gestaciones pretérmino). Por lo tanto, el análisis de la eficacia predictora de estos factores aporta información esencial sobre la idoneidad de la estrategia seguida para la detección precoz de la enfermedad.

Uno de los principales factores de riesgo asociados a la DG es la edad¹⁷⁷. En nuestro estudio, la edad mayor o igual a 35 años fue el factor de riesgo más frecuentemente observado en la cohorte de gestantes, siendo el grupo con cribado negativo el único con una mediana inferior a esta edad (34 años). Como ya se ha señalado, el aumento en la edad de las gestantes es una tendencia común observada en los países desarrollados y una de las posibles causas atribuidas al incremento en la prevalencia de la DG⁴⁷. Grandes estudios y metaanálisis realizados tanto en población caucásica como asiática han informado de un incremento lineal del riesgo de DG con la edad^{49,178}, lo que concuerda con los datos observados en nuestro estudio en gestantes a partir de los 35 años. Dicho incremento del riesgo no se observa en rangos de edad inferiores, probablemente debido a que no es lo suficientemente grande para poder ser observado con nuestro tamaño muestral.

La DG y la DM2 poseen los mismos factores de riesgo. Además, en ambos casos, el desarrollo de la enfermedad se asocia con un estado de resistencia a la insulina junto

a una secreción compensatoria insuficiente por las células β ⁵⁰. En nuestro estudio, las gestantes diagnosticadas de DG y DM preexistente presentaban una mayor prevalencia tanto de antecedentes personales de DG como familiares en primer grado de DM que los grupos normoglucémicos; no obstante, las diferencias observadas en el caso de las gestantes con DG no alcanzaban significación estadística, probablemente debido a un insuficiente tamaño muestral.

En cuanto al riesgo que conlleva poseer antecedentes de enfermedad diabética, tanto los personales de DG (RR 4,50) como los familiares en primer grado de DM (RR 2,85) mostraron una asociación positiva con la intolerancia a la glucosa en la gestación. Resultados similares a los obtenidos en un metaanálisis de estudios publicados sobre la prevalencia de los factores de riesgo de DG realizado Lee et al⁶⁴ en el año 2018.

El riesgo de sufrir un aborto espontáneo durante la gestación está fuertemente relacionado con la edad materna¹⁷⁹, siendo muy probablemente la causa de la alta prevalencia de este factor de riesgo, antecedentes personales de aborto espontáneo (33%), en nuestra cohorte de gestantes. Sin embargo, poseer antecedentes de haber sufrido un aborto en un embarazo anterior no se asoció con un mayor riesgo de padecer intolerancia a la glucosa durante la gestación, probablemente debido a que la influencia de la edad avanzada observada en nuestra cohorte enmascare el posible efecto añadido sobre la intolerancia a la glucosa. No obstante, los grupos con DM preexistente y DG presentaban una mayor, aunque no significativa, frecuencia de historia personal de abortos por lo que es posible que con un mayor tamaño muestral pudiéramos observar esta asociación.

En lo referente a la obesidad, los datos derivados de nuestro estudio muestran que las gestantes con DM preexistente presentaban un IMC (31,0 Kg/m²) significativamente mayor que el observado para el resto de la cohorte, lo que corroboraría que este factor de riesgo podría ser un buen indicador de la presencia de intolerancia a la glucosa previa a la gestación¹⁸⁰. En este sentido, Giannakou et al.¹⁸¹ mediante una revisión de metaanálisis publicados hasta diciembre de 2018 concluyeron que un IMC elevado y el hipotiroidismo previo a la gestación podrían considerarse los principales factores de riesgo para el desarrollo de DG.

El IMC de las gestantes con diagnóstico de DG (24,4 Kg/m²) fue similar al de aquellas con cribado negativo (23,4 Kg/m²). Estos datos son similares a los publicados tanto por Ricart et al.¹⁷³ en 2005 (IMC de 25,2 y 23,5 Kg/m² en gestantes con DG y cribado negativo, respectivamente), como por Duran et al.⁶⁸ casi una década más tarde (IMC 24,6 en DG y 22,5 Kg/m² en normoglucémicas). No obstante, el incremento del IMC

entre el primer y segundo trimestre de gestación del grupo con DG ($3,3 \text{ Kg/m}^2$) fue significativamente mayor al observado en el resto de los grupos sin DG (cribado positivo con curva negativa $2,7 \text{ Kg/m}^2$; cribado negativo $2,8 \text{ Kg/m}^2$). En esta comparación no se tuvo en cuenta el incremento de peso de las gestantes con DM preexistente, al haber sido diagnosticadas, y consecuentemente tratadas, en el primer trimestre de gestación.

En lo referente al riesgo asociado a las diferentes categorías de IMC, sólo la correspondiente a la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) se relacionó con un mayor riesgo de padecer intolerancia a la glucosa en la gestación. Sun et al.¹⁸², en una cohorte compuesta por 3172 mujeres chinas, estudiaron el efecto del IMC pregestacional y el aumento de peso durante el embarazo sobre las complicaciones maternas e infantiles, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre el sobrepeso ($\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$), la obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$) antes del embarazo o el aumento de peso excesivo durante la gestación, con un mayor riesgo de desarrollar DG, hipertensión gestacional y macrosomía. Es probable que en nuestro estudio la ausencia de asociación entre el sobrepeso y el desarrollo de intolerancia a la glucosa se pueda deber a que el incremento de riesgo que conlleva es insuficientemente grande para poder ser observado con nuestro tamaño muestral.

La obesidad, además, se encuentra relacionada con la resistencia a la insulina y la tensión arterial por el denominado síndrome metabólico. Este síndrome no hace referencia a una enfermedad, sino a un conjunto de factores de riesgo que predisponen para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y DM2¹⁸³. Aunque su origen probablemente se deba a una causa multifactorial, la resistencia a la insulina y la obesidad constituyen los principales impulsores de este síndrome¹⁸³. Entre sus muchas acciones, la insulina, promueve la vasodilatación sanguínea, mediante señalización vía PI3K, además de favorecer la absorción renal de sodio¹⁸⁴. Se cree que el desarrollo de resistencia a la insulina disminuye el efecto vasodilatador producido por la hormona, pero conserva su acción renal sobre la absorción de la sal, siendo este, el mecanismo que relaciona la resistencia a la insulina con el desarrollo de hipertensión arterial¹⁸⁴. Por tanto, es de esperar que las gestantes que generan intolerancia a la glucosa durante la gestación, al presentar un nivel de resistencia a la insulina superior a las embarazadas normoglucémicas³³, presenten valores de presión arterial más elevados. A este respecto, hay que tener en cuenta que la presión arterial durante la gestación disminuye de una manera constante hasta el segundo trimestre del embarazo. A partir de este punto, se produce un incremento constante hasta el final de la gestación,

presentando a esa fecha, una presión arterial similar a la pregestacional¹⁸⁵. Ychiro et al.¹⁸⁶ estudiando una cohorte compuesta por 320 gestantes encontró una asociación entre unos niveles elevados de resistencia a la insulina, estimados mediante la concentración del péptido C entre la semana 24 y 30 de gestación, y una presión arterial mayor. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de nuestro estudio, al presentar las gestantes con DG o DM preexistente presiones arteriales tanto sistólicas como diastólicas superiores a los grupos normoglucémicos.

Varios estudios han relacionado el riesgo de DG con el número de gestaciones previas. Neelakandan et al.¹⁸⁷, en una cohorte formada por 1106 gestantes, observaron que las gestantes primigestas poseían un menor riesgo de desarrollo de DG en comparación con las gestantes con mayor paridad. Zhang et al.¹⁸⁸ mediante una revisión sistemática y metaanálisis, en el que incluyeron 103 estudios, analizaron los posibles factores de riesgo y protectores para el desarrollo de DG, concluyendo, al igual que Neelakandan et al.¹⁸⁷, que la nuliparidad es un factor protector para el desarrollo de la enfermedad. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, en donde, a pesar de no hallarse diferencias estadísticas entre los grupos, se puede observar que el grupo con diagnóstico de DG presentaba incluso un mayor porcentaje de primíparas que los grupos normoglucémicos (cribado negativo y cribado positivo con curva negativa). Por tanto, es posible que la alta frecuencia de factores de riesgo observados en nuestra población haya enmascarado el posible efecto protector que tienen las primigestas sobre el desarrollo de la intolerancia a la glucosa durante la gestación.

Por último, aunque existen múltiples estudios que han indagado acerca de la relación entre el hábito de fumar y el desarrollo de intolerancia a la glucosa en la gestación, estos presentan resultados discrepantes. La incidencia observada de fumadoras activas entre las gestantes con DM preexistente y DG fue ligeramente superior a la de las gestantes normoglucémicas, aunque no siendo estas diferencias significativas en ambos casos. England et al.¹⁸⁹ estudiando una cohorte de 4589 gestantes primigestas afirmaron que fumar durante la gestación implicaba un mayor riesgo de desarrollo de intolerancia a la glucosa y que este riesgo aumentaba con el número de cigarrillos consumidos diariamente. Por otro lado, Terry et al.¹⁹⁰ en un gran estudio compuesto por más de 200.000 gestantes, pertenecientes al registro nacional sueco de nacimientos, no encontraron diferencias en el desarrollo de DG o de presencia de DM pregestacional entre gestantes no fumadoras, fumadoras leves (1-9 cigarrillos/día) y fumadoras moderadas e intensas (≥ 10 cigarrillos/día). Nuestros resultados, junto con las discrepancias encontradas en la bibliografía, apuntan a que no existe relación clara

entre el tabaquismo y la DG, siendo necesarios nuevos estudios y metaanálisis sistemáticos para poder valorar adecuadamente esta asociación.

Evaluando en conjunto todos los factores de riesgo de DG valorados en nuestro estudio, se observa que los grupos considerados normoglucémicos presentaban una menor frecuencia de casi todos los factores, aunque una edad materna mayor o igual a 35 años y unos antecedentes de aborto en gestaciones anteriores presentaban una prevalencia reseñable. Ello conlleva que únicamente el 29% de las gestantes del grupo con cribado negativo y el 22% de las embarazadas con curva negativa estén ausentes de factores de riesgo. En consecuencia, si se hubiera aplicado un cribado selectivo de la enfermedad basado en factores de riesgo hubiera sido necesario realizar un cribado precoz al 75% de las gestantes y, a pesar de ello, no habría sido posible diagnosticar correctamente al 19% de las embarazadas. Estos hallazgos concuerdan con los publicados por Cypryk et al.¹⁹¹ en el año 2008. Estos autores realizaron un análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de la DG mediante un estudio de caso-control en el que se incluyeron 1670 gestantes (510 DG), concluyendo que solo el 12% de las gestantes a las que se les diagnosticó DG y el 26% de las normoglucémicas no presentaban factores de riesgo. Estos resultados fueron validados posteriormente mediante estudios en los que se comparaba el cribado selectivo frente al universal^{93,187,192}, y en los que concluía que la tasa de gestantes diagnosticadas de DG que no presentaba factores de riesgo se encontraba entre el 17 y el 31%; datos muy similares a los obtenidos en nuestro estudio.

La comparación del RR que representa cada uno de los factores de riesgo en nuestra corte de gestantes demostró que los antecedentes personales de DG, seguidos de los antecedentes familiares en primer grado de DM, eran los que más influencia tenían en la aparición de la enfermedad. Estos resultados concuerdan con la revisión sistemática y metaanálisis de factores de riesgo de la DG realizado por Lee et al.⁶⁴. Por el contrario, otros factores predictores clásicos que se mencionan como la fecundación in vitro o presentar antecedentes personales de aborto⁶⁴ no mostraron un riesgo añadido para la DG en nuestro estudio. Esta discrepancia con los datos publicados en la bibliografía puede deberse al relativamente bajo tamaño muestral de nuestro estudio.

Con el fin de valorar la eficacia de los factores de riesgo en la predicción de la enfermedad y, por consiguiente, en el abordaje diagnóstico actual, se realizó una valoración de su rendimiento predictivo para la intolerancia a la glucosa (grupos DM preexistente y DG). Los datos obtenidos muestran que si bien ninguno de los factores evaluados presentaba individualmente un rendimiento adecuado, los antecedentes personales de DG mostraban una elevada especificidad (98%), aunque con una muy

baja Se. La presencia de uno o más factores de riesgo, posiblemente por su alta prevalencia, presentaba la tasa más alta de detección de la enfermedad (Se 85,2%), pero con una especificidad muy baja. Por el contrario, la presencia de dos o más factores de riesgo presenta unas adecuadas Sp (71,4%) y Se (58,5%) para la detección de la intolerancia a la glucosa. En general, estos resultados concuerdan con el bajo rendimiento predictivo de los factores de riesgo de DG publicados en otros estudios^{192,193,194}.

Vista la ineficacia de la estrategia basada en factores de riesgo, algunos investigadores han propuesto variaciones en la misma con el fin de mejorar su rendimiento predictivo. Van Leeuwen et al.¹⁹⁵ combinaron los distintos factores de riesgo mediante regresión logística, obteniendo un modelo con el que se alcanzaba un adecuado rendimiento: área bajo la curva de 77% (Se 75,0% y Sp 57,8%). Nuestro modelo combinado, basado también en la regresión logística, supone una mejora del rendimiento predictivo sobre el uso de los factores de riesgo en forma individual. No obstante, el área bajo la curva obtenida en nuestro caso (69,3%) es inferior a la publicada por estos autores. Otro modelo, propuesto por Teede et al.¹⁹⁶, asigna diferentes puntuaciones a cada factor de riesgo y clasifica a una gestante en riesgo si supera una puntuación determinada usada como punto de corte. Mediante este sistema estos autores consiguieron un rendimiento predictivo de los factores de riesgo de 70,3%, similar al observado en nuestro caso.

Aunque estos modelos suponen una ligera mejora sobre el uso de los factores de riesgo por separado, su rendimiento predictivo para la DG está muy lejos del deseado, por lo que sería conveniente cambiar el sistema actual de detección de las gestantes en riesgo o instaurar un cribado universal precoz, adicional al realizado en el segundo trimestre de gestación. El estudio de marcadores bioquímicos con utilidad en la predicción de la intolerancia a la glucosa podría mejorar el modelo de selección de gestantes en alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

9.2 Marcadores bioquímicos en la DG

La valoración de la utilidad de los marcadores bioquímicos en la detección de la intolerancia a la glucosa durante la gestación se llevó a cabo en dos etapas. Inicialmente se realizó un estudio caso-control en el que se incluyeron 111 gestantes diagnosticadas de DG y 222 controles en los que se excluyó la enfermedad mediante la prueba diagnóstica. Esta primera fase permitió seleccionar, entre una amplia batería de marcadores, aquellos más prometedores para el diagnóstico de la enfermedad. Estos marcadores fueron posteriormente evaluados en un estudio prospectivo sobre toda la cohorte de gestantes (1095), con el fin de validar su utilidad en la predicción de DG. Este diseño experimental permitió disminuir la carga analítica necesaria para la realización del estudio, optimizando los costes.

La intolerancia a la glucosa se ha asociado con marcadores elevados en sangre, tanto de inflamación como de obesidad y de resistencia a la insulina⁵⁵, siendo este el motivo por el que aparte de los marcadores glucémicos se decidió incluir también marcadores inflamatorios y de resistencia a la insulina. Además, se decidió estudiar la posible utilidad de la LHbA1c, pese a no haber encontrado apoyo bibliográfico, bajo el razonamiento de que al reflejar cambios recientes en el estado glucémico podría proporcionar una mayor sensibilidad que la HbA1C.

De la selección inicial de marcadores realizada, mediante revisión bibliográfica se descartó la inclusión de:

- Fructosamina, 1,5-AG, insulina y la vitamina D al haber demostrado resultados poco esperanzadores^{112,129,161,170}.
- TNF- α , leptina y adiponectina. Estos marcadores muestran una alta heterogeneidad en los indicadores de rendimiento predictivo publicados en diferentes estudios¹³⁶. Esta variabilidad podría ser debida a la metodología existente para su determinación, basada en inmunoensayos tipo ELISA que ofrecen una baja reproducibilidad y repetibilidad.

De este modo, se evaluaron las siguientes magnitudes:

- Marcadores Glucémicos: Glucosa, HbA1C, LHbA1C, AG
- Marcadores inflamatorios: PCRhs
- Marcadores de resistencia a la insulina: SHBG, prolactina
- Otros: Enzimas hepáticas (ALT, AST, ALP y GGT), metabolismo lipídico (colesterol total y triglicéridos).

En cuanto a los marcadores glucémicos, los datos derivados del estudio caso-control demostraron que la concentración sérica de glucosa en ayunas, la AG y la LHbA1C no ofrecen capacidad discriminante en la predicción de DG. Por el contrario, la HbA1c, marcador glucémico a largo plazo, se mostraba como un marcador prometedor para la predicción de hiperglucemia durante el embarazo, al observarse que las gestantes con diagnóstico de DG presentaban una mediana significativamente superior a la del grupo utilizado como control en ambos trimestres. Estos resultados concuerdan con los publicados en la bibliografía, tanto en lo referente al porcentaje de glicación de las gestantes, como en las diferencias observadas entre los dos grupos^{197,198}.

La aplicación de la HbA1c al estudio prospectivo en toda la cohorte mostró que las gestantes con DM preexistente presentaban una mediana de HbA1C (5,4%) significativamente superior a la del resto de los grupos. De la misma manera, la mediana de la HbA1C del grupo con DG (primer trimestre: 5,2%; segundo trimestre: 5%) era superior a la de los dos grupos normoglucémicos (primer trimestre: 5,1%; segundo trimestre: 4,9%), en ambos trimestres. Estos datos son similares a los publicados por de Amylidi et al.¹⁹⁹ quienes, en un estudio retrospectivo realizado en una cohorte de 218 gestantes (32 con DG), observaron que las gestantes que desarrollaron intolerancia a la glucosa presentaban una mediana significativamente mayor de HbA1c (5.4%) que las normoglucémicas (5.2%). Es probable que la alta precisión que proporciona el instrumento con el que se cuantifica este marcador glucémico (HPLC), junto a una baja variabilidad biológica interindividual²⁰⁰ haya posibilitado que se observaran diferencias significativas a pesar de la escasa diferencia entre ambos grupos.

Debido a estas mínimas diferencias, la mayoría de los estudios disponibles en la bibliografía sobre la utilidad de la HbA1c en la predicción de intolerancia a la glucosa durante la gestación se basan en el establecimiento de puntos de corte, tanto para la predicción de la enfermedad como para su exclusión. Arbiol-Roca et al.²⁰¹, en un estudio caso-control en el que incluyeron a 745 gestantes (38 DG), observaron que en el segundo trimestre, con un punto de corte de 4,8% por debajo del cual se consideraba a una gestante sin riesgo de desarrollar DG, hubiera sido posible evitar la realización del 25,9% de las pruebas de cribado y sólo habría supuesto la pérdida del 5% del total de gestantes diagnosticadas de DG. Por otro lado, un metaanálisis publicado en 2020 sobre la utilidad de la HbA1c en el cribado temprano de la enfermedad, concluyó que el empleo de un punto de corte del 5,7% permitiría identificar a aquellas gestantes con un riesgo muy alto de desarrollar DG²⁰².

Al contrario de lo observado con la fracción estable, la mediana de la LHbA1c era idéntica en gestantes con DG y en normoglucémicas; descartándose por tanto este marcador como posible predictor de intolerancia a la glucosa durante la gestación. Esta nula capacidad discriminante de la LHbA1c podría estar relacionada con una posible sensibilidad analítica insuficiente de la metodología actual, optimizada para la separación de la fracción estable presente en concentraciones más elevadas.

La glucemia en ayunas presentaba una mediana similar en los dos grupos que constituyeron el estudio de caso-control, lo que difiere de la mayoría de las publicaciones encontradas en la bibliografía. Agarwal et al.²⁰³, en un estudio realizado en una población en alto riesgo de DG compuesta por 708 gestantes (184 DG), observaron que, mediante la aplicación de un punto de corte de 85 mg/dL, la concentración de glucosa en ayunas presentaba una Se y Sp para el diagnóstico de DG del 79,9% y del 27,5%, respectivamente. Donovan et al.⁸⁵, mediante una revisión sistemática en el que analizaron el rendimiento predictivo de diferentes pruebas de detección de DG, obtuvieron, con el mismo punto de corte del estudio anterior, una Se del 87 % y una Sp del 52 %. De acuerdo con estos datos, estos autores concluyeron que, por su elevada Se, la principal aplicación de la glucemia en ayunas podría ser la exclusión de la enfermedad. Por el contrario, Correa et al.²⁰⁴, en un estudio en el que evaluaron la utilidad de diferentes marcadores séricos para el diagnóstico de DG durante el primer trimestre de gestación, obtuvieron, para este marcador, resultados similares a los hallados en el nuestro. Una explicación para estas discrepancias podría estar relacionada con el diseño experimental aplicado en los distintos estudios. Mientras que tanto en nuestro caso como en el de Correa et al.²⁰⁴ se trataba de estudios caso-control, Agarwal et al.²⁰³ y Donovan et al.⁸⁵ aplicaron un diseño experimental de cohortes. Una de las principales diferencias es que en estos dos estudios caso-control no se han incluido las gestantes con cribado negativo, lo que podría conllevar una disminución de la capacidad discriminante de la concentración sérica de glucosa.

Con respecto a la AG, los resultados observados difieren de los primeros artículos publicados en los años 2015-2016, en los que la AG se señalaba como una herramienta de elevada Se y Sp para la detección precoz de DG^{120,205}. No obstante, nuevos trabajos publicados con posterioridad mostraron que la AG presentaba un valor limitado en la predicción de DG¹²¹ o incluso nulo²⁰⁶; lo que estaría en concordancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio.

La AG es un marcador glucémico sensible a las fluctuaciones de los niveles de glucemia postprandial debido a la elevada tasa de glicación de la albúmina (entre 8 y 9

veces mayor que la de la HbA1c)¹¹³. En nuestra cohorte, tras la realización del test de O'Sullivan, las gestantes con cribado negativo presentaban una concentración de glucosa significativamente inferior a aquellas con cribado positivo y curva diagnóstica negativa (112 mg/dL vs 152 mg/dL). Esto sugiere que estas últimas podrían presentar un nivel de resistencia a la insulina superior al grupo con cribado negativo, ocasionando concentraciones postprandiales superiores que, además requerirían un mayor tiempo para volver a alcanzar los niveles basales. En consecuencia, sería esperable que el grupo con cribado negativo presentara una mediana de AG inferior al grupo en el que se descartó la enfermedad mediante la prueba diagnóstica. Por lo tanto, el diseño experimental aplicado, en el que se emplearon como controles normoglucémicos a aquellas gestantes con cribado positivo y curva diagnóstica negativa, podría estar relacionado con la falta de capacidad discriminante observado para la AG en el diagnóstico de DG.

Por otra parte, existen muy pocos artículos en la bibliografía que valoren la estabilidad de la AG en muestras almacenadas; si bien en la fase de diseño de nuestro estudio se disponía de una publicación que databa del año 2011, en la que se concluía mediante un estudio retrospectivo, que la concentración de AG era estable en muestras conservadas a -70°C durante 23 años²⁰⁷. No obstante, en el año 2017, Jeffs et al.²⁰⁸ valoraron la estabilidad de la AG en muestras conservadas a diferentes temperaturas, observando aumentos significativos de la concentración de AG en cuestión de horas en las muestras conservadas a temperatura ambiente y de días en el caso de ser almacenadas a -20°C ; no observando cambios cuando se conservaban a -80°C . Por consiguiente, a pesar de conservar las muestras a -80°C , nos planteamos si la posible glicación *ex vivo* que habrían sufrido las muestras podría haber alterado los resultados obtenidos de AG, pudiendo ser, por tanto, la causa de la ausencia de diferencias entre los dos grupos que constituyeron el estudio de caso-control. Para confirmar esta hipótesis se realizó un estudio en el que se evaluaba la estabilidad de la AG en muestras conservadas a diferentes temperaturas (4°C , -20°C y -80°C) que demostró un incremento significativo de la concentración de AG a las 4 y 5 semanas en muestras conservadas a 4°C y -20°C , respectivamente. Las muestras almacenadas a -80°C fueron estables al menos durante los 2 meses que duró el estudio, por lo que se concluyó, al igual que Jeffs et al.²⁰⁸, que la concentración de la AG conservada a -80°C no variaba y por tanto, se descartó la estabilidad de la AG en muestras congeladas como una posible causa de la falta de rendimiento predictivo del biomarcador.

Los estados inflamatorios, especialmente de tipo crónico, se han asociado con la presencia y el desarrollo de una resistencia a la insulina²⁰⁹. Diversos estudios prospectivos muestran que la inflamación, definida por una elevación de la concentración sérica de PCR, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DM2 a medio o largo plazo^{209,210}. La DG es por sí misma un factor de riesgo del desarrollo de DM2, si bien se ha descrito una asociación similar entre su desarrollo y la presencia de inflamación, especialmente en el primer trimestre de embarazo²¹¹. Por lo tanto, sería de esperar que la concentración sérica de PCR, y especialmente de la PCRhs, fuese de utilidad en la predicción precoz de la enfermedad. Sin embargo, los resultados derivados de nuestro estudio no demuestran diferencias en la concentración de PCRhs en gestantes con DG y normoglucémicas, descartándose la utilidad de este marcador para la detección de la enfermedad. Los estudios disponibles en la bibliografía, en los que se ha evaluado la posible utilidad de la PCRhs en la predicción de DG, muestran resultados discordantes. Los primeros trabajos publicados al respecto, como el desarrollado por Maged et al.¹³², señalaban a la PCRhs como un marcador sensible aunque poco específico de la enfermedad. No obstante, estudios posteriores concluyeron que el aparente incremento de la concentración de PCRhs observado en gestantes con DG desaparecía cuando los resultados se ajustaban por el IMC^{134,135}. En nuestra cohorte el IMC fue similar en los 2 grupos de gestantes que compusieron el estudio caso-control, no siendo necesario el ajuste por IMC para la correcta valoración de este marcador.

Con respecto a los marcadores de resistencia a la insulina, en el estudio caso-control mostraron que las gestantes con DG presentaban una concentración sérica de SHBG inferior a la de aquellas con prueba diagnóstica negativa, mientras que la concentración de PRL era más elevada. Estos resultados fueron validados tras su análisis en toda la cohorte, observándose que las gestantes con DM preexistente presentaban una mediana de la concentración de PRL significativamente superior a la del resto de los grupos establecidos, mientras que la concentración de SHBG era significativamente inferior. Resultados similares fueron observados para las gestantes diagnosticadas de DG en ambos trimestres.

Los resultados observados para la SHBG concuerdan con la mayoría de publicaciones disponibles en la bibliografía, en las que su concentración sérica se considera un marcador sensible aunque poco específico para la detección de DG^{132,153,212}. Un metaanálisis publicado en 2006, en el que se evaluó la relación entre la concentración de SHBG y el riesgo de desarrollar DM2, concluyó que

concentraciones elevadas de SHBG se asociaban con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad en la población general de ambos sexos²¹³. A este respecto, Endre et al.²¹⁴, mediante un estudio trasversal en el que utilizaron el estándar oro para estimar la resistencia a la insulina (pinzamiento hiperinsulinémico-euglucémico) y analizaron su relación con la testosterona y SHBG en varones, observaron una mayor asociación entre la SHBG y el índice de sensibilidad a la insulina que entre la testosterona total y la sensibilidad a la insulina, por lo que concluyeron que la concentración de testosterona no permitía explicar por sí misma la asociación observada entre la SHBG y la resistencia a la insulina.

La SHBG es una proteína cuya concentración puede verse alterada tanto por los niveles anormales de hormonas sexuales como por patologías como la obesidad o la enfermedad tiroidea. En nuestro estudio observamos que las gestantes sometidas a FIV y a aquellas con polihidramnios durante el segundo trimestre eran las que presentaban concentraciones séricas más elevadas de SHBG, mientras que aquellas con HTA grávida u obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ Kg/m}^2$) mostraban las concentraciones más bajas de toda la cohorte. No obstante, es necesario señalar que el porcentaje de embarazadas en las que se observó cualquiera de estas patologías fue mínimo, mientras que el IMC de todos los grupos de gestantes fue similar. Por ello, consideramos que la influencia de estos factores en los resultados derivados de nuestro estudio puede considerarse despreciable.

En población no gestante, la hiperprolactinemia se ha asociado con una disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono debido a que, aunque esta hormona estimula la secreción de insulina también promueve una resistencia a su acción²¹⁵; observándose además que la normalización de los niveles de la PRL revierte esta situación²¹⁶. Por lo tanto, sería esperable que esta misma asociación se observase con el desarrollo de intolerancia a la glucosa durante la gestación, razón por la cual este marcador fue seleccionado para su estudio.

Las escasas publicaciones disponibles en la bibliografía sobre la relación entre la PRL y la DG muestran resultados contradictorios. Overgaard et al.²¹⁷, en el año 2020, analizaron en una cohorte de 1497 gestantes la asociación entre la PRL y el desarrollo de DG en los tres trimestres de gestación. Estos autores observaron que las gestantes con DG presentaban una concentración de sérica de PRL significativamente menor a las normoglucémicas en el tercer trimestre, no observando diferencias en los dos primeros. Por el contrario, Ekinci et al.¹⁵⁷ y Li et al.²¹⁸ observaron que la hiperprolactinemia se asociaba con intolerancia a la glucosa durante de la gestación independientemente de la edad, el IMC o la paridad.

A pesar las diferencias significativas observadas en los niveles de PRL entre los grupos de gestantes, las concentraciones individuales mostraban una alta dispersión. Es posible que las condiciones de práctica habitual en las que se obtuvieron las muestras, sin un reposo previo a la extracción de al menos treinta minutos, podrían haber contribuido a esta elevada dispersión, puesto que la concentración de esta hormona se encuentra muy influenciada por las condiciones preanalíticas, especialmente por el estrés.

Los resultados derivados de nuestro estudio muestran que ninguna de las enzimas hepáticas evaluadas (ALT, AST, ALP y GGT) demostraban utilidad en la detección de DG. Los estudios publicados hasta la fecha han arrojado resultados contradictorios. Lee et al.²¹⁹, mediante un estudio retrospectivo en el que se incluyeron a 2322 gestantes, observaron que una concentración elevada de ALT al inicio del embarazo se asociaba con un mayor riesgo de DG. Del mismo modo, Song et al.²²⁰, en una cohorte de 1128 gestantes, observaron que, en el primer trimestre de gestación, el ratio ALT/AST era más alto en las gestantes que posteriormente desarrollaban DG. Xiong et al.¹⁶⁵, en un estudio prospectivo en 2073 gestantes y desarrollado en el primer trimestre de la gestación, concluyeron que concentraciones elevadas de ALP se relacionaban con un mayor riesgo de DG. Por otro lado, Zhao et al.²²¹, mediante un metaanálisis en el que revisaron la relación entre la concentración de las enzimas hepáticas y el riesgo de desarrollar DG durante la gestación, concluyeron que sólo la GGT era un predictor significativo del desarrollo de la enfermedad. Por el contrario, Tan et al.²²², en un estudio en que incluyeron a 2610 gestantes (319 DG), evaluaron la influencia de la concentración de ALT, AST y GGT en el riesgo de desarrollar DG. Estos autores observaron, al igual que en el estudio de Zhao et al.²²¹, concentraciones significativamente más altas de GGT en aquellas gestantes que desarrollaban DG. No obstante, mediante el ajuste de los resultados por la edad y el IMC esta diferencia desaparecía, por lo que estos autores concluyeron, al igual que en nuestro estudio, que la concentración de las enzimas hepáticas carecía de utilidad en la valoración del riesgo de DG. En nuestro caso, al presentar las gestantes incluidas en el estudio caso-control una edad e IMC similar, no fue necesario el ajuste de los resultados en función de estas variables de confusión.

Por último, el estudio del metabolismo lipídico reveló que, mientras que la concentración sérica de colesterol total era similar en gestantes con DG y normoglucémicas, la concentración de triglicéridos era significativamente mayor en las primeras, tanto en el primer como en el segundo trimestre. La evaluación de este marcador bioquímico en el estudio prospectivo de toda la cohorte de gestantes reveló que, al igual que lo observado para HbA1c y PRL, tanto las gestantes con DM preexistente como aquellas con DG presentaban concentraciones de triglicéridos más elevadas que las gestantes normoglucémicas. La relación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de dislipemia es ampliamente conocida²²³ y permite explicar la hipertrigliceridemia observada en estas gestantes.

Los resultados obtenidos para el metabolismo lipídico concuerdan con los publicados en la bibliografía. Li et al.²²⁴, en un artículo en el que incluyeron a 2488 gestantes (356 DG), evaluaron la posible asociación entre el estado del metabolismo lipídico en las primeras etapas de la gestación y el riesgo de desarrollar DG. Estos autores concluyeron que, aunque las gestantes con diagnóstico de DG presentaban concentraciones significativamente aumentadas de triglicéridos, colesterol total y LDL y reducidas de HDL en comparación con los grupos de control, sólo el HDL en mujeres delgadas y los triglicéridos en delgadas y obesas mantenían su capacidad discriminante tras del ajuste de los datos por el IMC. Asimismo, Ryckman et al.¹⁶⁸, en una revisión sistemática y metaanálisis del metabolismo lipídico durante la gestación y su asociación con la DG, observaron que los triglicéridos era el único marcador evaluado en el que se demostraban diferencias significativas entre las gestantes con y sin DG.

9.3 Rendimiento predictivo

Por medio del índice de Youden se identificó el punto de corte que optimizaba la relación entre Se y Sp y secundariamente los VPP y VPN para los factores y marcadores bioquímicos seleccionados, y su capacidad discriminante se evaluó mediante curvas de rendimiento predictivo. Hay que tener en consideración que tanto las áreas bajo la curva como los valores predictivos fueron estimados para la prevalencia de la intolerancia a la glucosa observada en nuestra cohorte de gestantes (13%).

La SHBG mostró un elevado rendimiento predictivo en la discriminación de las gestantes con DM preexistente (83,5%), siendo el rendimiento obtenido en la diferenciación entre DG y gestantes normoglucémicas tanto en el primer (64,0%) como en el segundo trimestre de gestación (68,9%) bastante más discreto. Luo et al.²¹² en un metaanálisis publicado en el año 2021, en el que se incluyeron 7 estudios, analizaron el valor predictivo de la SHBG en la detección de la DG. Estos autores obtuvieron un área bajo la curva para la predicción de DG en el primer trimestre de gestación (76%) superior a la obtenida en nuestro caso. Sin embargo, también observaron una gran heterogeneidad entre los resultados publicados, lo que limita la fortaleza de este análisis. Además, en la revisión de los estudios incluidos en el metaanálisis se han encontrado ciertas características que podrían haber contribuido a la obtención de un mejor rendimiento, como la exclusión de gestantes con hipertensión arterial o un mayor IMC en el grupo diagnosticado de DG.

La HbA1c mostró un rendimiento similar al obtenido por la SHBG, tanto en la predicción de DM preexistente (83,4%) como en el primer (64,2%) y segundo trimestre (64,5%) de DG. Hinkle et al.²²⁵ en un estudio de caso control que contó con 321 gestantes (107 DG), analizó la capacidad de la HbA1c, medida en el primer trimestre de gestación, en la predicción de las gestantes que desarrollaron DG, obteniendo un rendimiento muy similar al obtenido en nuestro caso (65% frente a 64,5%). Sin embargo, también se han publicado resultados discordantes. Valadan et al.²²⁶ en un estudio en el que incluyeron a 700 gestantes (115 DG) evaluaron la utilidad de HbA1c en la detección temprana de DG obteniendo un rendimiento predictivo de 84%. Este mejor rendimiento podría deberse a que, en contraste con nuestro estudio, la gestantes presentaban diferencias en la incidencia de factores de riesgo como la edad (DG 32,6, normal 30,6) o el IMC (DG 27,2, normal 24,9) entre ambos grupos. Un estudio que apoyaría esta hipótesis es el realizado por Berggren et al.²²⁷. Estos autores, observaron en 250 gestantes (6% DG), que las gestantes que desarrollaron

DG en comparación con las gestantes que no la desarrollaron presentaban niveles más elevados de HbA1c y menores de SHBG, pero estas diferencias, desaparecían al ajustar los resultados por el IMC, ajuste que en nuestro caso no fue necesario al no observarse, para este factor de riesgo, diferencias entre las gestantes con DG y las normoglucémicas.

La PRL demostró una capacidad para diferenciar a las gestantes que presentaban DM preexistente (72,0%) inferior a la obtenida por la HbA1c y la SHBG. En cambio, su rendimiento medido durante el primer trimestre (62,2%) fue similar al de los otros tres marcadores en la predicción de las gestantes que desarrollaron DG. Es posible que la determinación de este marcador en una extracción realizada tras un reposo previo de 30 minutos pudiera presentar un mejor rendimiento predictivo que el observado. Siendo ya pocos los estudios que han valorado esta hormona como un posible marcador en la predicción de la intolerancia a glucosa en la gestación^{157,217,218}, no se ha podido encontrar ningún artículo en el que se haya estudiado su rendimiento predictivo.

Los triglicéridos demostraron, al igual que la PRL, un rendimiento predictivo inferior al presentado por la HbA1c y la SHBG para la predicción de DM preexistente (76,1%). Además, en la predicción de las gestantes que desarrollaron DG, el rendimiento de los triglicéridos medidos en el segundo trimestre de gestación (60,3%) fue inferior al de la SHBG y la PRL, siendo similar al resto de los marcadores en la predicción de esta enfermedad al determinarla durante el primer trimestre de gestación (62,5%). Wang et al.²²⁸, en el año 2021, publicaron los resultados de un estudio en una cohorte compuesta por 1440 gestantes (DG 607), en el que valoraron la utilidad clínica de los triglicéridos, afamina y a la relación plaqueta-linfocitos medidos en el primer trimestre, en la predicción de las gestantes que desarrollaban DG. El área bajo la curva que presentaban los triglicéridos (62,0%) era muy similar a la observada en nuestro caso. Por el contrario, en el artículo publicado por Ren et al.²²⁹ que incluía a 99 gestantes (DG 51), obtuvieron un rendimiento predictivo superior (81,0%), si bien esta mejora del rendimiento podría ser debida a la elevada prevalencia de DG observada en las gestantes incluidas en este estudio (51,5%).

Los cuatro marcadores demostraron un mejor rendimiento en la predicción de DM preexistente que en la DG. Este mejor rendimiento puede estar relacionado con la elevada prevalencia de obesidad observada en este grupo de gestantes. Un incremento en el IMC se asocia con un mayor grado de resistencia a la insulina que a

su vez provoca niveles aumentados de triglicéridos, PRL y HbA1c y disminuidos de SHBG^{215,230,231,232}. Por tanto, es posible que el mayor IMC que presenta el grupo con diagnóstico de DM preexistente haya provocado una mayor variación en la concentración de estos marcadores en comparación con la del resto de los grupos, con el consiguiente aumento en su rendimiento predictivo. No obstante, con la inclusión del IMC en el modelo combinado que se discute a continuación, los marcadores bioquímicos siguen realizando una aportación significativa al mismo y, por tanto, se consideran predictores independientes al IMC en la detección de la DM preexistente.

En la predicción de la DG, se aprecia un mejor rendimiento predictivo en la comparación de las concentraciones de los cuatro marcadores bioquímicos en este grupo de gestantes con las de las embarazadas con cribado negativo que cuando se comparan con las del grupo con cribado positivo y curva negativa. Estos resultados respaldan la hipótesis de que las gestantes con cribado positivo y curva diagnóstica negativa podrían presentar un estado resistencia a la insulina mayor que el de las gestantes con cribado negativo²³³.

La combinación de los marcadores bioquímicos mediante regresión logística mostró que todos realizaban una aportación significativa a los modelos de predicción tanto de DM preexistente como DG. El modelo de predicción obtenido mediante este análisis multivariante supuso una mejora respecto al rendimiento predictivo obtenido con cada uno de los marcadores por separado, tanto para la DM preexistente (91,6%) como en la DG en ambos trimestres (73,9% en el primer trimestre y 75,6% en el segundo). La adición de los factores de riesgo al modelo de predicción mostró que mientras los cuatro marcadores seguían contribuyendo al modelo, sólo el IMC y los antecedentes, tanto personales de DG como familiares de DM, hacían una contribución significativa. Si embargo, la aportación de estos factores de riesgo supuso una ligera, aunque significativa mejora sobre el modelo previo, logrando un rendimiento predictivo del 96,3% en la DM preexistente y del 76,6% y 76,7% en el primer y segundo trimestre de DG, respectivamente. Kotzaeridi et al.²³⁴ analizaron el rendimiento de quince modelos predictivos existentes en la bibliografía, incluyendo tanto marcadores como factores de riesgo, en la predicción de DG en una cohorte de 1132 gestantes (DG 239) obteniendo unas áreas bajo la curva entre el 60,7% y el 76,9%. Del mismo modo, Meertens et al.²³⁵ analizaron doce modelos en una cohorte de 5260 gestantes (DG 127) obteniendo rendimientos entre el 68% y el 75%. Por tanto, nuestro modelo de predicción de DG se encontraría en la zona alta de los considerados por estos autores. El modelo con

mejor rendimiento predictivo (76,9%) de los analizados por Kotzaeridi et al.²³⁴ y Meertens et al.²³⁵ fue propuesto por Benhalima et al.²³⁶ en el año 2020 e incluía un total de 9 variables, de las cuales 6 eran factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad (altura, peso, edad, etnia, antecedentes tanto personales de DG como familiares en primer grado de DM), siendo las otras 3, marcadores bioquímicos (glucosa plasmática en ayunas, triglicéridos y HbA1c). Comparando ese modelo con el derivado de nuestro estudio se observa que con tres variables menos (2 factores de riesgo y 4 marcadores bioquímicos) se obtiene un rendimiento similar (76,6% frente 76,9 %).

Por otro lado, en población de alto riesgo para la intolerancia a la glucosa (gestantes a las que se les realizó un cribado precoz), el test de O'Sullivan obtenía, durante el primer trimestre y mediante un punto de corte de 127 mg/dL, una Se de 72,6% y una Sp de 74,5% con un área bajo la curva ligeramente superior al 80%. Asimismo, el punto de corte utilizado rutinariamente en nuestra Área sanitaria en ambos trimestres (≥ 140 mg/dL) obtenía una Se de 66,1% y una Sp de 80.5% en el primero. Sin embargo, no ha sido posible valorar su rendimiento predictivo en el segundo trimestre al no realizarse curva diagnóstica a las gestantes con un resultado inferior al punto de corte de 140 mg/dL. Siegmund et al.²³⁷ observaron, mediante la utilización de la monitorización continua de glucosa en 32 gestantes, que se produce un aumento constante durante el transcurso del embarazo de la glucemia postprandial. En consecuencia, un mismo punto de corte usado durante el cribado del primer trimestre debería proporcionar una menor Se y una mayor Sp y explica por qué el punto de corte óptimo observado fue de 127 mg/dL, inferior a 140 mg/dL.

Existen estudios que valoran la capacidad discriminante del test de O'Sullivan pero todos se desarrollan durante el segundo trimestre, no habiéndose encontrado bibliografía en la que se haya valorado su capacidad discriminatoria en el cribado precoz de la enfermedad. Van Leeuwen et al.²³⁸ mediante una revisión sistemática y metaanálisis en el que se incluyeron 26 estudios, estimaron el rendimiento predictivo obtenido por la prueba de cribado en la detección de DG durante el segundo trimestre de gestación. Estos autores, clasificaron los resultados dependiendo del punto de corte utilizado y de la composición de la cohorte de gestantes (todas o sólo aquellas con factores de riesgo). En gestantes con factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad y con el mismo punto de corte utilizado en nuestro caso (≥ 140 mg/dL), estos autores concluyeron que el test de cribado posee una Se del 74% y una Sp del 77% en el diagnóstico de la DG. Este rendimiento predictivo no es directamente transferible al primer trimestre de gestación, aunque la Se y Sp que observamos en el

mismo son notablemente similares a las obtenidas en nuestro caso para un punto de corte de 127 mg/dL. No obstante, en el primer trimestre el rendimiento real es probablemente inferior al observado (81,0 %) al haber asumido para su estimación que todas las gestantes con glucemias postsobrecarga inferiores al punto de corte en el segundo trimestre no desarrollaron posteriormente intolerancia a la glucosa.

Considerando la intolerancia a la glucosa en conjunto (grupos DM preexistente más DG) el test de O'Sullivan medido en el primer trimestre de gestación demostró un rendimiento predictivo superior a los diferentes marcadores y factores de riesgo, aunque la diferencia con la SHBG y la HbA1c no era significativa. En cambio, para la DG la prueba de cribado obtenía unos resultados más modestos, con un rendimiento predictivo similar al de los cuatro marcadores, a la edad (≥ 35 años) y a los antecedentes, tanto personales de DG como familiares en primer grado de DM. El inferior rendimiento presentado por todas las variables estudiadas para la DG, podría estar relacionado con la influencia del IMC, puesto que las gestantes con DM preexistente presentaron un IMC superior al resto de los grupos, estando este índice asociado con el grado de resistencia a la insulina²³⁰. Una mayor resistencia a la insulina conlleva glucosas postprandiales superiores y en consecuencia elevará tanto los resultados del test de O'Sullivan como el porcentaje de HbA1c. Además, una mayor resistencia a la insulina se relaciona con concentraciones superiores de triglicéridos y PRL e inferiores de SHBG^{215,230,231,232}.

En el cribado del primer trimestre tanto la combinación de los factores de riesgo como la de los marcadores bioquímicos, así como la de ambos, mostró que los antecedentes personales de DG y familiares en primer grado de DM, y los marcadores SHBG, HbA1c y PRL hacían una aportación significativa a los tres modelos, tanto en la predicción de intolerancia a la glucosa como en la de DG. Por otro lado, sólo el modelo combinado de marcadores bioquímicos y factores de riesgo aportaba una ligera mejora en la predicción de intolerancia a la glucosa respecto al test de O'Sullivan, mientras que en la predicción de DG la combinación de los marcadores únicamente y el modelo combinado de marcadores y factores de riesgo mejoraban el rendimiento obtenido por el test de O'Sullivan. Si bien no se han encontrado comparaciones entre el test de O'Sullivan y los diferentes algoritmos predictivos presentes en la bibliografía, destaca que de los 15 modelos de predicción precoz de DG analizados por Kotzaeridi et al.²³⁴, el que obtuvo un mejor rendimiento (76,9 %) fue el único que además de factores de riesgo contempló el uso de marcadores bioquímicos.

En las gestantes con prueba de cribado realizada en el primer trimestre es de destacar que en ambos ámbitos de predicción el rendimiento de la combinación de marcadores

bioquímicos fue superior a la obtenida por la combinación de los factores de riesgo. Si bien no es posible realizar la comparación del rendimiento predictivo de los marcadores con el del test de O'Sullivan en el segundo trimestre en la población en alto riesgo de intolerancia a la glucosa ni en población gestante en general, sí es posible la comparación con los factores de riesgo en ambas poblaciones y trimestres. En población gestante general, la combinación de los marcadores analizados en el primer trimestre para la predicción de DM preexistente (91,6%) supuso una ligera pero significativa mejora del rendimiento sobre el de los factores de riesgo (86,1%) para esta enfermedad. Del mismo modo, en la predicción de DG, la combinación de marcadores analizados tanto en el primer trimestre (73,9%) como en el segundo trimestre de gestación (75,6%) demostró un rendimiento predictivo superior al de los factores de riesgo (61,5%). Además, la combinación de marcadores junto a factores de riesgo mejoró significativamente la capacidad discriminante en la DM preexistente (96,3%) y en la DG tanto en el primer (76,7%) como en el segundo trimestre de gestación (77,7%) e incrementó las diferencias observadas respecto al rendimiento proporcionado únicamente por los factores de riesgo. Por consiguiente, tanto en población gestante en general como en la de alto riesgo para la intolerancia a la glucosa, la inclusión de los marcadores bioquímicos al modelo que incluía sólo los factores de riesgo, supuso una evidente mejora en el rendimiento predictivo e indica que el uso de este modelo combinado de predicción podría ser de gran utilidad en la selección de gestantes en riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa en la gestación. Además, considerando el elevado VPN que presenta este modelo combinado para la predicción de DM preexistente (99,0%) y para la DG, tanto en el primer (93,5%) como en el segundo trimestre (94,4%), serán muy pocas las gestantes clasificadas como de bajo riesgo que desarrollarán la enfermedad. Estos resultados concordarían con los obtenidos por van Hoorn et al.²³⁹ en un estudio multicéntrico compuesto por 3723 gestantes en el que compararon el rendimiento predictivo de la presencia de al menos un factor de riesgo frente a diferentes modelos de combinación de los mismos presentes en la bibliografía. Estos autores observaron que los modelos predictivos obtenían un mejor rendimiento predictivo (74%-78%) que el enfoque basado en un único factor de riesgo (72%) y que además únicamente con la adición de un marcador bioquímico a los algoritmos predictivos (glucosa en ayunas) se conseguía una pequeña, aunque no significativa, mejora en el rendimiento de los mismos (78%-80%).

Por último, dado que el test de O'Sullivan es la práctica clínica establecida se evaluaron las aportaciones en el rendimiento predictivo de diferentes modelos que

combinan el test con los marcadores y factores de riesgo, estudiados en el primer trimestre, en la detección tanto de intolerancia a la glucosa como en DG. En estos modelos predictivos, los triglicéridos no hacían una aportación significativa mientras que los antecedentes personales de DG sólo contribuían en la predicción de DG. En el caso de la intolerancia a la glucosa la combinación del test de O'Sullivan, tanto con los marcadores bioquímicos únicamente (88,1%) como con los marcadores y los factores de riesgo (89,0%) mejoraban ligera pero significativamente el rendimiento proporcionado por el test sólo (81,0%). Sin embargo, en la predicción de DG, la combinación del test de O'Sullivan con los marcadores bioquímicos tanto solos como con los factores de riesgo reflejó que el test de O'Sullivan no realizaba ninguna aportación al rendimiento predictivo de ambos modelos. Esto indica que en la predicción de DG en gestantes con alto riesgo de intolerancia a la glucosa la combinación de marcadores y de estos con los factores de riesgo proporcionan un rendimiento superior al del test de O'Sullivan realizado durante el primer trimestre de gestación. Por otra parte, la combinación de la prueba de cribado únicamente con los factores de riesgo no proporcionó una mejora significativa sobre el rendimiento predictivo del test sólo.

9.4 Complicaciones obstétricas

Mediante la revisión de las historias clínicas de las gestantes incluidas en el estudio, se recopiló la frecuencia de aparición de las principales complicaciones obstétricas asociadas a la intolerancia a la glucosa.

La macrosomía, es una de las complicaciones más frecuentemente relacionadas con la intolerancia a la glucosa durante la gestación²⁴⁰. La mayor resistencia a la acción de la insulina, junto con una respuesta insuficiente por las células β para segregar una mayor cantidad de la hormona, provoca que las gestantes con DG o DM tengan una concentración de glucosa sanguínea superior a la de las gestantes libres de enfermedad^{33,32}. Este incremento en la concentración de glucosa conlleva un aumento de su aporte al feto a través de la placenta, que a su vez provoca un aumento en la producción de la insulina fetal, que al ser una hormona principalmente anabólica da lugar a un aumento de la reserva grasa y proteica del feto, con el consecuente aumento de peso³⁸. Por tanto, sería de esperar que la frecuencia de macrosomía fuera superior en la descendencia de las gestantes diagnosticadas de DM preexistente o DG. Sin embargo, en nuestro estudio el peso al nacimiento fue muy similar en toda la cohorte de gestantes. Resultados similares han sido publicados por Rozon et al¹⁷⁶ en nuestra misma área sanitaria, donde el peso de los recién nacidos con DG (3119 g) fue semejante al grupo normoglucémico tomado como control (3164 g). Existen múltiples ensayos clínicos y metaanálisis en los que analizan la utilidad de los diferentes tratamientos médicos utilizados en el manejo de las gestantes con intolerancia a la glucosa, observando que los neonatos de las gestantes con DG a tratamiento presentaban un menor porcentaje de macrosomía y de peso al nacimiento que los de las gestantes normoglucémicas^{241,242,243}. Por tanto, la ausencia de diferencias en el peso al nacimiento de los diferentes grupos que compusieron nuestra cohorte de gestantes se debe, probablemente, a la eficacia de las medidas adoptadas para el control de las embarazadas con diagnóstico de intolerancia a la glucosa. En cuanto a las gestantes que tuvieron recién nacidos macrosómicos, se observó que estas pacientes presentaron un porcentaje de HbA1c durante el embarazo ligeramente mayor al de las gestantes cuya descendencia tuvo un peso al nacimiento inferior a 4 Kg. Estos resultados concuerdan con los publicados en el estudio HAPO²⁴⁴. Estos autores, observaron que la concentración de HbA1c presentaba una ligera asociación con la macrosomía (OR 1,22 IC95%: 1,16-1,28), el parto por cesárea (OR 1,20 IC95%: 1,15-1,24) y la preeclampsia (OR 1,42 IC95%: 1,33-1,52)²⁴⁵.

Por otro lado, la propia macrosomía se asocia con un riesgo aumentado de traumatismo en el nacimiento y de parto por cesárea⁸⁶. Un estudio realizado en el año

2012 en Francia, en el que se incluyeron todos los nacimientos acontecidos ese año (796.346, DG 57.629), evaluó la relación entre la DG y los resultados perinatales adversos, concluyendo que las gestantes que desarrollaron DG tenían un mayor riesgo tanto de recién nacido macrosómico (OR 1,8 IC95%: 1,7-1,8) como de parto por cesárea (OR 1,4 IC95%: 1,4-1,4)²⁴⁶. En nuestro caso, y de forma similar a la macrosomía, no se observan diferencias significativas en la frecuencia de partos por cesárea entre los cuatro grupos en los que se dividió la cohorte de gestantes, siendo posiblemente la causa de la discrepancia la baja tasa de macrosomía observada. No obstante, nuestros datos muestran que tanto la HbA1c como la PRL, medidas durante el segundo trimestre de gestación, se asociaban significativamente con el parto con cesárea. Estos datos podrían concordar con los publicados por Hong et al.²⁴⁷ quienes, en una cohorte compuesta por 1000 gestantes, observaron que la HbA1c en el tercer trimestre de gestación era significativamente mayor en las gestantes que tuvieron un parto por cesárea (5,4%) que en aquellas con parto vaginal (5,3%). En cuanto a la PRL, la mayor concentración observada en gestantes con parto por cesárea podría estar relacionada con un mayor grado de resistencia a la insulina, al estar esta complicación obstétrica relacionada con la frecuencia de recién nacidos macrosómicos^{32,33}.

En nuestro estudio, las gestantes con intolerancia a la glucosa (grupos DG, DM) presentaron una edad gestacional al parto similar, siendo en ambos casos ligera, aunque significativamente inferior a la de los grupos normoglucémicos. Diboun et al.²⁴⁸ evaluaron el perfil metabólico de 67 gestantes (14 DM2, 32 DG, 21 controles) con el fin de encontrar nuevos marcadores que permitieran identificar a las gestantes con riesgo aumentado de parto pretérmino. Estos autores concluyeron que la edad gestacional al momento del parto de las gestantes con DM2 fue 2 semanas inferior en comparación con las gestantes que desarrollaron DG y las tomadas como controles, no hallando diferencias entre estos dos últimos grupos. Esta discrepancia con nuestros resultados podría ser debida a la eficacia de los tratamientos médicos adoptados en nuestra cohorte de gestantes.

La RPM afecta a cerca del 10% de los embarazos, siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal^{249,250}. Aunque la etiología de la RPM todavía no está clarificada se cree que tiene un origen multifactorial²⁵¹. Estudios recientes han concluido que la intolerancia a la glucosa durante el embarazo es un factor de riesgo para la RPM^{252,253}. Sin embargo, en nuestro estudio la tasa de RPM en los diferentes grupos que compusieron la cohorte de gestantes fue similar, posiblemente debido a que el incremento de riesgo que implica no es lo

suficientemente grande para poder ser observado con nuestro tamaño muestral. Además, ninguno de los marcadores bioquímicos analizados en nuestro estudio ha podido considerarse como un buen predictor de RPM. Los únicos estudios disponibles en la bibliografía a este respecto se centran en la capacidad de los marcadores bioquímicos (PCR, IL-6 o procalcitonina) para la predicción de las consecuencias de la RPM (corioamnionitis), no habiéndose publicado hasta la fecha ningún estudio en el que se evalúen como posibles predictores de esta complicación obstétrica^{254,255}.

En cuanto a la asociación entre la intolerancia a la glucosa y los trastornos volumétricos del líquido amniótico, tanto para la presencia de un volumen aumentado (polihidramnios) como disminuido (oligohidramnios), nuestros datos revelaron que los grupos con intolerancia a la glucosa presentaban una tasas de polihidramnios significativamente mayor que los normoglucémicos. Nuestros resultados concuerdan con los estudios publicados al respecto, en los que la intolerancia a la glucosa en la gestación se señala como una de las etiologías más comunes para el desarrollo de polihidramnios^{256,257,258}. No obstante, un estudio desarrollado por Bakhsh et al.²⁵⁹ en una cohorte formada por 497 gestantes observaron que la DM se asociaba con un mayor riesgo de desarrollar los dos trastornos de volumen del líquido amniótico mientras que la DG sólo se relacionaba con un riesgo incrementado de polihidramnios. En nuestro estudio se observó que las embarazadas que desarrollaron polihidramnios presentaban, durante el segundo trimestre de gestación, una mayor concentración tanto de SHBG como de PRL; mientras que en el primer trimestre mostraban una concentración ligeramente aumentada de HbA1c. Al ser la intolerancia a la glucosa una de las principales causas para el desarrollo de polihidramnios en la gestación²⁵⁶, serían esperables concentraciones superiores tanto de HbA1c como de PRL lo que estaría acorde con nuestros hallazgos, pero también sería previsible que las gestantes que desarrollaron esta complicación obstétrica presentasen niveles inferiores de SHBG, al contrario que lo observado en nuestro estudio. Savchenko et al.²⁶⁰ en un estudio en que incluyeron 217 gestantes (132 DM) observaron que las gestantes con DM que desarrollaron polihidramnios tenían concentraciones elevadas de estradiol, PRL y progesterona. Por tanto, es posible que los niveles aumentados de SHBG observados en las gestantes que desarrollaron polihidramnios pudieran deberse a que estas gestantes presentasen concentraciones más elevadas de estradiol.

Nuestro estudio reveló una asociación entre la intolerancia a la glucosa y la HTA grávida, siendo la prevalencia de la preeclampsia similar en todos los grupos. Aunque de etiología no dilucidada por completo, se cree que la causa que provoca el desarrollo de HTA grávida o preeclampsia es multifactorial, estando implicados

factores vasculares, inmunitarios, genéticos y placentarios²⁶¹. Existe la hipótesis de que la resistencia a la insulina contribuye a la fisiopatología de los trastornos hipertensivos del embarazo²⁶², la cual se sustentaría en que la hiperinsulinemia predispondría a la hipertensión a causa del aumento de la reabsorción renal de sodio y de la estimulación del sistema nervioso simpático²⁶³. Además, la resistencia a la insulina y/o la hiperglucemia asociada pueden contribuir a la disfunción endotelial característica de la preeclampsia²⁶⁴. La preeclampsia es una complicación presente entre el 2 y el 7% de las gestaciones no diabéticas, observándose un aumento de su prevalencia con el empeoramiento del control glucémico²⁶². Si bien, en nuestro estudio las gestantes con intolerancia a la glucosa presentaron, como era esperable, una mayor tasa de HTA no sucedió lo mismo con la preeclampsia. Es probable que el tratamiento administrado a las gestantes con intolerancia a la glucosa y/o HTA grávida, junto al seguimiento tanto por la unidad de obstetricia como endocrinología haya conseguido disminuir en gran medida la frecuencia de gestantes que desarrollaron preeclampsia. En este sentido, en un estudio desarrollado en nuestra misma área sanitaria por Rozon et al.¹⁷⁶ no se observaron diferencias significativas en la prevalencia de preeclampsia entre gestantes con DG y normoglucémicas (0 % DG, 2,6 % noDG), así como en la prevalencia de HTA grávida (5,3 % DG, 2,6 % noDG), siendo, no obstante, la frecuencia de esta última complicación superior en las gestantes con DG, lo que coincidiría con los resultados de nuestro estudio. En cuanto a los marcadores bioquímicos, nuestros datos muestran que las gestantes con HTA grávida presentaron niveles disminuidos de SHBG y ligeramente aumentados de HbA1C y PRL en ambos trimestres de gestación. La preeclampsia por su parte se asoció con concentraciones aumentadas tanto de PRL, en ambos trimestres, como de triglicéridos en el segundo trimestre. Estos resultados podrían ser debidos a esta relación de la hipertensión o preeclampsia con la resistencia a la insulina, lo que haría que estas gestantes desarrollaran cambios metabólicos característicos del síndrome de resistencia a la insulina²⁶³.

Por último, cuando analizamos en conjunto el riesgo de desarrollar al menos una complicación obstétrica, observamos que las gestantes de los grupos con intolerancia a la glucosa presentaron un porcentaje de complicaciones significativamente mayor que el grupo con cribado positivo y curva diagnóstica negativa; siendo la frecuencia en este grupo, a su vez, superior al grupo con cribado negativo. Roeckner et al.²³³, compararon, mediante una revisión sistemática de estudios y metaanálisis, la prevalencia de complicaciones obstétricas entre las gestantes con cribado negativo y las que presentaron un valor positivo en esta prueba, pero con curva diagnóstica

negativa. Estos autores concluyeron, al igual que lo observado en nuestro estudio, que las gestantes con cribado negativo presentaban una menor frecuencia de complicaciones que las gestantes con cribado positivo y curva negativa. Por otra parte, a pesar de la disminución de la incidencia de complicaciones por el tratamiento recibido tras el diagnóstico de intolerancia a la glucosa, tanto las gestantes con DM preexistente como con DG presentaron una prevalencia superior a las gestantes de los grupos normoglucémicos. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por el estudio HAPO, donde se demostró que la probabilidad de la aparición de complicaciones materno-fetales son directamente proporcionales a la concentración de glucosa materna⁶⁹.

9.5 Valores de referencia

Los VR permiten comparar el resultado analítico de un paciente con los valores obtenidos en una población libre de enfermedad, haciendo posible su valoración clínica²⁶⁵. A pesar de su importancia, existen muy pocas publicaciones que hayan establecido VR en los distintos trimestres de la gestación para analitos comunes dentro del laboratorio clínico. En nuestro estudio se contó con 182 gestantes para la estimación de los VR de glucosa, AG, LHbA1C, ALT, AST, ALP, GGT, PCRhs y colesterol total, mientras que para la SHBG, HbA1c, PRL y triglicéridos, al haberse analizado en toda la cohorte de gestantes, el número ascendió a 774 embarazadas.

Dentro de los marcadores glucémicos, el IR para glucosa en ayunas son similares a los de población general (74-100 mg/dL)²⁶⁶, tanto los obtenidos para el primer (66-97 mg/dL) como para el segundo trimestre de gestación (62-95 mg/dL). Sin embargo, el porcentaje de HbA1c estimado para las gestantes en el primer trimestre (4,6-5,5%) es más elevado que el medido durante el segundo (4,4-5,3%), probablemente debido al incremento fisiológico que se produce en el recambio eritrocitario durante la gestación¹⁰². Al comparar con los datos disponibles en la bibliografía, se observa que el rango de referencia obtenido es más estrecho que el publicado por Abbassi-Ghanavati et al.²⁶⁷ en el año 2009 (4-6 % en ambos trimestres) con un método similar y algo inferior al considerado normal en población no gestante (<5,7%)⁵². Al contrario que su fracción estable, el IR de la LHbA1c obtenido es semejante en ambos trimestres (primer: 1,2-1,6% y segundo trimestre: 1,2-1,7%), no encontrándose en la bibliografía otros estudios que los hayan estimado.

En cuanto al rango de normalidad estimado para la AG en el primer trimestre (8,9-14,3 %), es semejante al obtenido en el segundo (9-14,5 %). En el año 2012, Hiramatsu et al.²⁶⁸ calcularon los IR trimestrales para la AG en una cohorte compuesta por 574 gestantes japonesas, obteniendo porcentajes más elevados que los observados en nuestro estudio, tanto en el primer (12,2-16,6%) como en el segundo trimestre de la gestación (11,8-15,6%). No obstante y como cabría esperar, nuestros datos son más similares a los obtenidos por Agnello et al.²⁶⁹ en gestantes caucásicas (10,1-15,7% en el primer trimestre y 10,5-15,5% en el segundo) y a los obtenidos en población general (10,7-15,1%)²⁷⁰.

En cuanto a los marcadores inflamatorios, el rango de normalidad estimado para la PCRhs no difiere entre trimestres (1º y 2º trimestre: 0,3-18 y 0,4-19 mg/L). Klajnbard et al.²⁷¹, en una cohorte compuesta por 801 gestantes, obtuvieron IR trimestrales para variables bioquímicas y hematológicas de rutina. Estos autores estimaron que la PCR

presentaba un rango de normalidad semejante al calculado en nuestro estudio, aunque con unos límites inferiores y superiores más elevados (1^o y 2^o trimestre: 1,1-24,9 y 1,1-32,4 mg/L). Sin embargo ambos rangos son mayores a los considerados normales en población general (0-5 mg/L)²⁷².

En cuanto a los marcadores de resistencia a la insulina, el IR estimado para la SHBG en el segundo trimestre (405-850 nmol/L) es superior al calculado en el primero (186-467 nmol/L) probablemente debido al incremento progresivo en la concentración de estrógenos durante la gestación²⁶. El aumento en la concentración de estrógenos provoca que ya en el primer trimestre muestren un IR muy superior al que presentan las mujeres adultas no gestantes (20-140 nmol/L)²⁷³. Si bien en los IR publicados por Abbassi-Ghanavati et al²⁶⁷ en población gestante (primer trimestre: 39-131 nmol/L; segundo trimestre: 214-717 nmol/L) se observa, al igual que en nuestro estudio, un incremento en la concentración entre trimestres, sus rangos de referencia difieren de los obtenidos en nuestro estudio. Es posible que la causa de esta discrepancia se deba a la variabilidad que presentan los inmunoensayos proporcionados por los diferentes proveedores debido a su falta de estandarización, siendo la metódica utilizada por estos autores (DELFI A) diferente a la utilizada en nuestro caso (Roche).

Al igual que la SHBG, la PRL muestra un IR superior en el segundo trimestre (52,3-258,6 µg/L) con respecto al primero (17,5-100,9 µg/L). Se ha argumentado que este incremento fisiológico facilita, mediante el estímulo para la síntesis de células β pancreáticas, la adaptación al estado de mayor resistencia a la insulina propio del embarazo¹⁵⁶. Ambos rangos de referencia son muy superiores a los establecidos en mujeres no gestantes (3,4-18,5 µg/L)²⁷⁴ y similares a los obtenidos en gestantes (primer trimestre: 29-168 µg/L; segundo trimestre: 67-251 µg/L) en otros estudios²⁷⁵.

En cuanto a las enzimas utilizadas para valorar la función hepática, las transaminasas no presentan diferencias entre trimestres (ALT 1^o y 2^o trimestre: 6-16 y 6-22 UI/L; AST 1^o y 2^o trimestre: 5-17 y 6-24 UI/L), mostrando un rango de referencia más estrecho que en población adulta general (ALT 0-55 UI/L; AST 5-34 UI/L)²⁷⁶. Estos resultados coinciden con los publicados por Bacq et al.¹⁶², quienes establecieron los IR para los marcadores de la función hepática en una cohorte compuesta por 103 gestantes. Estos autores obtuvieron unos resultados similares a los encontrados en nuestro estudio (ALT 1^o y 2^o trimestre: 1-18 y 2-34 UI/L; AST 1^o y 2^o trimestre: 2-9 y 1-24 UI/L).

El rango de referencia estimado para la ALP en el segundo trimestre (28-79 UI/L) es significativamente más elevado que primero (21-60 UI/L), probablemente por un aumento en la producción de su isoenzima placentario²⁷⁷; siendo estos resultados

semejantes a los rangos publicados por Bacq et al.¹⁶² en ambos trimestres (1º y 2º trimestre: 9-50 y 17-57 UI/L). No obstante, los IR estimados en gestantes son, en ambos trimestres, inferiores a los VR publicados para mujeres adultas no gestantes (35-104 UI/L)²⁷⁸.

Para la GGT, al contrario que en la ALP, no se observan diferencias significativas en los IR estimados en ambos trimestres (1º y 2º trimestre: 7-30 y 6-21 UI/L), siendo similares a los obtenidos por Bacq et al.¹⁶² en gestantes (1º y 2º trimestre: 4-21 y 4-19 UI/L) y al IR normal en mujeres adultas no gestantes (9-36 UI/L)²⁷⁹.

Por último, en los marcadores del metabolismo lipídico se observa que el IR estimado tanto para el colesterol total como para los triglicéridos en el segundo trimestre de gestación (160-333 mg/dL y 86-319 mg/dL, respectivamente) presentan rangos de normalidad significativamente superiores a los calculados en el primero (colesterol: 124-245 mg/dL, triglicéridos: 50-178 mg/dL). Este incremento podría estar relacionado con una mayor síntesis hepática junto a una actividad reducida del enzima lipoprotein lipasa²⁷⁷. Estos VR concuerdan con los publicados por Abbassi-Ghanavati et al²⁶⁷, donde el IR durante el segundo trimestre, tanto de colesterol total (176-299 mg/dL) como de triglicéridos (75-382 mg/dL), eran superiores a los estimados en el primero (colesterol total 141-210 mg/dL; triglicéridos 40-159 mg/dL).

Conclusiones

1. La prevalencia de intolerancia a la glucosa estimada en nuestro estudio fue del 13%, tasa superior a la publicada para el continente europeo. Estos datos sugieren que nuestra población no debe ser considerada como de bajo riesgo de DG, siendo primordial la búsqueda de herramientas que permitan un diagnóstico precoz de la enfermedad.
2. La totalidad de la cohorte de gestantes evaluada presentaba una alta prevalencia de factores de riesgo asociados a DG. No obstante, ninguno de los factores de riesgo evaluados, tanto de forma individual como en conjunto, presentaba una capacidad discriminante adecuada para la predicción de intolerancia a la glucosa.
3. Los datos derivados de nuestro estudio muestran que el porcentaje de HbA1c y la concentración sérica de PRL, SHBG y triglicéridos mostraban un excelente rendimiento en la predicción de DM preexistente, si bien la capacidad discriminante de estos marcadores en la predicción de DG era inferior.
4. El empleo combinado de los cuatro marcadores bioquímicos y los principales factores de riesgo de DG, mediante un modelo de regresión logística, mejoraba significativamente el rendimiento predictivo de los marcadores por separado, tanto para la DM preexistente (91.6%), como para la DG en ambos trimestres de gestación (73,9% y 75,6%, respectivamente). Estos datos indican que el modelo desarrollado en nuestro estudio podría ser una herramienta de utilidad en el cribado precoz de la enfermedad.
5. El empleo conjunto del test de O'Sullivan con la concentración de HbA1c, SHBG y PRL, así como con los antecedentes familiares de DM, para la predicción de intolerancia a la glucosa mejoraba significativamente la capacidad discriminante de la prueba de cribado de forma individual. En el caso de la predicción de intolerancia a la glucosa, el punto de corte óptimo a aplicar para el test de O'Sullivan en el primer trimestre, según los datos obtenidos en nuestra cohorte, sería de 127 mg/dL.

6. El riesgo de desarrollar al menos una complicación obstétrica fue significativamente superior en las gestantes con intolerancia a la glucosa. Aunque ninguno de los marcadores bioquímicos evaluados presentaba un rendimiento adecuado para la detección del conjunto de estas complicaciones, la concentración sérica de SHBG mostró resultados prometedores en la detección de HTA grávida y polihidramnios, mientras que la concentración de PRL y triglicéridos podrían ser de utilidad en el establecimiento del riesgo de preeclampsia.
7. Nuestro estudio ha permitido el establecimiento de VR en el primer y segundo trimestre de gestación para un importante número de marcadores bioquímicos, muchos de los cuales no habían sido publicados hasta la fecha a pesar de su relevancia en la práctica clínica.

El trabajo derivado de la investigación realizada para la elaboración de la tesis doctoral ha dado lugar a la siguiente publicación, que se adjuntan en el Anexo I de la presente memoria.

- A. Folgueras García, Z. Corte Arbolea y R. Venta Obaya, Estrategias alternativas al uso de la hemoglobina glicosilada en la monitorización del estado glucémico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal, *Med Clin (Barc)*., <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.05.014>.

Bibliografía

1. Hadden DR, Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin). *Diabetologia*. 1989;32(8):625. doi:10.1007/BF00285339
2. Drury MI. Diabetes in pregnancy — matthews duncan revisited. *Ir J Med Sci*. 1984;153(4):144-151. doi:10.1007/BF02939880
3. Williams J. The Clinical Significance of Glycosuria in Pregnant Women. *Hosp (Lond 1886)*. 47:658.
4. Skipper E. Diabetes Mellitus and pregnancy: A clinical and analytical study (with special observations upon thirty three cases). *QJM An Int J Med*. 1933;2(3):353-380. doi:10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066916
5. Miller HC. The Effect of the Prediabetic State on the Survival of the Fetus and the Birth Weight of the Newborn Infant. *N Engl J Med*. 1945;233(13):376-378. doi:10.1056/NEJM194509272331302
6. White P. Pregnancy complicating diabetes. *Am J Med*. 1949;7(5):609-616. doi:10.1016/0002-9343(49)90382-4
7. Carrington ER, Shuman CR, Reardon HS. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1957;9(6):664-669. doi:10.1097/00006250-195706000-00008
8. Knopp RH. John B. O'Sullivan: A Pioneer in the Study of Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(5):943 LP - 944. doi:10.2337/diacare.25.5.943
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-285.
10. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28(12):1039-1057. doi:10.2337/diab.28.12.1039
11. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1980;646:1-80.
12. Summary and Recommendations of the Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 1985;34(Supplement 2).
13. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi:10.2337/dc18-S002
14. Kidson-Gerber G. The Obstetric Hematology Manual. *Obstet Med*. 2011;4(3):129. doi:10.1258/om.2011.11E003
15. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):15-32. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.10.003
16. Cheung KL, Lafayette RA. Renal physiology of pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013;20(3):209-214. doi:10.1053/j.ackd.2013.01.012
17. White CP. Calcium metabolism in pregnancy and lactation. *Obstet Med*. 2009;2(1):2-5. doi:10.1258/om.2008.080013
18. Davison JM, Sheills EA, Barron WM, Robinson AG, Lindheimer MD. Changes in the metabolic clearance of vasopressin and in plasma vasopressinase throughout human pregnancy. *J Clin Invest*. 1989;83(4):1313-1318.

- doi:10.1172/JCI114017
19. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94. doi:10.5830/CVJA-2016-021
 20. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010;8(1):102. doi:10.1186/1477-7827-8-102
 21. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(S161):8-16. doi:https://doi.org/10.1111/aogs.12771
 22. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med.* 1999;341(9):660-666. doi:10.1056/NEJM199908263410906
 23. Csapo AI, Pulkkinen M. Indispensability of the human corpus luteum in the maintenance of early pregnancy. Luteectomy evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 1978;33(2):69-81. doi:10.1097/00006254-197802000-00001
 24. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;(7):CD004947. doi:10.1002/14651858.CD004947.pub3
 25. Vargatu I. *Williams Textbook of Endocrinology.* Vol 12.; 2016. doi:10.4183/aeb.2016.113
 26. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16. doi:10.1186/s12958-018-0391-5
 27. Hall ME, George EM, Granger JP. The heart during pregnancy. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(11):1045-1050. doi:10.1016/j.recesp.2011.07.009
 28. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):409-416. doi:10.1097/MED.0b013e32834c800d
 29. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19(4):259-270. doi:10.1002/dmrr.390
 30. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. doi:10.3390/ijms19113342
 31. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(6 PART 1):1667-1672. doi:10.1016/0002-9378(91)90012-G
 32. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(Supplement 2):S112 LP-S119. doi:10.2337/dc07-s202
 33. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). doi:10.3390/ijms19113342

34. Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ishizuka T, Friedman JE. Vanadate enhances but does not normalize glucose transport and insulin receptor phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(5):1263-1270. doi:10.1067/mob.2000.106816
35. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes.* 1999;48(9):1807 LP - 1814. doi:10.2337/diabetes.48.9.1807
36. Barbour LA, McCurdy C, Hernandez TL, de la Houssaye B, Draznin B, Friedman J. Reduced IRS1 and increased serine IRS1 phosphorylation in skeletal muscle of women with GDM. *Diabetes.* 2006;55:A39.
37. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, et al. Increased P85 α Is a Potent Negative Regulator of Skeletal Muscle Insulin Signaling and Induces in Vivo Insulin Resistance Associated with Growth Hormone Excess*. *J Biol Chem.* 2005;280(45):37489-37494. doi:https://doi.org/10.1074/jbc.M506967200
38. KC K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 2(Suppl. 2)):14-20. doi:10.1159/000371628
39. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. The relative contribution of prepregnancy overweight and obesity, gestational weight gain, and IADPSG-defined gestational diabetes mellitus to fetal overgrowth. *Diabetes Care.* 2013;36(1):56-62. doi:10.2337/dc12-0741
40. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor Necrosis Factor α : A Key Component of the Obesity-Diabetes Link. *Diabetes.* 1994;43(11):1271 LP - 1278. doi:10.2337/diab.43.11.1271
41. Peraldi P, Spiegelman B. TNF- α and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol Cell Biochem.* 1998;182(1-2):169-175.
42. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123(7):2764-2772. doi:10.1172/JCI67227
43. Jeon S-M. Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Exp Mol Med.* 2016;48(7):e245-e245. doi:10.1038/emm.2016.81
44. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014;31(3):273-281. doi:10.1111/dme.12381
45. Correa PJ, Vargas JF, Sen S, Illanes SE. Prediction of gestational diabetes early in pregnancy: Targeting the long-term complications. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):145-149. doi:10.1159/000357616
46. Vambergue A, Valat AS, Dufour P, Cazaubiel M, Fontaine P, Puech F. Pathophysiology of gestational diabetes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2002;31(6 Suppl):4S3-4S10.
47. Mathews TJ, Hamilton BE. Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief.* 2016;(232):1-8.
48. Li F, Hu Y, Zeng J, et al. Analysis of risk factors related to gestational diabetes mellitus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020;59(5):718-722. doi:https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.07.016

49. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. Published online 2020. doi:10.1016/j.diabres.2020.108044
50. Zajdenverg L, Negrato CA. Gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes: same disease in a different moment of life? Maybe not. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):208-210. doi:10.1590/2359-3997000000276
51. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30(SUPPL. 2):S141-S146. doi:10.2337/dc07-s206
52. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Supplement_1):S17-S38. doi:10.2337/dc22-S002
53. Jang E-H, Kwon H-S. β -Cell dysfunction and insulin resistance in gestational glucose intolerance. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):294-296. doi:10.3904/kjim.2013.28.3.294
54. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2017;130(1):e17-e37. doi:10.1097/AOG.0000000000002159
55. Abell SK, De Courten B, Boyle JA, Teede HJ. Inflammatory and other biomarkers: Role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):13442-13473. doi:10.3390/ijms160613442
56. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA.* 2001;286(20):2516-2518. doi:10.1001/jama.286.20.2516
57. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstet Gynecol.* 2008;112(5):999-1006. doi:10.1097/AOG.0b013e31818a5d50
58. Senat M V., Deruelle P. Gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(4):244-247. doi:10.1016/j.gyobfe.2016.01.009
59. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):616.e1-616.e5. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.082
60. Bower JK, Butler BN, Bose-Brill S, Kue J, Wassel CL. Racial/Ethnic Differences in Diabetes Screening and Hyperglycemia Among US Women After Gestational Diabetes. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E145. doi:10.5888/pcd16.190144
61. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-1236. doi:10.1056/NEJMra041536
62. Hahn S, Janssen OE, Tan S, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 153:853-860. doi:10.1530/eje.1.02024
63. Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Moran L, Teede HJ. Gestational Diabetes and Type 2 Diabetes in Reproductive-Aged Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E447-E452. doi:10.1210/jc.2013-2007
64. Lee KW, Ching SM, Ramachandran V, et al. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1-20. doi:10.1186/s12884-018-2131-4

65. Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo (GEDE). Diabetes y Embarazo. *Soc Española Ginecol Y Obstet*. Published online 2013:162.
66. Yuen L, Saeedi P, Riaz M, et al. Projections of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy in 2019 and beyond: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157. doi:10.1016/j.diabres.2019.107841
67. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
68. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos gestationaldiabetes study. *Diabetes Care*. 2014;37(9):2442-2450. doi:10.2337/dc14-0179
69. Metzger B, Lowe L, Dyer A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991-2002. doi:10.1056/nejmoa0707943
70. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(2):346-350. doi:10.1016/s0002-9378(00)70222-5
71. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):148-156. doi:10.1097/01.AOG.0000109220.24211.BD
72. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;117(2 Pt 1):218-224. doi:10.1097/AOG.0b013e318203ebe0
73. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):287-297. doi:10.1016/j.ajog.2016.04.040
74. Rezaiee M, Aghaei M, Mohammadbeigi A, Farhadifar F, zadeh Ns, Mohammadsalehi N. Fetal macrosomia: Risk factors, Maternal, and Perinatal outcome. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3(4):546. doi:10.4103/2141-9248.122098
75. Egan AM, Dow ML, Vella A. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(12):2734-2746. doi:10.1016/j.mayocp.2020.02.019
76. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am*. 2004;51(3):619-637, viii. doi:10.1016/j.pcl.2004.01.003
77. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2004;87(3):220-226. doi:10.1016/j.ijgo.2004.08.010
78. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007;34(2):293-307, ix.

- doi:10.1016/j.ogc.2007.03.001
79. Herranz L. Diabetes mellitus y embarazo. *Endocrinol y Nutr.* 2005;52(5):228-237. doi:https://doi.org/10.1016/S1575-0922(05)71020-2
 80. Garcia-Vargas L, Addison SS, Nistala R, Kurukulasuriya D, Sowers JR. Gestational Diabetes and the Offspring: Implications in the Development of the Cardiorenal Metabolic Syndrome in Offspring. *Cardiorenal Med.* 2012;2(2):134-142. doi:10.1159/000337734
 81. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother - Short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):256-269. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.08.004
 82. Care D, Suppl SS. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(January):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
 83. Metzger BE. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-682. doi:10.2337/dc09-1848
 84. Brown FM, Wyckoff J. Application of One-Step IADPSG Versus Two-Step Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in the Real World: Impact on Health Services, Clinical Care, and Outcomes. *Curr Diab Rep.* 2017;17(10). doi:10.1007/s11892-017-0922-z
 85. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: A systematic review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med.* 2013;159(2):115-122. doi:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00657
 86. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-e64. doi:10.1097/AOG.0000000000002501
 87. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;144(7):768-773. doi:10.1016/0002-9378(82)90349-0
 88. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S232-S243. doi:10.2337/dc22-S015
 89. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):224.e1-224.e9. doi:10.1016/j.ajog.2014.08.027
 90. Wexler DJ, Powe CE, Barbour LA, et al. Research Gaps in Gestational Diabetes Mellitus: Executive Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):496-505. doi:10.1097/AOG.0000000000002726
 91. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350:h102. doi:10.1136/bmj.h102
 92. FDA-NIH Biomarker Working Group. BEST (Biomarkers , EndpointS , and other Tools). *Updat Sept 25.* 2017;(Md):55.

93. Mialhe G, Kayem G, Girard G, Legardeur H, Mandelbrot L. Selective rather than universal screening for gestational diabetes mellitus? In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Vol 191. Elsevier Ireland Ltd; 2015:95-100. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.05.003
94. Illsley NP, Baumann MU. Human placental glucose transport in fetoplacental growth and metabolism. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2):165359. doi:10.1016/j.bbadis.2018.12.010
95. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: The diabetes in early pregnancy study. *Metabolism*. 1998;47(9):1140-1144. doi:10.1016/S0026-0495(98)90290-6
96. Yeral MI, Ozgu-Erdinc AS, Uygur D, Seckin KD, Karsli MF, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester, comparison of fasting plasma glucose, two-step and one-step methods: A prospective randomized controlled trial. *Endocrine*. 2014;46(3):512-518. doi:10.1007/s12020-013-0111-z
97. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;152(2):163-167. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.05.036
98. Forest J, Garrido-Russo M, Lemay A, Carrier R, Dube J. Reference values for the oral glucose tolerance test at each trimester of pregnancy. *Am J Clin Pathol*. 1983;80(6):828-831. doi:10.1093/ajcp/80.6.828
99. Super DM, Edelberg SC, Philipson EH, Hertz RH, Kalhan SC. Diagnosis of gestational diabetes in early pregnancy. *Diabetes Care*. 1991;14(4):288-294. doi:10.2337/diacare.14.4.288
100. Hörber S, Achenbach P, Schleicher E, Peter A. Harmonization of immunoassays for biomarkers in diabetes mellitus. *Biotechnol Adv*. 2020;39:107359. doi:10.1016/j.biotechadv.2019.02.015
101. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care*. 1995;18(4):440-447. doi:10.2337/diacare.18.4.440
102. Lurie S, Mamet Y. Red blood cell survival and kinetics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(2):185-192. doi:10.1016/S0301-2115(00)00290-6
103. Phelps RL, Honig GR, Green D, Metzger BE, Frederiksen MC, Freinkel N. Biphasic changes in hemoglobin A1c concentrations during normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1983;147(6):651-653. doi:10.1016/0002-9378(83)90443-X
104. Osmundson SS, Zhao BS, Kunz L, et al. First Trimester Hemoglobin A1c Prediction of Gestational Diabetes. *Am J Perinatol*. 2016;33(10):977-982. doi:10.1055/s-0036-1581055
105. Renz PB, Chume FC, Timm JRT, Pimentel AL, Camargo JL. Diagnostic accuracy of glycated hemoglobin for gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(10). doi:10.1515/cclm-2018-1191

106. Nansseu JRN, Fokom-Domgue J, Noubiap JJN, Balti E V, Sobngwi E, Kengne AP. Fructosamine measurement for diabetes mellitus diagnosis and monitoring: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007689. doi:10.1136/bmjopen-2015-007689
107. Dozio E, Di Gaetano N, Findeisen P, Corsi Romanelli MM. Glycated albumin: from biochemistry and laboratory medicine to clinical practice. *Endocrine*. 2017;55(3):682-690. doi:10.1007/s12020-016-1091-6
108. Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. Advantages and pitfalls of fructosamine and glycated albumin in the diagnosis and treatment of diabetes. In: *Journal of Diabetes Science and Technology*. Vol 9. SAGE Publications Inc.; 2015:169-176. doi:10.1177/1932296814567227
109. Roberts AB, Court DJ, Henley P, Baker JR, James AG, Ronayne ID. Fructosamine in diabetic pregnancy. *Lancet*. 1983;322(8357):998-1000. doi:10.1016/S0140-6736(83)90982-0
110. Vermes I, Zeyen LJJM, Van Roon E, Brandts H. The role of serum fructosamine as a screening test for gestational diabetes mellitus. *Horm Metab Res*. 1989;21(2):73-76. doi:10.1055/s-2007-1009154
111. Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM. Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynecol Obstet*. 1991;34(1):27-33. doi:10.1016/0020-7292(91)90534-C
112. Gingras V, Rifas-Shiman SL, Switkowski KM, Oken E, Hivert MF. Mid-pregnancy fructosamine measurement—Predictive value for gestational diabetes and association with postpartum glycemic indices. *Nutrients*. 2018;10(12). doi:10.3390/nu10122003
113. Garlick RL, Mazer JS. The principal site of nonenzymatic glycosylation of human serum albumin in vivo. *J Biol Chem*. 1983;258(10):6142-6146. doi:10.1016/s0021-9258(18)32384-6
114. Rondeau P, Bourdon E. The glycation of albumin: Structural and functional impacts. *Biochimie*. 2011;93(4):645-658. doi:10.1016/j.biochi.2010.12.003
115. Vernon Roohk H, Zaidi AR. A review of glycated albumin as an intermediate glycation index for controlling diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1114-1121. doi:10.1177/193229680800200620
116. Freitas PAC, Ehlert LR, Camargo JL. Glycated albumin: A potential biomarker in diabetes. *Arch Endocrinol Metab*. 2017;61(3):296-304. doi:10.1590/2359-3997000000272
117. Montagnana M, Paleari R, Danese E, et al. Evaluation of biological variation of glycated albumin (GA) and fructosamine in healthy subjects. *Clin Chim Acta*. 2013;423:1-4. doi:10.1016/j.cca.2013.04.003
118. Rodriguez-Segade S, Lojo S, Camiña MF, Paz JM, Del Río R. Effects of various serum proteins on quantification of fructosamine. *Clin Chem*. 1989;35(1):134-138. doi:10.1093/clinchem/35.1.134
119. Koga M. Glycated albumin; clinical usefulness. *Clin Chim Acta*. 2014;433:96-104. doi:10.1016/j.cca.2014.03.001
120. Huang Y, Hu Y, Ma YU, Ye G. Glycated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015;10(6):2145-2149. doi:10.3892/etm.2015.2808

121. Zhu J, Chen Y, Li C, Tao M, Teng Y. The diagnostic value of glycated albumin in gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(1):121-128. doi:10.1007/s40618-016-0605-7
122. Yamanouchi T, Tachibana Y, Akanuma H, et al. Origin and disposal of 1,5-anhydroglucitol, a major polyol in the human body. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 1992;263(2 26-2). doi:10.1152/ajpendo.1992.263.2.e268
123. Dungan KM, Buse JB, Largay J, et al. 1,5-Anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1214-1219. doi:10.2337/dc06-1910
124. Emoto M, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. Plasma 1,5-Anhydroglucitol Concentration in Patients with End-Stage Renal Disease with and without Diabetes Mellitus. *Nephron.* 1992;61(2):181-186. doi:10.1159/000186868
125. Yamanouchi T, Akanuma Y. Serum 1,5-anhydroglucitol (1,5 AG): New clinical marker for glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract.* 1994;24(SUPPL.):S261-S268. doi:10.1016/0168-8227(94)90259-3
126. Buse JB, Freeman JLR, Edelman S V., Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark™): A short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther.* 2003;5(3):355-363. doi:10.1089/152091503765691839
127. Kawasaki T, Yamanouchi T, Kashiwabara A, et al. The influence of traditional Chinese herbal drugs on serum 1,5- anhydroglucitol levels. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50(2):97-101. doi:10.1016/S0168-8227(00)00167-4
128. Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1975;82(5):374-381. doi:10.1111/j.1471-0528.1975.tb00652.x
129. Tetsuo M, Hamada T, Yoshimatsu K, Ishimatsu J, Matsunaga T, Tetsuo M. Serum Levels Of 1,5-Anhydro-D-Glucitol During The Normal And Diabetic Pregnancy And Puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69(6):479-485. doi:10.3109/00016349009013322
130. Pramodkumar TA, Jayashri R, Gokulakrishnan K, et al. 1,5 Anhydroglucitol in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2019;33(3):231-235. doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.11.010
131. Amezcua-Guerra LM, Springall del Villar R, Bojalil Parra R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda . *Arch Cardiol México* . 2007;77:58-66.
132. Maged AM, Moety GAF, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(11):1108-1112. doi:10.3109/14767058.2013.850489
133. Smirnakis K V., Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):410.e1-410.e7. doi:10.1016/j.ajog.2006.12.011
134. Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, et al. First-trimester maternal serum C-reactive protein as a predictor of third-trimester impaired glucose tolerance. *Reprod Sci.* 2015;22(1):90-93. doi:10.1177/1933719114532843
135. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes*

- Care*. 2003;26(3):819-824. doi:10.2337/diacare.26.3.819
136. Xu J, Zhao YH, Chen YP, et al. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, Leptin, and Adiponectin in gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Sci World J*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/926932
 137. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448-454. doi:10.1056/nejm199902113400607
 138. Morisset AS, Dubé MC, Côté JA, Robitaille J, Weisnagel SJ, Tchernof A. Circulating interleukin-6 concentrations during and after gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(5):524-530. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01094.x
 139. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, et al. Increased Maternal Serum Interleukin-6 Concentrations at 11 to 14 Weeks of Gestation in Low Risk Pregnancies Complicated with Gestational Diabetes Mellitus: Development of a Prediction Model. *Horm Metab Res*. 2015;48(1):35-41. doi:10.1055/s-0034-1395659
 140. Amirian A, Mahani M, Abdi F. Role of interleukin-6 (IL-6) in predicting gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Sci*. 2020;63:407-416. doi:10.5468/ogs.20020
 141. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442-2450. doi:10.2337/diacare.26.8.2442
 142. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Molecular Mechanisms of Diabetes and Atherosclerosis: Role of Adiponectin. *Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets*. 2012;12(2):118-131. doi:10.2174/187153012800493468
 143. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003;361(9353):226-228. doi:10.1016/S0140-6736(03)12255-6
 144. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(1):2-11. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x
 145. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: A potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):799-800. doi:10.2337/diacare.27.3.799
 146. Iliodromiti S, Sassarini J, Kelsey TW, Lindsay RS, Sattar N, Nelson SM. Accuracy of circulating adiponectin for predicting gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016;59(4):692-699. doi:10.1007/s00125-015-3855-6
 147. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(6):488-499. doi:10.1016/S2213-8587(13)70176-1
 148. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci*. 2009;16(10):921-937. doi:10.1177/1933719109336614
 149. Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(2):164-172. doi:10.1007/s001250051595

150. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism*. 2015;64(6):756-764. doi:10.1016/j.metabol.2015.01.013
151. Pugeat M, Crave JC, Tourniaire J, Forest MG. Clinical utility of sex hormone-binding globulin measurement. *Hum Hered*. 1996;45(3-5):148-155. doi:10.1159/000184778
152. Hu J, Zhang A, Yang S, et al. Combined effects of sex hormone-binding globulin and sex hormones on risk of incident type 2 diabetes. *J Diabetes*. 2016;8(4):508-515. doi:10.1111/1753-0407.12322
153. Anderson SS, Zhiqun Z. Sex Hormone Binding Globulin in Gestational Diabetes Mellitus. *Med J Obs Gynecol*. 2015;3(2):1057.
154. Kopp HP, Festa A, Krugluger W, Schernthaner G. Low levels of Sex-Hormone-Binding Globulin predict insulin requirement in patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(7):365-369. doi:10.1055/s-2001-17408
155. Marshall WJ, Bangert SK, Lapsley M. *Bioquímica Clínica*. 7ª Edición. Elsevier España; 2013.
156. Ernst S, Demirci C, Valle S, Velazquez-Garcia S, Garcia-Ocaña A. Mechanisms in the adaptation of maternal β -cells during pregnancy. *Diabetes Manag*. 2011;1(2):239-248. doi:10.2217/dmt.10.24
157. Ekinci EI, Torkamani N, Ramchand SK, et al. Higher maternal serum prolactin levels are associated with reduced glucose tolerance during pregnancy. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):697-700. doi:10.1111/jdi.12634
158. Li M, Song Y, Rawal S, et al. Plasma Prolactin and Progesterone Levels and the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective and Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11. doi:10.3389/fendo.2020.00083
159. Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, et al. Quantification of the Relationship Between Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Human Subjects: Evidence for a Hyperbolic Function. *Diabetes*. 1993;42(11):1663-1672. doi:10.2337/diab.42.11.1663
160. Bitó T, Földesi I, Nyári T, Pál A. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabet Med*. 2005;22(10):1434-1439. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01634.x
161. Yachi Y, Tanaka Y, Anasako Y, Nishibata I, Saito K, Sone H. Contribution of first trimester fasting plasma insulin levels to the incidence of glucose intolerance in later pregnancy: Tanaka women's clinic study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(2):293-298. doi:10.1016/j.diabres.2011.02.012
162. Bacq Y, Zarka O, Bréchet JF, et al. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology*. 1996;23(5):1030-1034. doi:10.1002/hep.510230514
163. Sridhar SB, Xu F, Darbinian J, Quesenberry CP, Ferrara A, Hedderson MM. Pregravid liver enzyme levels and risk of gestational diabetes mellitus during a subsequent pregnancy. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1878-1884. doi:10.2337/dc13-2229

164. Zhu Y, Hedderson MM, Quesenberry CP, Feng J, Ferrara A. Liver Enzymes in Early to Mid-pregnancy, Insulin Resistance, and Gestational Diabetes Risk: A Longitudinal Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:581. doi:10.3389/fendo.2018.00581
165. Xiong T, Zhong C, Sun G, et al. Early maternal circulating alkaline phosphatase with subsequent gestational diabetes mellitus and glucose regulation: a prospective cohort study in China. *Endocrine*. 2019;65(2):295-303. doi:10.1007/s12020-019-01954-5
166. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(5):1256S-1261S. doi:10.1093/ajcn/71.5.1256s
167. Lesser KB, Carpenter MW. Metabolic changes associated with normal pregnancy and pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Semin Perinatol*. 1994;18(5):399-406.
168. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2015;122(5):643-651. doi:https://doi.org/10.1111/1471-0528.13261
169. Mousa A, Naderpoor N, Teede HJ, De Courten MPJ, Scragg R, De Courten B. Vitamin D and cardiometabolic risk factors and diseases. *Minerva Endocrinol*. 2015;40(3):213-230.
170. Rizzo G, Garzon S, Fichera M, et al. Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus: Is There a Link? *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2019;8(11):511. doi:10.3390/antiox8110511
171. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
172. CLSI EP28-A3C. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory. *Wayne PAL Clin Lab Stand Inst*. 2010;(30):1-37.
173. Ricart W, López J, Mozas J, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48(6):1135-1141. doi:10.1007/s00125-005-1756-9
174. Paulo MS, Abdo NM, Bettencourt-Silva R, Al-Rifai RH. Gestational Diabetes Mellitus in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence Studies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.691033
175. Deputy NP, Kim SY, Conrey EJ, Bullard KM. Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(43):1201-1207. doi:10.15585/mmwr.mm6743a2
176. Ronzón-Fernández A, De La Maza-López A, Maciá-Bobes C, García-Bao C, Gómez-Castro MJ. Incidence of diabetes mellitus in pregnancy in the health District of Avilés (Asturias) in 2003. Its association with mother-foetus morbidity (preliminary study) [2]. *Aten Primaria*. 2006;37(7):418-420. doi:10.1157/13087368
177. Yong HY, Mohd Shariff Z, Mohd Yusof BN, et al. Independent and combined effects of age, body mass index and gestational weight gain on the risk of

- gestational diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2020;10(1):8486. doi:10.1038/s41598-020-65251-2
178. Schummers L, Hutcheon JA, Hacker MR, et al. Absolute risks of obstetric outcomes by maternal age at first birth: a population-based cohort. *Epidemiology.* 2018;29(3):379-387. doi:10.1097/EDE.0000000000000818
179. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken N-H, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ.* 2019;364:l869. doi:10.1136/bmj.l869
180. Bandres-Meriz J, Dieberger AM, Hoch D, et al. Maternal Obesity Affects the Glucose-Insulin Axis During the First Trimester of Human Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:566673. doi:10.3389/fendo.2020.566673
181. Giannakou K, Evangelou E, Yiallouros P, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One.* 2019;14(4):e0215372. doi:10.1371/journal.pone.0215372
182. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):390. doi:10.1186/s12884-020-03071-y
183. Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med.* 2011;9(1):48. doi:10.1186/1741-7015-9-48
184. Soleimani M. Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney Int.* 2015;87(3):497-499. doi:https://doi.org/10.1038/ki.2014.392
185. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension, and preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2000;36(2):149-158. doi:10.1161/01.hyp.36.2.149
186. Yasuhi I, Hogan JW, Canick J, Sosa MB, Carpenter MW. Midpregnancy Serum C-Peptide Concentration and Subsequent Pregnancy-Induced Hypertension. *Diabetes Care.* 2001;24(4):743-747. doi:10.2337/diacare.24.4.743
187. Neelakandan R, Sethu PS. Early universal screening for gestational diabetes mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4):OC12-OC14. doi:10.7860/JCDR/2014/8199.4264
188. Zhang Y, Xiao C-M, Zhang Y, et al. Factors Associated with Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res.* 2021;2021:6692695. doi:10.1155/2021/6692695
189. England LJ, Levine RJ, Qian C, et al. Glucose Tolerance and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Nulliparous Women Who Smoke during Pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2004;160(12):1205-1213. doi:10.1093/aje/kwh340
190. Terry PD, Weiderpass E, Ostenson C-G, Cnattingius S. Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies. *Diabetes Care.* 2003;26(11):2994-2998. doi:10.2337/diacare.26.11.2994
191. Cypryk K, Szymczak W, Czupryniak L, Sobczak M, Lewiński A. Gestational diabetes mellitus - an analysis of risk factors. *Endokrynol Pol.* 2008;59(5):393-397.
192. Nwali SA, Onoh RC, Dimejesi IB, Obi VO, Jombo SE, Edenya OO. Universal versus selective screening for gestational diabetes mellitus among antenatal

- clinic attendees in Abakaliki: using the one-step 75 gram oral glucose tolerance test. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):735. doi:10.1186/s12884-021-04168-8
193. Adam S, Rheeder P. Screening for gestational diabetes mellitus in a South African population: Prevalence, comparison of diagnostic criteria and the role of risk factors. *S Afr Med J*. 2017;107(6):523-527. doi:10.7196/SAMJ.2017.v107i6.12043
194. Dickson LM, Buchmann EJ, Janse van Rensburg C, Norris SA. Fasting plasma glucose and risk factor assessment: Comparing sensitivity and specificity in identifying gestational diabetes in urban black African women. *S Afr Med J*. 2019;110(1):21-26. doi:10.7196/SAMJ.2019.v110i1.14089
195. van Leeuwen M, Opmeer BC, Zweers EJK, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG*. 2010;117(1):69-75. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02425.x
196. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51(6):499-504. doi:10.1111/j.1479-828X.2011.01356.x
197. Maesa J-M, Fernandez-Riejos P, Gonzalez-Rodriguez C, Sanchez-Margalet V. Screening for Gestational Diabetes Mellitus by Measuring Glycated Hemoglobin Can Reduce the Use of the Glucose Challenge Test. *alm*. 2019;39(6):524-529. doi:10.3343/alm.2019.39.6.524
198. Sun J, Chai S, Zhao X, et al. Predictive Value of First-Trimester Glycosylated Hemoglobin Levels in Gestational Diabetes Mellitus: A Chinese Population Cohort Study. Schiattarella A, ed. *J Diabetes Res*. 2021;2021:5537110. doi:10.1155/2021/5537110
199. Amylidi S, Mosimann B, Stettler C, Fiedler GM, Surbek D, Raio L. First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):93-97. doi:10.1111/aogs.12784
200. Braga F, Dolci A, Montagnana M, et al. Reevaluation of biological variation of glycated hemoglobin (HbA(1c)) using an accurately designed protocol and an assay traceable to the IFCC reference system. *Clin Chim Acta*. 2011;412(15-16):1412-1416. doi:10.1016/j.cca.2011.04.014
201. Arbiol-Roca A, Pérez-Hernández EA, Aisa-Abdellaoui N, et al. The utility HBA1c test as a screening biomarker for detecting gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem*. 2021;90:58-61. doi:10.1016/j.clinbiochem.2021.01.002
202. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early Gestational Diabetes Mellitus Screening With Glycated Hemoglobin: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC*. 2020;42(11):1379-1384. doi:10.1016/j.jogc.2019.12.015
203. Agarwal MM, Dhatt GS, Punnose J, Zayed R. Gestational diabetes: fasting and postprandial glucose as first prenatal screening tests in a high-risk population. *J Reprod Med*. 2007;52(4):299-305.
204. Correa PJ, Venegas P, Palmeiro Y, et al. First trimester prediction of gestational diabetes mellitus using plasma biomarkers: a case-control study. *J Perinat Med*. 2019;47(2):161-168. doi:10.1515/jpm-2018-0120

205. Li H-P, Wang F-H, Tao M-F, Huang Y-J, Jia W-P. Association between glycemic control and birthweight with glycated albumin in Chinese women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):48-55. doi:10.1111/jdi.12383
206. Chume FC, Renz PB, Hernandez MK, Freitas PAC, Camargo JL. Is there a role for glycated albumin in the diagnosis of gestational diabetes mellitus? *Endocrine.* 2021;72(3):681-687. doi:10.1007/s12020-021-02673-6
207. Nathan DM, Steffes MW, Sun W, Rynders GP, Lachin JM. Determining stability of stored samples retrospectively: the validation of glycated albumin. *Clin Chem.* 2011;57(2):286-290. doi:10.1373/clinchem.2010.150250
208. Jeffs JW, Ferdosi S, Yassine HN, Borges CR. Ex vivo instability of glycated albumin: A role for autoxidative glycation. *Arch Biochem Biophys.* 2017;629:36-42. doi:10.1016/j.abb.2017.07.004
209. Speelman T, Dale L, Louw A, Verhoog NJD. The Association of Acute Phase Proteins in Stress and Inflammation-Induced T2D. *Cells.* 2022;11(14). doi:10.3390/cells11142163
210. Markanday A. Acute Phase Reactants in Infections: Evidence-Based Review and a Guide for Clinicians. *Open forum Infect Dis.* 2015;2(3):ofv098. doi:10.1093/ofid/ofv098
211. Alamolhoda SH, Yazdkhasti M, Namdari M, Zakariayi SJ, Mirabi P. Association between C-reactive protein and gestational diabetes: a prospective study. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2020;40(3):349-353. doi:10.1080/01443615.2019.1631767
212. Luo X, Cai W-Y, Song J-Y, et al. Predictive value of circulating sex hormone-binding globulin for gestational diabetes: a meta-analysis. *Biomark Med.* 2021;15(12):1043-1053. doi:10.2217/bmm-2020-0487
213. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(11):1288-1299. doi:10.1001/jama.295.11.1288
214. Endre T, Mattiasson I, Berglund G, Hulthén UL. Low testosterone and insulin resistance in hypertension-prone men. *J Hum Hypertens.* 1996;10(11):755-761.
215. Atmaca A, Bilgici B, Ecemis GC, Tuncel OK. Evaluation of body weight, insulin resistance, leptin and adiponectin levels in premenopausal women with hyperprolactinemia. *Endocrine.* 2013;44(3):756-761. doi:10.1007/s12020-013-9931-0
216. Berinder K, Nyström T, Höybye C, Hall K, Hulting A-L. Insulin sensitivity and lipid profile in prolactinoma patients before and after normalization of prolactin by dopamine agonist therapy. *Pituitary.* 2011;14(3):199-207. doi:10.1007/s11102-010-0277-9
217. Overgaard M, Glintborg D, Christesen HT, Jensen TK, Andersen MS. Maternal prolactin is associated with glucose status and PCOS in pregnancy: Odense Child Cohort. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(3):307-316. doi:10.1530/EJE-20-0144
218. Li M, Song Y, Rawal S, et al. Plasma Prolactin and Progesterone Levels and the Risk of Gestational Diabetes: A Prospective and Longitudinal Study in a Multiracial Cohort. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:83. doi:10.3389/fendo.2020.00083

219. Lee SM, Park JS, Han YJ, et al. Elevated Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy and Subsequent Development of Gestational Diabetes and Preeclampsia. *J Korean Med Sci.* 2020;35(26):e198. doi:10.3346/jkms.2020.35.e198
220. Song S, Zhang Y, Qiao X, et al. ALT/AST as an Independent Risk Factor of Gestational Diabetes Mellitus Compared with TG/HDL-C. *Int J Gen Med.* 2022;15:115-121. doi:10.2147/IJGM.S332946
221. Zhao W, Zhang L, Zhang G, et al. The association of plasma levels of liver enzymes and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):635-644. doi:10.1007/s00592-019-01458-8
222. Tan PC, Aziz AZ, Ismail IS, Omar SZ. Gamma-glutamyltransferase, alanine transaminase and aspartate transaminase levels and the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Biochem.* 2012;45(15):1192-1196. doi:10.1016/j.clinbiochem.2012.05.025
223. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. doi:10.1186/s12933-018-0762-4
224. Li G, Kong L, Zhang L, et al. Early Pregnancy Maternal Lipid Profiles and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus Stratified for Body Mass Index. *Reprod Sci.* 2015;22(6):712-717. doi:10.1177/1933719114557896
225. Hinkle SN, Tsai MY, Rawal S, Albert PS, Zhang C. HbA1c Measured in the First Trimester of Pregnancy and the Association with Gestational Diabetes. *Sci Rep.* 2018;8(1):12249. doi:10.1038/s41598-018-30833-8
226. Valadan M, Bahramnezhad Z, Golshahi F, Feizabad E. The role of first-trimester HbA1c in the early detection of gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):71. doi:10.1186/s12884-021-04330-2
227. Berggren EK, Boggess KA, Mathew L, Culhane J. First Trimester Maternal Glycated Hemoglobin and Sex Hormone-Binding Globulin Do Not Predict Third Trimester Glucose Intolerance of Pregnancy. *Reprod Sci.* 2017;24(4):613-618. doi:10.1177/1933719116667230
228. Wang X, Zheng X, Yan J, et al. The Clinical Values of Afamin, Triglyceride and PLR in Predicting Risk of Gestational Diabetes During Early Pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:723650. doi:10.3389/fendo.2021.723650
229. Ren Z, Zhe D, Li Z, Sun X-P, Yang K, Lin L. Study on the correlation and predictive value of serum pregnancy-associated plasma protein A, triglyceride and serum 25-hydroxyvitamin D levels with gestational diabetes mellitus. *World J Clin cases.* 2020;8(5):864-873. doi:10.12998/wjcc.v8.i5.864
230. Gobato AO, Vasques ACJ, Zambon MP, Barros Filho A de A, Hessel G. Metabolic syndrome and insulin resistance in obese adolescents. *Rev Paul Pediatr orgao Of da Soc Pediatr Sao Paulo.* 2014;32(1):55-62. doi:10.1590/s0103-05822014000100010
231. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest.* 2016;126(1):12-22. doi:10.1172/JCI77812
232. Hammond GL, Wu T-S, Simard M. Evolving utility of sex hormone-binding

- globulin measurements in clinical medicine. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(3):183-189. doi:10.1097/MED.0b013e328353732f
233. Roeckner JT, Bennett S, Mitta M, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Pregnancy outcomes associated with an abnormal 50-g glucose screen during pregnancy: a systematic review and Meta-analysis. *J Matern neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2021;34(24):4132-4140. doi:10.1080/14767058.2019.1706473
234. Kotzaeridi G, Blätter J, Eppel D, et al. Performance of early risk assessment tools to predict the later development of gestational diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(12):e13630. doi:10.1111/eci.13630
235. Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, et al. External validation and clinical utility of prognostic prediction models for gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(7):891-900. doi:10.1111/aogs.13811
236. Benhalima K, Van Crombrugge P, Moyson C, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus based on the 2013 WHO criteria: a prediction model based on clinical and biochemical variables in early pregnancy. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):661-671. doi:10.1007/s00592-019-01469-5
237. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):46-52. doi:10.1016/j.ejogrb.2007.12.006
238. van Leeuwen M, Louwense MD, Opmeer BC, et al. Glucose challenge test for detecting gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BJOG.* 2012;119(4):393-401. doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03254.x
239. van Hoorn F, Koster M, Naaktgeboren CA, et al. Prognostic models versus single risk factor approach in first-trimester selective screening for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based multicentre cohort study. *BJOG.* 2021;128(4):645-654. doi:10.1111/1471-0528.16446
240. Nahavandi S, Seah J-M, Shub A, Houlihan C, Ekinci EI. Biomarkers for Macrosomia Prediction in Pregnancies Affected by Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:407. doi:10.3389/fendo.2018.00407
241. Vestgaard M, Christensen AS, Viggers L, Lauszus FF. Birth weight and its relation with medical nutrition therapy in gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(1):35-41. doi:10.1007/s00404-017-4396-7
242. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-2486. doi:10.1056/NEJMoa042973
243. Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, et al. Gestational Diabetes Mellitus and Diet: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Examining the Impact of Modified Dietary Interventions on Maternal Glucose Control and Neonatal Birth Weight. *Diabetes Care.* 2018;41(7):1346-1361. doi:10.2337/dc18-0102
244. Coustan DR, Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: paving the way for new diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(6):654.e1-6. doi:10.1016/j.ajog.2010.04.006

245. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(3):574-580. doi:10.2337/dc11-1687
246. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017;60(4):636-644. doi:10.1007/s00125-017-4206-6
247. Hong JGS, Fadzleeyanna MYN, Omar SZ, Tan PC. HbA1c at term delivery and adverse pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):679. doi:10.1186/s12884-022-05000-7
248. Diboun I, Ramanjaneya M, Majeed Y, et al. Metabolic profiling of pre-gestational and gestational diabetes mellitus identifies novel predictors of pre-term delivery. *J Transl Med*. 2020;18(1):366. doi:10.1186/s12967-020-02531-5
249. Ghosh S, Ghosh K. Maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc*. 2013;111(5):330-331,336.
250. Guo M, Lu J, Yu X, Hu X, Hou W, Pang S. The protective role of serum uric acid against premature membrane rupture in gestational diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):95. doi:10.1186/s12902-021-00736-3
251. Ghafoor S. Current and Emerging Strategies for Prediction and Diagnosis of Prelabour Rupture of the Membranes: A Narrative Review. *Malays J Med Sci*. 2021;28(3):5-17. doi:10.21315/mjms2021.28.3.2
252. Bouvier D, Forest J-C, Blanchon L, et al. Risk Factors and Outcomes of Preterm Premature Rupture of Membranes in a Cohort of 6968 Pregnant Women Prospectively Recruited. *J Clin Med*. 2019;8(11). doi:10.3390/jcm8111987
253. Sae-Lin P, Wanitpongpan P. Incidence and risk factors of preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies at Siriraj Hospital. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(3):573-577. doi:10.1111/jog.13886
254. Gulati S, Bhatnagar S, Raghunandan C, Bhattacharjee J. Interleukin-6 as a predictor of subclinical chorioamnionitis in preterm premature rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol*. 2012;67(3):235-240. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01084.x
255. Areia AL, Areia M, Mota-Pinto A. Procalcitonin in preterm rupture of membranes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;303(4):917-924. doi:10.1007/s00404-020-05820-y
256. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(12):1241-1246. doi:10.1055/s-0033-1360163
257. Peipert JF, Donnerfeld AE. Oligohydramnios: a review. *Obstet & Gynecol Surv*. 1991;46(6):325—339. doi:10.1097/00006254-199106000-00002
258. Volante E, Gramellini D, Moretti S, Kaihura C, Bevilacqua G. Alteration of the amniotic fluid and neonatal outcome. *Acta Biomed*. 2004;75 Suppl 1:71-75.
259. Bakhsh H, Alenizy H, Alenazi S, et al. Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):75. doi:10.1186/s12884-021-03549-3
260. Savchenko ON, Kosheleva NG, Iartseva MA, Golumb SB, Stepanov GS. Feto-

- placental system in diabetes mellitus and hydramnios. *Akush Ginekol (Sofia)*. 1991;(12):12-15.
261. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Hypertension complicating diabetic pregnancies: pathophysiology, management, and controversies. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(4):275-284. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00440.x
262. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015;15(3):9. doi:10.1007/s11892-015-0579-4
263. Seely EW, Solomon CG. Insulin Resistance and Its Potential Role in Pregnancy-Induced Hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2393-2398. doi:10.1210/jc.2003-030241
264. Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and Endothelial Dysfunction: A Clinical Perspective. *Endocr Rev*. 2001;22(1):36-52. doi:10.1210/edrv.22.1.0417
265. González de la Presa B, Canalias Reverter F, Esteve Poblador S, et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Rev del Lab Clínico*. 2017;10(2):91-94. doi:10.1016/j.labcli.2016.11.004
266. Lopez J, Carl A, Burtis, Edward R, Ashwood and David E. Bruns (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (5th edition): Elsevier, St. Louis, USA, 2012, 2238 pp, 909 illustrations. ISBN: 978-1-4160-6164-9. *Indian J Clin Biochem*. 2013;28(1):104-105. doi:10.1007/s12291-012-0287-7
267. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol*. 2009;114(6):1326-1331. doi:10.1097/AOG.0b013e3181c2bde8
268. Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J*. 2012;59(2):145-151. doi:10.1507/endocrj.k10e-410
269. Agnello L, Lo Sasso B, Scazzone C, et al. Preliminary reference intervals of Glycated Albumin in healthy Caucasian pregnant women. *Clin Chim Acta*. 2021;519:227-230. doi:10.1016/j.cca.2021.05.009
270. Selvin E, Warren B, He X, Sacks DB, Saenger AK. Establishment of Community-Based Reference Intervals for Fructosamine, Glycated Albumin, and 1,5-Anhydroglucitol. *Clin Chem*. 2018;64(5):843-850. doi:10.1373/clinchem.2017.285742
271. Klajnbard A, Szecsi PB, Colov NP, et al. Laboratory reference intervals during pregnancy, delivery and the early postpartum period. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(2):237-248. doi:10.1515/CCLM.2010.033
272. Dati F, Johnson AM, Whicher JT. The existing interim consensus reference ranges and the future approach. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(11):1134-1136. doi:10.1515/CCLM.2001.179
273. Gibert C, Teoli J, Lefevre CR, et al. Sex hormone binding globulin: The importance of establishing sex-based reference values. *Ann Endocrinol (Paris)*. Published online October 2022. doi:10.1016/j.ando.2022.09.024
274. Hu Y, Ni J, Zhang B, et al. Establishment of reference intervals of monomeric prolactin to identify macroprolactinemia in Chinese patients with increased total

- prolactin. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):197. doi:10.1186/s12902-021-00861-z
275. Hu Y, Ding Y, Yang M, Xiang Z. Serum prolactin levels across pregnancy and the establishment of reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(5):838-842. doi:10.1515/cclm-2017-0644
276. Wu AHB. *Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, 3rd ed. Lawrence A. Kaplan and Amadeo J. Pesce. St. Louis, MO: Mosby, 1996, 1064 pp. ISBN 0-8151-5243-4. *Clin Chem.* 1997;43(4):700-700. doi:10.1093/clinchem/43.4.700
277. Teasdale S, Morton A. Changes in biochemical tests in pregnancy and their clinical significance. *Obstet Med.* 2018;11(4):160-170. doi:10.1177/1753495X18766170
278. Fischbach F, Zawta B. Age-dependent reference limits of several enzymes in plasma at different measuring temperatures. *Klin Labor.* 1992;38(10):555-561.
279. Thomas L. *Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results.*; 1988.

Anexo I. Publicaciones



Original

Estrategias alternativas al uso de la hemoglobina glicosilada en la monitorización del estado glucémico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal

Andrés Folgueras García^{a,*}, Zoraida Corte Arboleya^a y Rafael Venta Obaya^{a,b}^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, Asturias, España^b Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2021

Aceptado el 13 de mayo de 2022

On-line el xxx

Palabras clave:

Diabetes

Enfermedad renal crónica

Control glucémico

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una de las principales causas de enfermedad renal crónica terminal. Un óptimo control glucémico es básico para prevenir las comorbilidades asociadas a la enfermedad, siendo la hemoglobina glicosilada (HbA1c) el marcador glucémico recomendado. No obstante, en pacientes en hemodiálisis (HD) este marcador presenta importantes limitaciones, lo que ha llevado a buscar marcadores alternativos como albúmina glicosilada (AG), fracción lábil de la hemoglobina glicosilada (LHbA1c) o índices de glicación.

Pacientes y métodos: Se reclutaron 47 pacientes en HD, 23 con DM, obteniéndose muestras para la determinación de AG, HbA1c y LHbA1c. Los índices de glicación, que permiten estimar el valor de HbA1c mediante glucosa, AG o LHbA1c, se calcularon incluyendo un grupo control compuesto por 75 pacientes diabéticos sin enfermedad renal.

Resultados: Los pacientes diabéticos en HD presentaron valores medios significativamente mayores que los pacientes sin DM para glucosa [160 (44) vs. 96 (12) mg/dL], HbA1c [6,4 (1,0) vs. 4,9 (0,3)%], AG [16,0 (5,1) vs. 12,9 (1,6)%] y LHbA1c [2,0 (0,3) vs. 1,7 (0,2)%].

La HbA1c calculada mediante los índices de glicación fue significativamente superior a la medida en todos los pacientes en HD, indistintamente del marcador empleado para su estimación.

Conclusiones: Los marcadores glucémicos evaluados (glucosa, AG y LHbA1c) parecen reflejar una posible subestimación del estado glucémico real por la HbA1c debido a las limitaciones que presenta en los pacientes en HD. El uso de marcadores alternativos, teniendo en cuenta también sus limitaciones, podría mejorar el seguimiento de los pacientes en HD y disminuir, por tanto, el riesgo del desarrollo de complicaciones asociadas a DM2.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Alternative strategies to the use of glycosylated hemoglobin in monitoring the glycemic status of diabetic patients with end-stage renal disease

A B S T R A C T

Background: Diabetes mellitus (DM) is one of the leading causes of end-stage renal disease. Glycosylated hemoglobin (HbA1c) is the recommended glycemic marker to achieve an optimal glycemic control that is essential to prevent comorbidities associated with the disease. However, in patients on haemodialysis (HD) this marker has important limitations, this reason has led us to search alternative markers such as glycosylated albumin (AG), labile fraction of glycosylated hemoglobin (LHbA1c) or glycation indices.

Keywords:

Diabetes

Chronic kidney disease

Glycemic control

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: andresf81@hotmail.com (A. Folgueras García).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.05.014>

0025-7753/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: A. Folgueras García, Z. Corte Arboleya and R. Venta Obaya, Estrategias alternativas al uso de la hemoglobina glicosilada en la monitorización del estado glucémico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica terminal, Med Clin (Barc), <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.05.014>

Patients and methods: We enrolled 47 patients in HD, 23 with DM, obtaining samples for the determination of de AG, HbA1c and LHbA1c. Glycation indices, which allow estimated the HbA1c using glucose, AG or LHbA1c, were calculated including a control group composed of 75 diabetic patients without kidney disease.

Results: Diabetic patients in HD had significantly higher mean values than patients without DM for glucose [160 (44) vs 96 (12)mg/dL], HbA1c [6,4 (1,0) vs 4,9 (0,3)%], AG [16,0 (5,1) vs 12,9 (1,6)%] and LHbA1c [2,0 (0,3) vs 1,7 (0,2)%].

HbA1c calculated using glycation indices was significantly higher than measured in all HD patients, regardless of the marker used for the estimation.

Conclusions: The glycemic markers evaluated (glucose, AG and LHbA1c), could reflect a possible underestimation of the real glycemic state by HbA1c because of the limitations of this marker in HD patients. The use of alternative markers, knowing their limitations, could improve the monitoring of patients on HD and, therefore, reduce the risk of developing DM2 complications.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad metabólica crónica de alta prevalencia, estimándose que el 8,5% de la población adulta mundial (422 millones) presentaban DM en el año 2014¹. Además, y a diferencia de otras patologías habituales, como la enfermedad cardiovascular, se espera un incremento de su prevalencia en las 2 próximas décadas². Un diagnóstico temprano, junto con un óptimo control del estado glucémico, son críticos para prevenir o retrasar el comienzo de las complicaciones agudas y disminuir el riesgo del desarrollo de las patologías asociadas a largo plazo³ (retinopatía, nefropatía, neuropatía o enfermedad cardiovascular). A este respecto, la DM, la hipertensión arterial o la combinación de ambas son la causa del 80% de los casos de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) según los datos recogidos de 54 países⁴.

Según las recomendaciones actuales del ADA³, el seguimiento del estado glucémico en pacientes diabéticos debe realizarse mediante la concentración de glucosa en ayuno y posprandial, como marcadores glucémicos a corto plazo; y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), como marcador glucémico a largo plazo. Sin embargo, estos marcadores presentan una serie de importantes limitaciones, especialmente para la monitorización de pacientes con nefropatía diabética. La HbA1c, reflejo de la glucemia media de los últimos 2-3 meses, es formada por la unión irreversible entre la glucosa y la hemoglobina, por lo que su valor se ve influido por todos aquellos procesos fisiopatológicos que alteran la vida media del hematíe.

La gran evolución experimentada en los sensores de glucosa en los últimos años ha llevado a la ADA a incluir, en sus últimas recomendaciones, la utilización de nuevos parámetros derivados del uso de la monitorización en continuo de glucosa (MCG). A este respecto, el tiempo en rango, definido como el porcentaje de tiempo con lecturas de glucosa entre 70-180 mg/dL, se considera un parámetro de utilidad en la evaluación del estado glucémico del paciente; mientras que el tiempo por encima y por debajo de rango podría emplearse para el ajuste de la terapia aplicada³. Además, la MCG permite conocer la variabilidad glucémica del paciente o realizar una estimación de la HbA1c.

En pacientes diabéticos en hemodiálisis (HD) frecuentemente se observa una normalización de los valores de HbA1c al iniciar el tratamiento sustitutivo renal, independientemente del tipo de HD aplicada, fenómeno que se conoce como *burnt-out diabetes*. Este efecto se debe a la disminución del tiempo de vida del hematíe (anemia, fragilidad eritrocitaria por uremia, lisis de eritrocitos por el procedimiento de diálisis)^{5,6}, a hemorragias que puedan suceder durante el proceso de HD, así como al incremento en la población de hematíes jóvenes, provocado por los tratamientos estimuladores de la eritropoyesis⁷. Debido a la elevada frecuencia de anemia por déficit de eritropoyetina (EPO) en pacientes diabéticos en HD, varios autores señalan que la HbA1c puede no

ser un reflejo fiel del estado glucémico real^{8,9}. En este contexto, marcadores alternativos, como la albúmina glicosilada (AG), la fructosamina o la fracción lábil de la hemoglobina glicosilada (LHbA1c), podrían contribuir a mejorar el seguimiento y monitorización de estos pacientes.

La LHbA1c es el resultado de la unión rápida, reversible e inestable de una molécula de hemoglobina con una de glucosa, como primer paso en la glicosilación de la hemoglobina¹⁰. La alta resolución de los actuales métodos de separación cromatográfica permite una óptima separación de la HbA1c y de la LHbA1c, permitiendo el empleo de esta última como marcador de cambios recientes en el estado glucémico.

La AG, por su parte, es un marcador glucémico a medio plazo (2-3 semanas) que no se ve influido por el tiempo de vida media del hematíe, la anemia o los estimuladores de la eritropoyesis, por lo que se postula como el marcador más prometedor para este tipo de pacientes^{9,11,12}. Los resultados de AG se ajustan mediante la concentración sérica de albúmina, no viéndose por tanto afectada por variaciones en su concentración. Por el contrario, aquellas situaciones clínicas que alteren el metabolismo de la albúmina, como la proteinuria, la cirrosis o el hipertiroidismo, alterarían su concentración.

Con el fin de paliar las limitaciones observadas en los principales marcadores glucémicos, recientemente se ha propuesto el empleo de índices que permitan alertar a los clínicos de aquellas situaciones en las que la HbA1c pueda estar subestimando o sobrestimando los niveles medios de glucosa del paciente. Entre estos destacan el índice de glicación de la hemoglobina (IGH), que es la diferencia entre la HbA1c medida y la estimada mediante la glucosa plasmática; o el gap de glicación (G-gap), calculado de igual forma que el IGH, pero sustituyendo la glucosa plasmática por otro marcador glucémico, como puede ser la AG, la fructosamina o la LHbA1c.

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de los índices glucémicos, la LHbA1c y la AG en la monitorización del estado glucémico de los pacientes con ERCT sometidos a diálisis.

Pacientes y métodos

Sujetos y muestras

Estudio prospectivo caso-control en el que se seleccionaron 47 pacientes con ERCT incluidos en el programa de HD crónica del Área Sanitaria III del Principado de Asturias. Estos sujetos se dividieron en dos grupos: 23 pacientes con DM (12 hombres, 11 mujeres; rango edad 44-87) y 24 pacientes sin DM (16 hombres, 8 mujeres; rango de edad 38-90), obteniéndose muestras de suero y de sangre total mensualmente en condiciones prediálisis, durante un periodo de seguimiento de 3 meses.

Para el cálculo de los índices de glicación, se seleccionó un grupo de 75 pacientes diagnosticados de DM sin ERC (40 hombres; 35 mujeres; rango de edad 27-87) ni ningún tipo de patología que pueda alterar los valores de la HbA1c (hemoglobinopatías, anemia) o de la AG (cirrosis, proteinuria o enfermedad tiroidea). Las muestras de este grupo se obtuvieron durante el seguimiento protocolizado semestral/anual del paciente diabético, no presentando diferencias significativas en edad y sexo con los dos grupos en HD.

El diseño y la ejecución del estudio fue claramente explicado a todos los participantes, obteniéndose su consentimiento informado.

Análisis de las muestras

Las muestras de sangre total anticoagulada con EDTA fueron analizadas de inmediato para la determinación de HbA1c y LHbA1c. Las muestras de suero, usadas para la determinación de la AG, albúmina y glucosa, fueron alícuotadas y congeladas a -80°C hasta su análisis.

El análisis de la AG se realizó en un Cobas c501 (Roche Diagnostics) mediante un ensayo enzimático (Lucica[®] GA-L, Asahi Kasei Pharma Co), expresándose el resultado como porcentaje de la albúmina sérica total.

La determinación de la glucosa plasmática se realizó en un cobas c501 (Roche Diagnostics), mediante un método enzimático de referencia con hexoquinasa.

La HbA1c y LHbA1c se cuantificaron mediante HPLC en un analizador A1c-8180 (Menarini Diagnostics).

Cálculo de IGH y G-Gap

Usando los valores de glucosa plasmática en ayunas, LHbA1c y AG, del grupo de DM sin ERC, se calculó, mediante regresión lineal simple, la relación entre las siguientes parejas de magnitudes: HbA1c y glucosa; HbA1c y LHbA1c; HbA1c y AG. Las rectas de regresión obtenidas en este grupo de pacientes fueron empleadas en el cálculo de las HbA1c estimadas de los pacientes con ERCT.

Para cada paciente con ERCT, el índice IGH se calculó como la diferencia entre la HbA1c medida y la estimada. Esta última se calculó mediante la recta de regresión obtenida con el grupo de DM sin ERC y el valor de la glucosa en ayunas medio durante los 3 meses de seguimiento. De igual manera, el G-Gap se calculó como la diferencia entre la HbA1c medida y la calculada mediante la recta de regresión y la concentración de AG o de LHbA1c.

Análisis estadístico

Los resultados del estudio se expresaron, según procediera, como media (desviación estándar), mediana [rango intercuartílico] y porcentajes. Tras la eliminación de valores aberrantes, la comparación entre grupos se realizó mediante la t de Student, la prueba de la U de Mann-Whitney o ANOVA, en función de la distribución de los datos, o mediante Chi cuadrado (χ^2) en caso de variables categóricas. La asociación entre los diferentes marcadores glucémicos se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En todos los casos se consideraron como diferencias significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

Las principales características basales prediálisis de los pacientes con ERCT se muestran en la tabla 1. Como se puede ver en esta tabla, no se encontraron diferencias significativas entre la hemoglobina y la concentración de albúmina sérica observada en los grupos de sujetos en HD.

Tabla 1
Datos demográficos

| | HD DM2 | HD no DM2 |
|--------------------------|------------|------------|
| n | 23 | 24 |
| Edad (años) | 71 (12) | 71 (15) |
| Sexo (hombre) % | 52 | 67* |
| AEE % | 48 | 58 |
| Etiología de la ERCT (%) | | |
| Nefropatía diabética | 65 | 0 |
| Poliquística | 9 | 17 |
| Glomerulonefritis | 4 | 21 |
| Glomeruloesclerosis | 4 | 33 |
| Nefritis intersticial | 4 | 17 |
| Otras | 13 | 17 |
| Tiempo en HD | 1,3 [1,3] | 2,4 [3,6]* |
| Hemoglobina (g/dL) | 11,2 (0,7) | 11,2 (0,9) |
| Albúmina (g/dL) | 3,6 (0,4) | 3,7 (0,3) |

Datos expresados como media (desviación estándar), mediana [rango intercuartílico].

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HD: hemodiálisis; n: número de datos.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 2
Concentración media de los marcadores glucémicos

| | HD DM2 | HD no DM2 |
|-----------------|------------|-------------|
| n | 23 | 24 |
| Glucosa (mg/dL) | 160 (44) | 96 (12)* |
| AG (%) | 16,0 (5,1) | 12,9 (1,6)* |
| HbA1c (%) | 6,4 (1,0) | 4,9 (0,3)* |
| LHbA1c (%) | 2,0 (0,3) | 1,7 (0,2)* |

Datos expresados como media (desviación estándar).

AG: albúmina glicosilada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HD: hemodiálisis; LHbA1c: fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; n: número de datos.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 3
Comparación de pacientes con tratamiento con AEE

| | | AEE | No AEE |
|-----------|------------|------------|------------|
| HD DM2 | n | 11 | 12 |
| | HbA1c (%) | 5,8 (0,9) | 6,7 (1,0)* |
| | AG (%) | 17,3 (3,0) | 19,0 (5,7) |
| | LHbA1c (%) | 2,0 (0,3) | 2,0 (0,3) |
| HD no DM2 | n | 14 | 10 |
| | HbA1c (%) | 4,9 (0,3) | 5,0 (0,1) |
| | AG (%) | 12,9 (1,3) | 12,9 (1,9) |
| | LHbA1c (%) | 1,7 (0,2) | 1,7 (0,2) |

Datos expresados como media (desviación estándar).

AEE: agentes estimuladores de la eritropoyesis; AG: albúmina glicosilada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HD: hemodiálisis; LHbA1c: fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; n: número de pacientes.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

En la tabla 2 se recogen las concentraciones medias de los marcadores glucémicos observadas en los pacientes con ERCT diabéticos y no diabéticos. Como se puede observar, los pacientes con DM2 presentan valores significativamente más altos en todos los casos.

Tras la eliminación de valores aberrantes, se evaluó el grado de asociación de la HbA1c con los 3 marcadores glucémicos evaluados, observándose una fuerte correlación en todos los casos:

$$[\text{HbA1c}] - 0,022 [\text{Glucosa}] + 3,95 \quad (r = -0,755 \quad p < 0,001)$$

$$[\text{HbA1c}] - 0,2 [\text{AG}] + 3,74 \quad (r = -0,774 \quad p < 0,001)$$

$$[\text{HbA1c}] - 2,83 [\text{LHbA1c}] + 1,62 \quad (r = -0,707 \quad p < 0,001)$$

Del total de pacientes en HD, 11 del grupo con DM2 y 14 del grupo sin DM2 estaban en tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en el momento del estudio (tabla 1). El porcentaje medio de los marcadores glucémicos observados en los pacientes tratados y no tratados con AEE se muestra en la tabla 3. La

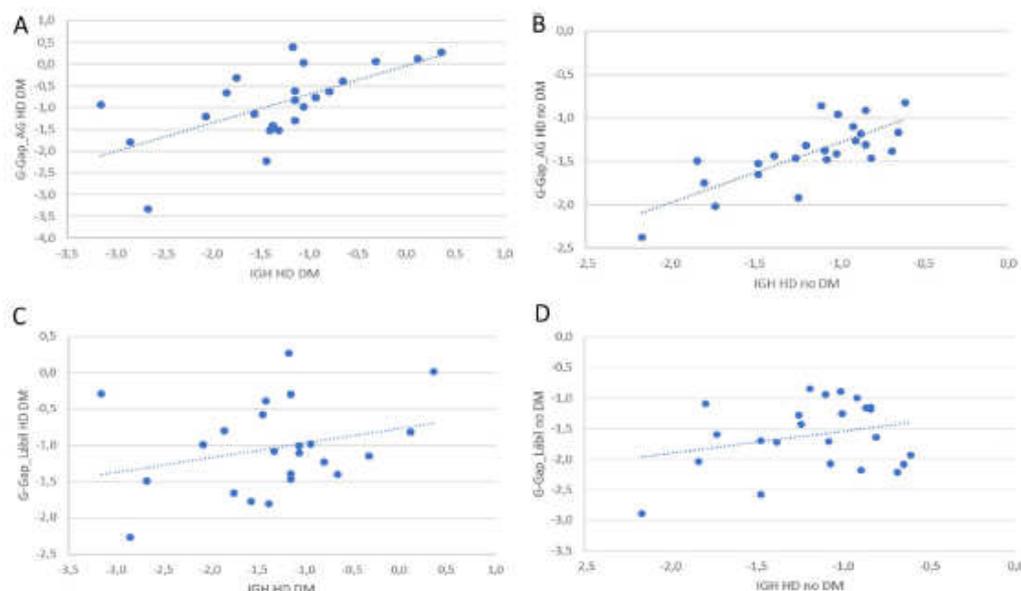


Figura 1. Correlación entre índice de glicación de la hemoglobina en pacientes en hemodiálisis con DM2 (IGH HD DM) y sin DM2 (IGH HD no DM) y el gap de glicación usando: A y B) albúmina glicosilada en pacientes con (G-Gap_{AG} HD DM) y sin DM2 (G-Gap_{AG} HD no DM); C y D) fracción lábil de la hemoglobina glicosilada en pacientes con (G-Gap_{Lábil} HD DM) y sin DM2 (G-Gap_{Lábil} HD no DM).

Tabla 4
Resultados hemoglobina glicosilada

| | HbA1c % | cHbA1c _{Glucosa} % | cHbA1c _{AG} % | cHbA1c _{LHbA1c} % |
|-----------|-----------|-----------------------------|------------------------|----------------------------|
| HD DM2 | 6,4 (1,0) | 7,7 (1,3)* | 7,2 (1,4)* | 7,4 (0,7)* |
| HD no DM2 | 4,9 (0,3) | 6,1 (0,3)* | 6,3 (0,3)* | 6,5 (0,3)* |

Datos expresados como media (desviación estándar).

AG: albúmina glicosilada; cHbA1c_{Glucosa}: cálculo de HbA1c mediante glucosa en ayunas; cHbA1c_{AG}: cálculo de HbA1c mediante la albúmina glicosilada; cHbA1c_{LHbA1c}: cálculo de HbA1c mediante la fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; HD: hemodiálisis; LHbA1c: fracción lábil de la hemoglobina glicosilada.

* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05) respecto a HbA1c%.

comparación de los resultados obtenidos en ambos grupos muestra una disminución del porcentaje de HbA1c en los sujetos en tratamiento con AEE, aunque sólo alcanza la significación estadística en el grupo diagnosticado de DM2. Por el contrario, no se observan diferencias significativas en la AG y la LHbA1c en ninguno de los dos grupos.

Índices IGH, G-Gap

Para evaluar la concordancia de los resultados obtenidos por los diferentes índices glucémicos, se realizó un estudio de correlación (fig. 1). Este análisis reflejó una buena correlación entre el IGH y el G-Gap calculado con la AG tanto para el grupo HD DM2 (r = 0,635 p = 0,001) como para el HD no DM2 (r = 0,764 p < 0,001). Sin embargo, el IGH y el G-Gap calculado mediante la LHbA1c presentaron una pobre correlación, tanto para el grupo HD DM2 (r = 0,287, p > 0,05) como para el HD no DM2 (r = 0,289, p > 0,05).

En la tabla 4 se recogen los porcentajes medios de HbA1c analizados y calculados mediante las rectas de regresión empleando los diferentes marcadores glucémicos en pacientes en HD. Como se puede observar, indistintamente del marcador empleado, ambos grupos de pacientes muestran una HbA1c calculada significativamente superior a la medida.

Tabla 5
Estado glucémico en pacientes en HD diagnosticados de DM2 en función de la HbA1c medida

| | n | HbA1c% | LHbA1c% | AG% |
|------------|----|------------|------------|-------------|
| HbA1c < 7% | 17 | 5,8 (0,6) | 1,9 (0,2) | 15,3 (5,0) |
| HbA1c > 7% | 6 | 7,6 (0,6)* | 2,3 (0,2)* | 22,7 (5,0)* |

Datos expresados como media (desviación estándar).

AG: albúmina glicosilada; HbA1c: hemoglobina glicosilada; LHbA1c: fracción lábil de la hemoglobina glicosilada; n: número sujetos.

* Diferencias estadísticamente significativas (p < 0,05).

Monitorización del estado glucémico

Al inicio del estudio, 6 pacientes con ERTC y DM2 presentaron un mal control glucémico, definido como HbA1c ≥ 7%³. Como puede verse en la tabla 5, los valores medios de HbA1c, LHbA1c y AG fueron significativamente superiores a los de los pacientes con un buen control.

Si en lugar de emplear la HbA1c medida para evaluar el control glucémico de estos pacientes, se empleaba la HbA1c estimada a partir de la glucosa en ayunas, la AG o la LHbA1c, el número de pacientes con un inadecuado control (HbA1c ≥ 7%) aumentaría significativamente a 16, 11 y 15 pacientes, respectivamente.

El porcentaje de HbA1c medida en el grupo de pacientes con ERTC sin diagnóstico de DM2 fue, en todos los casos, inferior al

6,5%. Sin embargo, si se empleaba el porcentaje de HbA1c estimada, independientemente del marcador glucémico empleado para su cálculo, 4 de los pacientes presentaban un valor de HbA1c superior a este punto de corte diagnóstico de DM¹³. Además, de acuerdo a los resultados de la AG en estos pacientes y estableciendo el criterio de AG $\geq 15,1\%$ como diagnóstico de DM¹⁴, los mismos 4 pacientes hubieran sido diagnosticados de DM.

Discusión

La DM es una de las principales causas de ERCT⁴. Aunque en la población general se ha demostrado que un buen control glucémico permite disminuir el riesgo de aparición de las principales complicaciones asociadas a la enfermedad, tanto a corto como a largo plazo³, la eficacia de esta estrategia de prevención en pacientes en HD está en entredicho³. En este sentido, asociaciones de diabetes como la ADA y de nefrología como la KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) exponen que en pacientes en HD la HbA1c podría no ser un reflejo fidedigno del estado glucémico del paciente renal^{3,15}. Esta limitación ha llevado a la búsqueda de nuevos marcadores glucémicos que sustituyan o complementen a la HbA1c en aquellas situaciones en las que el control glucémico mediante este marcador pueda estar comprometido.

En este estudio se ha evaluado la utilidad de marcadores glucémicos alternativos y de los índices de glicación en el control diabético de pacientes con ERCT. Si bien existe bibliografía que apoya el uso de la AG en el control glucémico de pacientes en HD^{9,11,12}, ninguno ha valorado la LHbA1c como un posible marcador. Además, aunque estudios recientes han demostrado la utilidad de los índices de glicación en la predicción de nefropatía en pacientes con DM2¹⁶, o en el desarrollo de complicaciones macrovasculares y la mortalidad¹⁷, muy pocos los han valorado en el manejo del estado glucémico de pacientes diabéticos¹⁸.

Los datos obtenidos en nuestro estudio muestran que los pacientes en HD con DM presentaban valores de los marcadores glucémicos evaluados significativamente más altos que los observados en pacientes en HD sin DM, observándose estas diferencias tanto para los marcadores glucémicos propuestos en este estudio (AG y LHbA1c) como para los recomendados en la bibliografía (glucosa sérica y HbA1c).

Durante el periodo de seguimiento, aproximadamente la mitad de los pacientes en HD estaban en tratamiento con AEE, los cuales actúan incrementando la producción de hemáties, con la consiguiente disminución del porcentaje de glicosilación de la hemoglobina^{8,9,19}. En nuestro estudio, esta disminución de la glicosilación queda reflejada en los valores significativamente menores de HbA1c observados en los pacientes con DM2 en HD. Por el contrario, no se observaron diferencias en los valores de AG y LHbA1c, lo que indica que la concentración de estos marcadores no se ve influida por el uso de AEE, por lo que su empleo permitiría un mejor control del estado glucémico de estos pacientes⁹.

Estos datos sugieren que la AG y la LHbA1c podrían ser marcadores glucémicos adecuados para el seguimiento de pacientes diabéticos con ERCT, proporcionando un rendimiento superior al de los marcadores clásicos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que una adecuada interpretación de estos marcadores requiere del establecimiento de valores de referencia poblacionales o puntos de corte de consenso y, hasta la fecha, existen escasas publicaciones a este respecto en la bibliografía, especialmente en población caucásica. Recientemente, Selvin et al.¹⁴ publicaron los resultados derivados de un estudio en el que se incluyeron 1799 adultos caucásicos y con el que pretendían establecer los valores de referencia para el 1,5-anhidroglucitol, la fructosamina y la AG. El límite superior de normalidad obtenido por estos autores para la AG, empleando el mismo método analítico utilizado en nuestro estudio,

fue del 15,1%. En este estudio se establecieron también los puntos de corte para la AG, que se corresponderían con un 6,5% de HbA1c (15,6% AG) y 126 mg/dL de glucosa (15% AG).

En cuanto a los índices glucémicos, el estudio de correlación reflejó una buena concordancia entre el IGH y G-Gap calculado con AG tanto para el grupo HD DM2 ($r = 0,635$) como para el HD no DM2 ($r = 0,764$), resultados similares a los publicados por Kim et al.¹⁸ ($r = 0,722$) en pacientes diagnosticados de DM2 sin enfermedad renal. Sin embargo, y a pesar de que los valores medios obtenidos fueron similares a los de los otros índices, el G-Gap calculado con la LHbA1c obtuvo una baja concordancia con el IGH. Zelnick et al.²⁰, en un estudio publicado en 2020, evaluaron el uso de HbA1c, AG y fructosamina en pacientes con ERC mediante su comparación con la MCG. Estos autores observaron que los 3 biomarcadores presentaron correlaciones similares con la glucemia media, calculada mediante las lecturas del biosensor de glucosa usado para la MCG. No obstante, ninguno de ellos permitió estimar la variabilidad glucémica o el tiempo por debajo de rango calculado mediante este sensor. Del mismo modo, Hayashi et al.²¹, mediante la utilización de la MCG en pacientes con DM2 en HD, observaron que la HbA1c a pesar de ser subestimada, era el marcador que mejor representaba la glucemia media, mientras que la AG era el único marcador evaluado que se correlacionaba con la variabilidad glucémica de estos pacientes. Además, observaron que la media de la glucosa plasmática prediálisis no era un buen indicador del perfil glucémico en estos pacientes al ser su concentración significativamente mayor que la media de glucosa de las últimas 48 h. Los datos de estos artículos sugieren que la falta de concordancia entre el G-Gap calculado mediante la LHbA1c y el IGH podría deberse al hecho de que los niveles glucémicos posprandiales en estos pacientes son poco concordantes con los medidos en situación de ayunas, siendo la glucosa en ayunas poco representativa del estado glucémico real.

En consecuencia, una adecuada evaluación de la utilidad de la LHbA1c como marcador glucémico a corto plazo requeriría de la realización de un estudio en el que se valorara este marcador frente a los parámetros derivados de la MCG en pacientes en HD.

Los 3 índices de glicosilación evaluados reflejan una posible subestimación del estado glucémico real en los pacientes en HD, tanto diabéticos como no diabéticos. El empleo de la AG en la estimación de la HbA1c proporciona una concentración media inferior a la derivada de los otros marcadores glucémicos en el grupo de pacientes diabéticos en HD, si bien estas diferencias no llegan a alcanzar la significación estadística. El análisis exhaustivo de estos datos mostró que en 5 de estos pacientes la HbA1c medida era igual o superior a la calculada mediante la AG, de los cuales 4 pacientes presentaban una concentración sérica de albúmina inferior a 3 g/dL. La pérdida de proteínas en el líquido de diálisis junto con la proteinuria puede aumentar el metabolismo de la albúmina disminuyendo su exposición a la glucosa y por tanto subestimando la medida de la AG. A pesar de que la proteinuria suele disminuir en la última etapa de la enfermedad renal debido a las tasas de filtración tan bajas²², la hipoalbuminemia debe ser tenida en cuenta en la valoración de los resultados obtenidos. Para el último de los pacientes identificados, una revisión de su historia clínica reveló que había padecido una hipoalbuminemia previa, posiblemente debida a su inicio en el programa de HD. La resolución de este episodio se tradujo en un incremento en la concentración de la albúmina sérica de un 14% en 2 meses. Este aumento en el metabolismo de la albúmina puede haber provocado una disminución en el porcentaje de glicosilación media de la AG. Estos resultados concuerdan con lo publicado en la bibliografía para la AG^{21,24}, refrendando el hecho de que es necesario tener en cuenta todas aquellas condiciones que puedan alterar el metabolismo de la albúmina para la correcta interpretación de los resultados derivados de este marcador.

Los pacientes sometidos a HD son sujetos en riesgo de desarrollar DM2 debido a que los altos niveles de uremia pueden afectar a la secreción de insulina y/o a su resistencia²⁵. De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, el empleo de la HbA1c medida para la monitorización de los pacientes en HD podría implicar un inadecuado control glucémico, así como un posible infradiagnóstico de la enfermedad en aquellos pacientes sin un diagnóstico de DM previo al inicio de la HD. A este respecto, la revisión de las historias clínicas de los 4 pacientes no diabéticos con HbA1c calculadas sugestivas de DM no confirmó en ningún caso el diagnóstico de la enfermedad en el año posterior a la finalización del estudio. No obstante, el seguimiento glucémico se realizó únicamente mediante la determinación de glucosa en ayunas presentando, en los 4 casos, concentraciones persistentes superiores a 100 mg/dL.

Esta aparente falta de sensibilidad de la HbA1c para el seguimiento de los pacientes diabéticos en HD conllevaría una subestimación del estado glucémico real, con el consiguiente retraso en la toma de medidas necesarias para la prevención de las comorbilidades asociadas³. Del mismo modo, impediría la detección de la enfermedad en los pacientes sin diagnóstico previo de DM y, por tanto, la implantación del tratamiento adecuado para retrasar el desarrollo de la enfermedad.

El presente estudio presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en consideración. El tamaño de la muestra, aunque no se diferencia del publicado en otros similares en los que también se incluyeron pacientes en HD^{26,27}, no permite obtener conclusiones definitivas, requiriéndose la realización de nuevos estudios, idealmente multicéntricos, con un mayor tamaño muestral y diferentes poblaciones. Por otra parte, el no disponer de biosensores de glucosa o al menos de una serie de medidas glucémicas posprandiales nos ha impedido realizar una valoración más completa de los marcadores glucémicos estudiados. Por último, la falta de puntos de corte establecidos tanto para el diagnóstico como para el seguimiento glucémico nos ha impedido valorar correctamente la utilidad de la AG y la LHbA1c en pacientes con ERCT, haciendo imprescindible la realización de nuevos estudios que establezcan valores de referencia consensuados para ambas magnitudes. No obstante, valiéndonos de los índices glucémicos como herramienta, hemos transformado las medidas de los marcadores a unidades de HbA1c. De este modo, se ha valorado su hipotético uso en el seguimiento y diagnóstico de la DM.

Conclusiones

Los marcadores glucémicos evaluados (glucosa en ayunas, AG y LHbA1c) parecen reflejar una posible subestimación del estado glucémico real por la HbA1c, debido a las limitaciones que presenta en los pacientes en HD. El uso de marcadores alternativos, teniendo en cuenta también sus limitaciones, podría mejorar el seguimiento de los pacientes en HD y disminuir, por tanto, el riesgo del desarrollo de complicaciones asociadas a la DM2.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial Sobre la diabetes. Inf Mund sobre la diabetes. 2016.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:137-49.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes - 2022. *Diabetes Care.* 2022;45 Suppl. 1:S83-96.
- Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, Chen S-C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl.* 2015;5:2-7.
- Rhee CM, Leung AM, Kovestdy CP, Lynch KE, Brent GA, Kalantar-Zadeh K. Updates on the management of diabetes in dialysis patients. *Semin Dial.* 2014;27:135-45.
- Lippi G, Targher G. Glycated hemoglobin (HbA1c): old dogmas, a new perspective? *Clin Chem Lab Med.* 2010;48:609-14.
- Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Inaba M, Nakai S, et al. Is there a «burnt-out diabetes» phenomenon in patients on hemodialysis? *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:211-20.
- Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1c of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010;33:2310-3.
- Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, et al. Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: Effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:896-903.
- Rosel P, Barragán F, Martínez M, Virzica C, Marigo M, Navarro M. Glycosylated hemoglobin: evaluation of labile and stable fractions in type I and type II diabetes. *Med Clin (Barc).* 1985;84:349-52.
- Speeckaert M, Van Biesen W, Delanghe J, Slingerland R, Wiecek A, Heaf J, et al. Are there better alternatives than haemoglobin A1c to estimate glycaemic control in the chronic kidney disease population? *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2167-77.
- Peacock TP, Shihabi ZK, Bleyer AJ, Dobare EL, Byers JR, Knovich MA, et al. Comparison of glycated albumin and hemoglobin A1c levels in diabetic subjects on hemodialysis. *Kidney Int.* 2008;73:1062-8.
2. Classification Diagnosis of Diabetes. Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021;44:S15-33.
- Selvin E, Warren B, He X, Sacks DB, Saenger AK. Establishment of Community-Based Reference Intervals for Fructosamine, Glycated Albumin, and 1,5-Anhydroglucitol. *Clin Chem.* 2018;64:843-50.
- KDIGO. 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98:51-115.
- Rodríguez-Segade S, Rodríguez J, Cabezas-Agrícola JM, Casanueva FF, Camiña F. Progression of nephropathy in type 2 diabetes: the glycation gap is a significant predictor after adjustment for glycohemoglobin (Hb A1c). *Clin Chem.* 2011;57:264-71.
- Nayak AU, Nevill AM, Bassett P, Singh BM. Association of glycation gap with mortality and vascular complications in diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:3247-53.
- Kim MK, Jeong JS, Kwon H-S, Baik KH, Song K-H. Concordance the hemoglobin glycation index with glycation gap using glycated albumin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31:1127-31.
- Nakai T, Matsumoto H, Okada T, Han M, Hidaka H, Yoshino M, et al. Influence of erythropoietin treatment on hemoglobin A1c levels in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Intern Med.* 1998;37:826-30.
- Zelnick LR, Batacchi ZO, Ahmad I, Dighe A, Little RR, Trencle DL, et al. Continuous Glucose Monitoring and Use of Alternative Markers To Assess Glycemia in Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2020;43:2379-87.
- Hayashi A, Takano K, Masaki T, Yoshino S, Ogawa A, Shichiri M. Distinct biomarker roles for HbA1c and glycated albumin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis. *J Diabetes Complications.* 2016;30:1494-9.
- Freedman BI. A critical evaluation of glycated protein parameters in advanced nephropathy: a matter of life or death: time to dispense with the hemoglobin A1c in end-stage kidney disease. *Diabetes Care.* 2012;35:1621-4.
- Okada T, Nakao T, Matsumoto H, Nagaoka Y, Tomaru R, Iwasawa H, et al. Influence of proteinuria on glycated albumin values in diabetic patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2011;50:23-9.
- Sany D, Eishahawy Y, Anwar W. Glycated albumin versus glycated hemoglobin as glycemic indicator in hemodialysis patients with diabetes mellitus: variables that influence. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2013;24:260-73.
- Koppe L, Nyam E, Vivot K, Fox JEM, Dai XQ, Nguyen BN, et al. Urea impairs β -cell glycolysis and insulin secretion in chronic kidney disease. *J Clin Invest.* 2016;126:3598-612.
- Vos FE, Schollum JB, Cooller CV, Manning PJ, Duffull SB, Walker RJ. Assessment of markers of glycaemic control in diabetic patients with chronic kidney disease using continuous glucose monitoring. *Nephrology.* 2012;17:182-8.
- Chantrel F, Sissoko H, Képénékian L, Smagala A, Meyer L, Imhoff O, et al. Influence of dialysis on the glucose profile in patients with diabetes: Usefulness of continuous glucose monitoring. *Horm Metab Res.* 2014;46:810-3.