



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

"Cribado precoz de diabetes gestacional"

Autor:

Álvaro López Soto

Directores:

Juan Pedro Martínez Cendán
Juan Bautista Martínez Uriarte

Murcia, junio de 2019



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

"Cribado precoz de diabetes gestacional"

Autor:

Álvaro López Soto

Directores:

Juan Pedro Martínez Cendán
Juan Bautista Martínez Uriarte

Murcia, marzo de 2019



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. Juan Pedro Martínez Cendán y el Dr. D. Juan Bautista Martínez Uriarte como Directores de la Tesis Doctoral titulada "Cribado precoz de diabetes gestacional" realizada por D. Álvaro López Soto en el Departamento de Ciencias de la Salud, autorizan su presentación a trámite dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 4 de marzo de 2019.

Dr. Juan Pedro Martínez Cendán

Dr. D. Juan Bautista Martínez Uriarte

UCAM



EIDUCAM
Escuela Internacional
de Doctorado

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional es una de las principales patologías obstétricas. Afecta a un porcentaje significativo de las gestantes y tiene importantes consecuencias tanto para la madre como el feto, a corto y a largo plazo. Actualmente se realiza un cribado poblacional a todas las gestantes en semana 24-28 de gestación. Dicho método presenta varios inconvenientes, siendo el principal la escasa ventana de intervención que deja para poder tratarla y mejorar por tanto los resultados perinatales. Desde hace varios años se está intentando trasladar dicha prueba al primer trimestre para poder realizar una intervención precoz, pero hasta la fecha no se ha logrado un modelo válido.

OBJETIVO

Elaborar un modelo multivariante de predicción de diabetes mellitus gestacional con las variables maternas y analíticas de primer trimestre. Secundariamente, elaborar sendos modelos multivariantes para la predicción del test de O'Sullivan y del test de sobrecarga oral en pacientes con test de O'Sullivan positivo, utilizando también las variables maternas y analíticas de primer trimestre. Además, se evaluará las capacidades predictivas individuales de cada marcador para cada uno de las tres entidades descritas.

MÉTODO

Estudio analítico de casos y controles de tipo retrospectivo. Se seleccionaron aquellas gestantes que iniciaron el control obstétrico de primer trimestre en nuestro centro durante los años 2015 y 2016. Se recogieron los datos sociodemográficos y analíticos de la primera visita, así como los resultados del cribado de diabetes mellitus gestacional mediante test de O'Sullivan en semana 24 a 28 y posterior uso de curva de sobrecarga oral de glucosa, y se compararon ambos grupos mediante regresión múltiple.

RESULTADOS

Se recogieron datos de un total de 5638 pacientes, de las que se incluyeron 4405. La prevalencia de diabetes mellitus gestacional fue del 3,47%. El modelo multivariante de predicción de diabetes mellitus gestacional consta de 10 variables, posee un área bajo la curva de 0.802 y en su mejor punto de corte una sensibilidad del 56.8% y especificidad del 81,8%. El modelo multivariante predictivo del test de O'Sullivan consta de 10 variables, tiene un área bajo la curva de 0.693 y en su mejor punto de corte una sensibilidad del 60.4% y especificidad del 69.9%. El modelo multivariante predictivo del test de sobrecarga oral consta de 5 variables, tiene un área bajo la curva de 0.693 y en su mejor punto de corte una sensibilidad del 72,7% y especificidad del 59.9%.

CONCLUSIONES

Hemos logrado un modelo multivariante de predicción de la diabetes mellitus gestacional con buenas capacidades. También hemos logrado sendos modelos multivariantes de predicción del test de O'Sullivan y del test de sobrecarga oral. Se han podido evaluar de manera individualizada las capacidades predictivas de cada marcador, confirmando en su mayoría lo descrito por la literatura. Algunas variables no han mostrado las capacidades esperadas. Igualmente, hemos encontrado variables predictivas no descritas previamente como por ejemplo el nivel de leucocitos en sangre.

Palabras clave: Diabetes gestacional, cribado precoz, biomarcadores, modelo multivariante, factores de riesgo, intervención precoz.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Gestational diabetes is one of the main obstetric pathologies. It affects a significant percentage of pregnant women and has important consequences for both the mother and the fetus, both in the short and long term. Currently, a population screening is performed on all pregnant women at week 24-28 of pregnancy. This method has several drawbacks, the main one being the small window of intervention that leaves to be able to treat it and therefore improve the perinatal results. For several years it has been trying to transfer this test to the first trimester in order to be able to carry out an early intervention, but to date a valid model has not been achieved.

OBJECTIVE

To elaborate a multivariate model of prediction of gestational diabetes mellitus with the maternal and analytical variables of the first trimester. Secondly, to elaborate multivariate models for the prediction of the O'Sullivan test and the oral overload test in patients with a positive O'Sullivan test, also using the maternal and analytical variables of the first trimester. In addition, the individual predictive capabilities of each marker will be evaluated for each of the three entities described.

METHOD

Analytical retrospective cohort study. The pregnant women who started the first trimester obstetric control in our center were selected during the years 2015 and 2016. The sociodemographic and analytical data of the first visit were collected, as well as the results of the gestational diabetes mellitus screening, and both groups were compared. by multiple regression.

RESULTS

A total of 5638 patients were collected, of which 4405 were included. The prevalence of gestational diabetes mellitus was 3.47%. It was possible to evaluate the predictive capacities of each of the independent variables studied. The multivariate model obtained for prediction of gestational diabetes mellitus consists of 10 variables, has an area under the curve of 0.802 and in its best cut point a sensitivity of 60.4% and specificity of 69.9%. The multivariate model obtained for prediction of the O'Sullivan test consists of 10 variables, has an area under the curve of 0.693 and in its best cut point a sensitivity of 60.4% and specificity of 69.9%. The multivariate model obtained for predicting the oral overload test consists of 5 variables, has an area under the curve of 0.693 and at its best cut point a sensitivity of 72.7% and specificity of 59.9%.

CONCLUSIONS

We have achieved a multivariate model of prediction of gestational diabetes mellitus with good capabilities. We have also achieved multivariate models for predicting the O'Sullivan test and the oral overload test. It has been possible to evaluate in an individualized way the predictive capacities of each marker, confirming most of what is described by the literature. Some variables have not shown the expected capabilities. Likewise, we have found predictive variables not previously described like level of leukocytes.

Keywords: Early screening Gestational diabetes, biomarkers , risk factors, early intervention, multivariate model.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Juan Pedro Martínez Cendán y Juan Martínez Uriarte, por su guía y dirección durante todos estos años

A la doctora M^a Dolores Albaladejo Otón y a su equipo del Servicio de Análisis Clínicos, especialmente a Ana, Lidia y Luis. Despejaron caminos y sin ellos jamás lo hubiera conseguido.

A mis amigos del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Santa Lucía, especialmente a Rocío, Mónica, M^a Ángeles, Olivia e Inma. Su apoyo en momentos difíciles ha sido inestimable.

A mis queridos residentes, que han aguantado lo que no está escrito: Radiante, las Palomas, Mari, Chipionera, Taponcillo, Fánguida, Fabulosa, Fabulosa 2, casi Fabulosa, Fallera, Balú, Dispersa, Primo, Abrazaovejas y el resto del elenco.

A mis amigos, muchos de los cuales han pasado o están intentando cumplir este camino: Antonio, Pablo, Mauri, Fran, Marta, Nuria, Luz, Lola, Sergio, Flori, Eduardo, Juan.

A Adriana. Sin su estadística desde Barcelona, hubiera sido imposible.

A mi familia, especialmente a mis padres, a M^a Ángeles y Rafa, a Edu e Irene, y por supuesto a Carmen.

Y a ti también, Esme. Gracias por estar ahí.

“Problemas tenemos todos”

M.I. Urbano Reyes

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES 7

RESUMEN 9

ABSTRACT 11

AGRADECIMIENTOS 13

ÍNDICE GENERAL 15

SIGLAS Y ABREVIATURAS 21

ÍNDICE DE FIGURAS..... 23

ÍNDICE DE TABLAS 25

I. INTRODUCCIÓN..... 31

I.1. DEFINICIÓN 31

 I.1.1. Definición de diabetes mellitus 31

 I.1.2. Clasificación de diabetes mellitus 31

 I.1.3. Definición de diabetes mellitus gestacional..... 32

I.2. EPIDEMIOLOGÍA..... 32

 I.2.1. Introducción..... 32

 I.2.2. Prevalencia 33

 I.2.3. Tendencias..... 34

I.3. FISIOPATOLOGÍA..... 35

 I.3.1. Fisiología del embarazo 35

 I.3.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional..... 35

 I.3.2.1. Papel de la unidad feto-placentaria..... 35

 I.3.2.2. Papel del tejido adiposo 36

I.4. CLÍNICA..... 36

 I.4.1. Clínica general..... 36

 I.4.2. Clínica materna 37

ÍNDICE GENERAL	17
I.7.6. Marcadores bioquímicos	60
I.7.6.1. Marcadores glucémicos	62
I.7.6.2. Marcadores resistencia insulínica	66
I.7.6.3. Marcadores inflamatorios	67
I.7.6.4. Marcadores derivados de adipocitos	69
I.7.6.5. Marcadores derivados de placenta	74
I.7.6.6. Marcadores metabólicos	76
I.7.6.7. Hormonas	79
I.7.6.8. Otras proteínas	81
I.7.6.9. Otros	86
II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	93
II.1. JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIO	93
II.2. HIPÓTESIS	93
III. OBJETIVOS	97
III.1. OBJETIVO PRINCIPAL	97
III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	97
IV. MATERIAL Y MÉTODO	101
IV.1. DISEÑO DE ESTUDIO	101
IV.2. SUJETOS	101
IV.2.1. Criterios de inclusión	101
IV.2.2. Criterios de exclusión	101
IV.3. VARIABLES	102
IV.3.1. Variable de identificación	102
IV.3.2. Variables de datos maternos	102
IV.3.3. Variables de analítica de primer trimestre	103
IV.3.4. Variables del cribado de diabetes gestacional	104
IV.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO	105
IV.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	106
IV.6. ASPECTOS ÉTICOS	106
V. RESULTADOS	109
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	109
V.1.1. Población	109

V.1.2. Variables de datos maternos	110
V.1.3. Variables analíticas	115
V.1.4. Variables del cribado de diabetes gestacional.....	116
V.2. PREDICCIÓN DEL TEST DE O'SULLIVAN	117
V.2.1. Asociación entre variables independientes y test de O'Sullivan.....	117
V.2.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y test de O'Sullivan.....	117
V.2.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y test de O'Sullivan.....	118
V.2.2. Modelos de regresión individuales.....	119
V.2.2.1. Variables de datos maternos.....	119
V.2.2.2. Variables de datos analíticos	120
V.2.2.3. Análisis de curvas ROC.....	120
V.2.3. Modelos de regresión multivariante.....	121
V.2.3.1. Modelo de variables maternas	121
V.2.3.2. Modelo de variables analíticas	122
V.2.3.3. Modelo completo.....	123
V.3. PREDICCIÓN DEL TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA.....	124
V.3.1. Asociación entre variables independientes y test de sobrecarga oral de glucosa.....	124
V.3.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y test de sobrecarga oral de glucosa	124
V.3.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y test de sobrecarga oral de glucosa	125
V.3.2. Modelos de regresión individuales.....	126
V.3.2.1. Variables de datos maternos.....	126
V.3.2.2. Variables de datos analíticos	127
V.3.2.3. Análisis de curvas ROC.....	127
V.3.3. Modelos de regresión multivariante.....	128
V.3.3.1. Modelo de variables maternas	128
V.3.3.2. Modelo de variables analíticas	129
V.3.3.3. Modelo completo.....	130
V.4. PREDICCIÓN DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.....	131
V.4.1. Asociación entre variables independientes y diabetes mellitus gestacional	131

ÍNDICE GENERAL	19
V.4.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y diabetes mellitus gestacional.....	131
V.4.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y diabetes mellitus gestacional.....	132
V.4.2. Modelos de regresión individuales	133
V.4.2.1. Variables de datos maternos.....	133
V.4.2.2. Variables de datos analíticos	134
V.4.2.3. Análisis de curvas ROC.....	134
V.4.3. Modelos de regresión multivariante.....	135
V.4.3.1. Modelo de variables maternas	135
V.4.3.2. Modelo de variables analíticas	136
V.4.3.3. Modelo completo.....	137
VI. DISCUSIÓN.....	141
VI.1. ANÁLISIS DE MARCADORES	141
VI.1.1. Análisis de variables de datos maternos	141
VI.1.1.1. Edad	141
VI.1.1.2. Altura, peso e índice de masa corporal	141
VI.1.1.3. Raza	143
VI.1.1.4. Tabaquismo	144
VI.1.1.5. Reproducción asistida.....	145
VI.1.1.6. Grupo RH	146
VI.1.1.7. Grupo ABO.....	147
VI.1.2 Análisis de variables de datos analíticos	148
VI.1.2.1. Glucosa en ayunas.....	148
VI.1.2.2. Creatinina.....	148
VI.1.2.3. Ácido úrico	149
VI.1.2.4. Bilirrubina.....	150
VI.1.2.5. ALT.....	151
VI.1.2.6. TSH	151
VI.1.2.7. Hematíes, hemoglobina y hematocrito	152
VI.1.2.8. Leucocitos	153
VI.1.2.9. Plaquetas	154
VI.1.2.10. VPM	155
VI.1.2.11. PAPP-A	156

	VI.1.2.12. BHCG	157
VI.2. MODELOS DE PREDICCIÓN.....		158
VI.2.1. Modelo de predicción de diabetes mellitus gestacional		158
VI.2.2. Modelo de predicción del test de O'Sullivan.....		161
VI.2.3. Modelo de predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....		163
VII. CONCLUSIONES.....		167
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO		171
IX. BIBLIOGRAFÍA.....		175

SIGLAS Y ABREVIATURAS

1,5 AG	1,5 Anhidroglucitol
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AB0	Grupo sanguíneo de antígenos A y B
ADA	American Diabetes Association
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADMA	Dimetilarginina asimétrica
ALT	Alanina aminotransferasa
ARN	Ácido ribonucleico
AUC	Área bajo la curva
βHCG	Hormona coriónica humana
DMG	Diabetes mellitus gestacional
FDA	Food and Drug Administration
FL	Fantolitros
FSTL-3	Folistatin-like 3
GGT	Gamma glutamil transferasa
HAPO	Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HBA1C	Hemoglobina glicosilada
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HEX	N-acetil-β-D-hexosaminidasa
HO	Hemo-oxigenasa
HOMA	Modelo homeostático de evaluación
HOMA-IR	Modelo homeostático de resistencia a insulina
HPL	Lactógeno placentario humano
IADPSG	International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICAM	Molécula soluble de adhesión intercelular-1
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal

ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos
MOM	Múltiplos de la mediana
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NEFA	Ácidos grasos no esterificados
NICE	National Institute for Health and CARE Excellence
NDDP	National Diabetes Data Group
NPH	Insulina de acción intermedia
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PAI	Inhibidor del activador del plasminógeno
PAPP-A	Proteína Placentaria A asociada al Embarazo
PCR	Proteína C reactiva
PGC1 α	Peroxisome proliferator-activated receptor γ co-activator 1 α
PGH	Hormona de crecimiento placentario
PIGF	Factor de crecimiento placentario
RH	Grupo sanguíneo del antígeno D
RBP4	Proteína de unión a Retinol 4
ROC	Característica Operativa del Receptor
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SFRP5	Proteína-5 relacionada con Frizzled secretado
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
SOG	Sobrecarga oral de glucosa
T2DM	Diabetes mellitus tipo 2
TSH	Tirotropina
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
T-PA	Activador tisular del plasminógeno
TWEAK	Inductor débil de apoptosis similar a TNF
UI	Unidades internacionales
VPM	Volumen plaquetar medio

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Población de estudio para el análisis del cribado de segundo trimestre de diabetes mellitus gestacional.....	109
Figura 2.	Distribución de la altura en la población de estudio.....	111
Figura 3.	Distribución del peso en la población de estudio.....	111
Figura 4.	Distribución de la raza en la población de estudio.....	112
Figura 5.	Distribución del hábito tabáquico en la población de estudio.....	113
Figura 6.	Distribución del tipo de reproducción en la población de estudio.....	113
Figura 7.	Distribución del grupo AB0 en la población de estudio.....	114
Figura 8.	Distribución del grupo RH en la población de estudio.....	114
Figura 9.	Incidencia de diabetes mellitus gestacional en la población de estudio.....	117
Figura 10.	Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan.....	122
Figura 11.	Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan.....	123
Figura 12.	Curva ROC del modelo completo para la predicción del test de O'Sullivan.....	124
Figura 13.	Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	129
Figura 14.	Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	130
Figura 15.	Curva ROC del modelo completo para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	131
Figura 16.	Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción diabetes mellitus gestacional.....	136
Figura 17.	Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción diabetes mellitus gestacional.....	137
Figura 18.	Curva ROC del modelo de variables completo para la predicción diabetes mellitus gestacional.....	138

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	Marcadores bioquímicos con capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional.....	61
Tabla 2.	Criterios de exclusión de las pacientes no incluidas en el estudio.....	110
Tabla 3.	Distribución de la edad materna en la población de estudio.....	110
Tabla 4.	Distribución del IMC en la población de estudio.....	112
Tabla 5.	Distribución de las variables maternas en la población de estudio.....	115
Tabla 6.	Distribución de las variables analíticas en la población de estudio.....	116
Tabla 7.	Pruebas de contraste de las variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan.....	118
Tabla 8.	Pruebas de contraste de las variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan.....	118
Tabla 9.	Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan	119
Tabla 10.	Modelos de regresión univariante de la variable raza para la predicción del test de O'Sullivan.....	119
Tabla 11.	Modelos de regresión univariante del grupo ABO para la predicción del test de O'Sullivan.....	120
Tabla 12.	Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan	120
Tabla 13.	Área bajo la curva de las diferentes variables para la predicción del test de O'Sullivan.....	121
Tabla 14.	Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan	121
Tabla 15.	Modelo de regresión multivariante de las variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan	122
Tabla 16.	Modelo de regresión multivariante completo para la predicción del test de O'Sullivan.....	123

Tabla 17.	Pruebas de contraste de las variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	125
Tabla 18.	Pruebas de contraste de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	126
Tabla 19.	Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa	126
Tabla 20.	Modelos de regresión univariante de la variable raza para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	127
Tabla 21.	Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa	127
Tabla 22.	Área bajo la curva de las diferentes variables para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	128
Tabla 23.	Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa	128
Tabla 24.	Modelo de regresión multivariante de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa	129
Tabla 25.	Modelo de regresión multivariante completo para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa.....	130
Tabla 26.	Pruebas de contraste de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional	132
Tabla 27.	Pruebas de contraste de las variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional	132
Tabla 28.	Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional	133
Tabla 29.	Modelos de regresión univariantes de la variable raza para la predicción de diabetes mellitus gestacional	133
Tabla 30.	Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional	134
Tabla 31.	Área bajo la curva de las diferentes variables para la predicción de diabetes mellitus gestacional	135
Tabla 32.	Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional.....	135

Tabla 33. Modelo de regresión multivariante de las variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional	136
Tabla 34. Modelo de regresión multivariante completo para la predicción de diabetes mellitus gestacional.....	137

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. DEFINICIÓN

I.1.1. Definición de Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de patologías metabólicas que se caracteriza por una hiperglucemia debida a defectos en la secreción insulínica, en la acción insulínica o en ambas. Su definición y clasificación ha ido cambiando a lo largo de las últimas décadas, debido entre otros factores a una falta de consistencia internacional y que es causante de problemas a la hora de interpretar la literatura existente. (1,2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió en el año 1985 la diabetes mellitus mediante los criterios de una glucosa en ayunas mayor o igual a 140 mg/dl o una glucosa mayor o igual a 200 mg/dl tras la realización de una sobrecarga oral de glucosa de 75g (3), modificando en el año 1999 el punto de corte de la glucosa en ayunas a 126 mg/dl. (4) La última revisión publicada por la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) establece cuatro formas de diagnosticar la diabetes mellitus: síntomas diabéticos (poliuria, polidipsia, pérdida de peso) con glucosa en plasma más de 200 mg/dl; glucosa plasmática en ayunas mayor de 126 mg/dl; glucosa post carga 2h mayor de 200 mg/dl después de toma de 75 g de glucosa; hemoglobina glicosilada más de 6.5%. (5)

I.1.2. Clasificación de diabetes mellitus

Con respecto a la clasificación, la ADA diferencia entre cuatro grupos principales (5):

Diabetes mellitus tipo 1: Debida a una destrucción de tipo autoinmune de las células beta pancreáticas, que lleva a una deficiencia insulínica absoluta.

Diabetes mellitus tipo 2: Debida a una resistencia insulínica, que puede ir acompañada de una pérdida progresiva de la secreción insulínica.

Diabetes mellitus gestacional: Aquella diabetes diagnosticada durante la gestación que no es una diabetes manifiesta pregestacional.

Otras formas de diabetes: Se incluyen aquí diabetes monogénicas, diabetes secundarias o inducidas por fármacos o químicos, etc.

I.1.3. Definición de diabetes mellitus gestacional

La definición actual de la Organización Mundial de la Salud se refiere a la diabetes gestacional como aquella intolerancia a carbohidratos que acaba provocando una hiperglicemia con inicio o reconocimiento durante la gestación. (4) Se asigna esta etiqueta independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, grado del trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el embarazo (6)

Esta definición agruparía dos condiciones diferentes: la primera serían las anomalías glucémicas que ocurren debidas a la gestación y desaparecen tras el parto, que es la condición más habitual y a la que se refiere la literatura de forma implícita cuando habla de diabetes mellitus gestacional; la segunda sería una diabetes preexistente, descubierta durante la gestación o bien desencadenada por los cambios metabólicos fisiológicos, y que realmente correspondería a una diabetes manifiesta, normalmente de tipo 2. (7)

Los criterios diagnósticos están aún más discutidos que los de la diabetes mellitus, debido a una falta de consenso internacional sobre la mejor forma de realizarla. Los trataremos más ampliamente en el apartado de diagnóstico.

I.2. EPIDEMIOLOGÍA

I.2.1. Introducción

Una de las grandes limitaciones dentro de la diabetes mellitus gestacional es la ausencia de estadísticas fiables como es su prevalencia o las tendencias en el tiempo, lo cual dificulta las comparaciones de estudios entre distintas poblaciones. Hay varias razones que explican este problema.

La más importante de todas es la diferencia de criterios de diagnóstico y cribado utilizados, que pueden diferir en el tiempo, entre países o incluso entre regiones del mismo país. (8,9) El trabajo de Buckley et al. mostraba la disparidad de estrategias diagnósticas en toda Europa, difiriendo en población de estudio, tipo de cribado, pruebas que se utilizan o puntos de corte. (10)

Otra de las dificultades son las diferencias entre las poblaciones de estudio, fundamentalmente la etnia y la edad materna. La etnia blanca, por ejemplo, es la que menor prevalencia tiene de diabetes mellitus gestacional en comparación con otros grupos étnicos como afroamericanos o nativos americanos de Canadá. (7) Incluso las diferencias intraétnicas son difíciles de analizar específicamente, debido a presencia de otros factores de confusión como puede ser el estilo de vida o el nivel socioeconómico. En cuanto a la edad materna avanzada, se considera un factor de riesgo fuerte, pese a lo cual no se ha conseguido estandarizar las ratios de prevalencia por grupos de edad, de tal manera que no se puede determinar el impacto total dentro de la prevalencia global. (8)

Por último, habría que señalar la relación entre diabetes mellitus gestacional con otras patologías metabólicas, fundamentalmente la diabetes mellitus tipo II y la obesidad. La prevalencia de diabetes mellitus y obesidad están aumentando en la población general, lo que implica mujeres en edad fértil. Ello lleva a un aumento de mujeres gestantes con diabetes mellitus tipo 2 sin diagnosticar que pueden ser catalogadas como diabetes gestacional. (11,12) Además, la exposición intrauterina a hiperglicemias va a favorecer el aumento de patologías metabólicas en la descendencia, lo que aumentará nuevamente la prevalencia de diabetes mellitus. Por tanto, la prevalencia de diabetes mellitus gestacional es un reflejo de la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 a nivel poblacional, por lo que poblaciones con mayor prevalencia de esta última están en mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus gestacional. (8)

I.2.2. Prevalencia

La prevalencia global de la diabetes mellitus gestacional se estima que oscila entre un 2 al 6%, aunque en poblaciones específicas como Oriente Medio o la India estos valores pueden suponer hasta un 10-22%. (7,8,13,14)

En India y el sudeste asiático la prevalencia reportada ronda entre el 6% (15-17) y el 16% (18,19)

En Europa la prevalencia ronda el 2-6%, diferenciándose una zona norte atlántica de mayor prevalencia en comparación con el sur mediterráneo. (10) Las ratios de prevalencia del norte de Europa en países como Holanda, Suecia, Dinamarca o Reino Unido oscilan entre 0.6% al 3.6% (8) Existen además bolsas de

alta prevalencia que alcanzan hasta un 22% de la población y que son difíciles de explicar, tales como Finlandia, el oeste de Irlanda y Cerdeña (10,20,21)

En Sudamérica la literatura es más limitada, pero el trabajo de Schmidt et al. en Brasil mostraba una prevalencia del 2.4% utilizando los criterios de la ADA y del 7.2% utilizando los criterios de la OMS. (22)

En Estados Unidos se estima que la prevalencia actual oscila entre un 3 y 8%. (23)

I.2.3. Tendencias

Existe un consenso generalizado sobre un aumento de la prevalencia de diabetes mellitus gestacional en todo el mundo, que iría parejo al incremento de otros factores como la edad materna, la obesidad o la diabetes mellitus tipo II. (1,23-25) Ya en 2008 un editorial del Lancet hablaba sobre un aumento de la prevalencia, que cifraba una media del 5% a nivel global. (26)

No obstante, el número de trabajos que han analizado las tendencias es limitado y se circunscriben a Norteamérica (Estados Unidos y Canadá) y a Australia. Galtier et al. hicieron una revisión sistemática de dichos trabajos, mostrando que 8 de los 10 trabajos norteamericanos y 3 de los 4 trabajos australianos referían una tendencia en aumento. (7) Entre los trabajos analizados se incluye el de Getahun et al., que examinó los casi 60 millones de partos ocurridos en Estados Unidos entre 1989 y 2004, mostrando un incremento relativo durante ese periodo del 122%, desde una prevalencia del 1.9% al 4.2% (27) Otros trabajos incluyen variaciones similares, como Dabelea et al. (2.1% en 1994 al 4.1% en 2002), Thorpe 2005 (2.6% en 1990 a 3.8% e 2001) o Ferrara 2004 (5.1% en 1991 a 7.4% en 1997) (23,25,28) El incremento medio anual en la prevalencia osciló en un rango del 0.5% al 8.3% (7)

Fuera de dichas áreas habría que mencionar el trabajo de Ignell et al., que analizó las tendencias en el sur de Suecia. Su trabajo concluía que la prevalencia era de un 2.6% con un incremento del 35% durante los últimos 10 años, lo que suponía un incremento medio anual del 3.4% que estaba en consonancia con otras publicaciones. (29)

I.3. FISIOPATOLOGÍA

I.3.1. Fisiología del embarazo

El embarazo normal se caracteriza por una resistencia progresiva a la insulina, que está derivada principalmente de una secreción placentaria de hormonas contrarreguladoras. (1,30) Ello va a generar a cambio un aumento de la producción de glucosa en el hígado entre un 15-30%, lo que producirá además un aumento similar del nivel de insulina. (30,31) Estos cambios fisiológicos, que permiten asegurar un adecuado crecimiento fetal y prever las demandas adicionales del parto y la lactancia, se empiezan a hacer evidentes en las semanas 16-18 de la gestación y son más pronunciados en el tercer trimestre. (6,31)

I.3.2. Fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional ocurre cuando el metabolismo de la mujer, ante las demandas de glucosa y la resistencia insulínica creciente, no es capaz de compensarlo con una producción de insulina suficiente. Ello va a llevar a una hiperglicemia mantenida, que atravesará la barrera placentaria y elevará también el nivel de glucemia del feto, con las consecuencias clínico-metabólicas conocidas. (1)

Dos sistemas diferentes están implicados en dicha descompensación: la unidad feto-placentaria y el tejido adiposo.

I.3.2.1. Papel de la unidad feto-placentaria

La unidad feto-placentaria se ha considerado, clásicamente, la principal responsable del aumento de la resistencia insulínica mediante la producción de hormonas con efecto contrarregulador en el metabolismo de hidratos de carbono. (32) Se ha visto que, a medida que el embarazo progresa y la placenta aumenta de tamaño, también aumenta los niveles hormonales y el nivel de resistencia insulínica. En el momento del parto y tras el alumbramiento, la producción hormonal cesa rápidamente, al igual que la resistencia insulínica, lo que sugiere la relación causal. (33)

Las hormonas habitualmente implicadas serían los estrógenos, la progesterona, el cortisol, el lactógeno placentario humano (HPL), la hormona de crecimiento placentario (PGH) y la prolactina. (32,34)

Aunque existe controversia sobre el peso relativo de cada hormona en su efecto diabetógeno, se suele considerar el lactógeno placentario humano como la principal hormona causante de resistencia insulínica. HPL es una hormona que se secreta en la sangre materna a partir de la 6ª semana del embarazo y llega a multiplicar por diez sus niveles en la segunda mitad del embarazo. (35,36) Su función es estimular la lipólisis que lleva a un aumento de la circulación de ácidos grasos y así proporcionar un recurso energético diferente a la madre, de tal manera que interfiere con la entrada de glucosa en las células maternas y de este modo conservarse para el feto. (35)

1.3.2.2. Papel del tejido adiposo

Pese al papel clásico de las hormonas de la unidad feto-placentaria, cada vez se está reconociendo más el papel de otro sistema diferente, el tejido adiposo. Éste secreta una serie de proteínas derivadas de los adipocitos, conocidas como adipoquinas, y que actúan como hormonas en la regulación del metabolismo materno y la resistencia insulínica gestacional. (37)

Se incluyen entre ellas la adiponectina, leptina, visfatina, Omentina-1, chemerina, resistina o interleuquina 6 (IL-6). Concretamente con la adiponectina y la leptina existe suficiente evidencia sobre su efecto a favor y en contra en la sensibilización insulínica, respectivamente, y cómo se correlaciona con los niveles plasmáticos a lo largo de la gestación. (38,39)

I.4. CLÍNICA

I.4.1. Clínica general

La diabetes gestacional es responsable de una importante y variada parte de la patología obstétrica. Afecta tanto a la mujer embarazada como al feto, al momento del parto, al recién nacido e incluso tiene repercusiones tanto para la madre como para el hijo a largo plazo. (31). Es responsable, por ejemplo, de macrosomía fetal, distocia de hombros, episodios de cetoacidosis diabética, hipoglucemia neonatal, etc. En el estudio de Wier et al., se comprobó que durante el año 2008 el 7% de los ingresos hospitalarios de gestantes en hospitales de Estados Unidos estaba motivado por diversas complicaciones de la diabetes. (40)

I.4.2. Clínica materna

La diabetes gestacional, al ser una patología que aparece por primera vez en el embarazo, se distingue de la diabetes pregestacional en una menor severidad de afectación materna. Ello implica que no suele haber exacerbación de alteraciones previas como retinopatía diabética, nefropatía diabética, complicaciones cardiovasculares o episodios de cetoacidosis diabética. Aun así, son muchas las complicaciones que puede producir este síndrome.

I.4.2.1. Complicaciones a corto plazo

La lista de posibles complicaciones maternas es larga, incluyendo infecciones vulvovaginales, rotura prematura de membranas, hipertensión gestacional, abrupción placentaria, infecciones urinarias, etc. (15,31) Las complicaciones más frecuentes suelen ser las infecciones del tracto genitourinario, seguidas de las enfermedades hipertensivas. (41) Estas últimas incluyen principalmente la hipertensión gestacional, seguida de la preeclampsia, abrupción placentaria y eclampsia. Se ha visto que sólo el diagnóstico de diabetes gestacional es suficiente para aumentar el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia. (42) En aquellos casos en los que ya haya una afectación de los riñones de base, es mayor el riesgo de deterioro de su función renal, exacerbando la patología coexistente como la hipertensión o la preeclampsia. Estos riesgos se pueden incrementar si existe un control glucémico pobre y/o una hipertensión arterial crónica sin controlar.

Respecto a los episodios de cetoacidosis, su incidencia es mucho menor en la diabetes gestacional en comparación con la pregestacional, pese a lo cual se han reportado diversos casos. Existe multitud de factores precipitantes para una descompensación glucémica, como por ejemplo las infecciones de tracto urinario, vómitos, deshidratación, y exposición a medicamentos como corticoides y simpaticomiméticos. (43)

I.4.2.2. Complicaciones a largo plazo

Los riesgos de una mujer con diabetes gestacional a largo plazo incluyen la posibilidad de desarrollar diabetes tipo II, síndrome metabólico o complicaciones cardiovasculares.

Metabólicamente, se puede considerar a la diabetes gestacional como un paso inicial en la historia natural de la progresión a diabetes tipo II. (44) El riesgo de desarrollar diabetes tipo II a lo largo de la vida de la paciente depende de factores como la etnicidad o la incidencia de obesidad, además de factores prenatales como la edad gestacional en el momento del diagnóstico, los requerimientos de insulina y el desarrollo de un feto macrosoma. (45) Aun así, se calcula que la mitad de las pacientes desarrollarán esta enfermedad en los próximos 22-28 años. La incidencia acumulada aumenta marcadamente durante los primeros 5 años y los 10 años inicia una meseta. (24,46-49) Varios estudios han demostrado que el establecimiento de la diabetes tipo II puede retrasarse mediante cambios en estilo de vida o uso de medicamentos. (45)

Otras patologías que se pueden desarrollar a largo plazo incluyen síndrome metabólico, hipertensión, dislipemia y enfermedades vasculares. (50) Se ha visto que el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico a largo plazo puede ser de hasta un 38% (51) mientras que el riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular puede ser 1.66 veces en los siguientes 12 años. (52)

I.4.3. Clínica fetal y neonatal

La diabetes gestacional puede afectar al feto en todas las etapas de la gestación, después en la etapa neonatal e incluso tener implicaciones en la vida adulta.

I.4.3.1. Clínica fetal

Las principales complicaciones durante el periodo fetal incluyen la muerte fetal, malformaciones congénitas, alteraciones del crecimiento y prematuridad.

Respecto a la pérdida fetal en mujeres diabéticas, su incidencia ha disminuido drásticamente desde la introducción de la insulina en los años 20, estimándose una frecuencia 30 veces menor. No obstante ello, la ratio sigue siendo mayor que en las mujeres no diabéticas, con estimaciones que van desde una incidencia del doble a varias veces mayor. (15,53,54) El principal contribuidor a esta tasa de mortalidad suele ser la presencia de anomalías fetales estructurales. (55) Adicionalmente, la incidencia de sobrecrecimiento fetal y los trastornos endocrinos acompañantes, llevan a un aumento de riesgo de compromiso intrauterino. (56)

La incidencia de anomalías congénitas en hijos de madres diabéticas puede ser de dos a seis veces mayores en comparación con madres no diabéticas. (55) Esta incidencia suele estar causada principalmente por madres con diabetes pregestacional, observándose que en parejas en las que el padre es diabético pero la mujer no, o en aquellas que desarrollan diabetes gestacional de forma tardía, se da de forma más reducida y casi similar a pacientes no diabéticas. Ello refuerza la teoría de que el principal factor teratogénico en la diabetes gestacional es la hiperglucemia. Ésta afecta al desarrollo embrionario y fetal de manera multifactorial, asociándose a estrés oxidativo, menor capacidad antioxidante y acumulación de sorbitol. (57)

Los defectos más prevalentes y consistentemente asociados son los defectos cardíacos, sean aislados o combinados con otros defectos. Otros defectos son las anomalías intracraneales, defectos en el canal espinal, en el desarrollo de las extremidades, hendiduras orofaciales y alteraciones gastrointestinales distales. (31)

Las alteraciones del crecimiento en la diabetes gestacional suelen afectar a un crecimiento desmesurado, reflejado en una macrosomía fetal, pero también puede darse un riesgo de restricción de crecimiento intrauterino. Esto se da de forma más habitual en aquellas pacientes con enfermedad de largo tiempo de evolución y en las que hay compromiso renal o cardiovascular conocido. (56,57) Esta restricción de crecimiento también afecta al desarrollo pulmonar fetal, debido a la elevada insulina fetal que interfiere con la maduración pulmonar. (55). Este retraso de maduración lleva a un exceso desproporcionado de distrés respiratorios en niños casi a término en aquellas gestaciones diabéticas.(58)

La macrosomía se ha definido utilizando diversos criterios, como puede ser: peso fetal estimado mayor del percentil 90 para edad gestacional; peso al nacer mayor de 4000 gr; peso al nacer mayor de 4500gr; estimaciones de adiposidad neonatal basadas en medidas de la composición corporal. (57) Aproximadamente el 70% del crecimiento fetal ocurre durante el último trimestre de la gestación, en los que aumenta desde unos 1000 gr en semana 28 a los 3500 gr a término. La macrosomía es la complicación más frecuente de la diabetes gestacional y se explica por la hiperinsulinemia fetal secundaria a los niveles glicémicos maternos elevados. (59) Se ha visto que su incidencia es diez veces más frecuente comparada con población normal, pudiendo llegar a representar el 6-18% de los hijos de madres diabéticas. (15,55,60) El exceso de peso fetal tiende a ser desproporcionado, depositándose en forma de grasa fetal en el abdomen y región interescapular. Esto

supone un aumento del riesgo de resultados perinatales adversos, incluyendo distocia de hombros, anomalías del parto, desgarró perineal y cesárea de urgencias. (59,61)

I.4.3.2. Clínica neonatal

Las principales complicaciones neonatales son la metabolopatía diabética, síndrome de distrés respiratorio y lesiones causadas por traumatismos durante el parto. (24,62,63)

La metabolopatía diabética incluye un conjunto de alteraciones endocrino-metabólicas causadas por la diabetes gestacional. Entre ellas se incluyen la hipoglucemia, policitemia, hipocalcemia y la hiperbilirrubinemia neonatal. La hipoglucemia se da en hasta un 15-25% de los neonatos en el periodo inmediato al nacimiento. Es menos común cuando la paciente ha llevado un buen control glucémico a lo largo del embarazo. La falta de diagnóstico puede llevar a una importante morbilidad, que puede llevar a convulsiones, coma y daño cerebral. (57) La policitemia, definida como una concentración de hemoglobina venosa central de >20 gr/dl o un hematocrito de >65%, ocurre en un 5-10% de los niños con madres diabéticas y se relaciona con el control glicémico. La hiperglicemia es un poderoso estímulo para la producción de eritropoyetina fetal. Puede ocasionar kernicterus o promover isquemia e infartos en tejidos vitales, incluyendo los riñones y el sistema nervioso central. (24,57,62) La hipocalcemia, definida como un nivel de calcio sérico por debajo de 7 mg/100 ml, es otra alteración metabólica que ha sido diagnosticada hasta en un 50% de los hijos de madres diabéticas durante los tres primeros días de vida, aunque las series tardías han demostrado una incidencia de 5% o menos en los embarazos bien controlados. (57) La hiperbilirrubinemia ocurre en aproximadamente el 25% de los hijos de madres diabéticas, una ratio del doble que los niños normales, siendo la prematuridad y la policitemia los factores que más contribuyen a ello. Puede causar un importante daño neurológico. (64)

La cardiomiopatía es otra de las complicaciones en la etapa neonatal. Suele aparecer en aquellos recién nacidos macrosómicos de madres que han llevado un pobre control glucémico. Se ha observado en ellos un miocardio engrosado y una hipertrofia septal asimétrica significativa, con una prevalencia que puede llegar hasta un 30%. No obstante, suele resolverse en el plazo de un año. (57)

El síndrome de distrés respiratorio ha sido, hasta hace pocas décadas, la patología neonatal más común y más importante en los hijos de madres diabéticas. Desde los años 70, diversas mejoras sobre cuidado prenatal materno y nuevas protocolizaciones obstétricas sobre el momento y la vía de parto han conseguido disminuir su incidencia de forma notable, pasando de un 31% a un 3%. (57)

I.4.3.3. Clínica en los hijos a largo plazo

La descendencia de madres diabéticas sigue teniendo diversas complicaciones en el resto de etapas infantiles y en la vida adulta. La consecuencia a largo plazo más importante es el riesgo de obesidad, intolerancia a carbohidratos, diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. (59) Se ha visto que el riesgo de diabetes tipo II es cinco veces mayor, el de síndrome metabólico cuatro veces mayor, el de intolerancia hidrogenada ocho veces mayor y el de sobrepeso dos veces mayor. (23,65)

Estas alteraciones e incremento del riesgo se explican mediante la hipótesis Barker, que propone que la desregulación en el ambiente intrauterino predispone a patología a largo plazo. Esto se debe a diversos mecanismos como el remodelado epigenético. (66)

I.4.4. Clínica periparto

Las complicaciones que se pueden dar durante el parto son diversas, incluyendo principalmente la distocia de hombros, desgarros perineales de tercer y cuarto grado, hemorragia postparto, traumatismos del parto, aumento de tasa de cesáreas y de instrumentación. (24,62)

Los traumatismos en el parto son más comunes entre la descendencia de madres diabéticas, concentrándose sobre todo en los fetos macrosómicos. Los traumas más comunes incluyen la parálisis del plexo braquial, la lesión del nervio facial, la fractura de clavícula o húmero o el cefalohematoma. (57)

La ratio de distocia de hombros en los hijos de mujeres diabéticas aumenta hasta 2-4 veces, debido a la excesiva deposición de grasa fetal que hace que los hombros y abdomen fetal tengan unas dimensiones excesivas. Aunque la mitad de las distocias de hombros ocurren en niños con peso normal, la incidencia es diez veces mayor entre aquellos niños que pesan más de 4000 gr. (67)

I.5. DIAGNÓSTICO

I.5.1. Estandarización

Existen diferentes protocolos de uso habitual en el mundo, cada uno con sus propias recomendaciones sobre qué mujeres deben ser seleccionadas, cómo debe realizarse el test y qué umbrales glicémicos debe ser considerados diagnósticos.

(68) El trabajo de Buckley et al. sobre las estrategias estandarizadas en varios países de Europa mostró la heterogeneidad que hay en todo el continente, incluso dentro de los mismos países. Se ha visto que va desde el screening sistemático universal hasta el testeo de forma individualizada en base a decisiones clínicas o de las pacientes. E incluso en aquellos sitios donde hay screening sistemático, persisten variaciones en cuanto a los protocolos a seguir, los factores de riesgo, los tests diagnósticos y/o los puntos de corte usados. (10) Pese a la existencia de guías nacionales, la implementación puede ser difícil, además de haber cierto grado de ignorancia de las mismas entre los propios médicos. (20) Un factor que contribuye a la gran variación de prácticas sobre diagnóstico y screening es el de las diferentes recomendaciones por las organizaciones científicas locales e internacionales. (12)

Hay varias razones para la no aplicación parcial o completa de los programas de screening o de sus variaciones. Una de las principales es la falta de evidencia para apoyar el screening como una estrategia efectiva para prevenir resultados adversos o mejorar la salud en la madre o el niño, tal y como concluía el estudio de 2008 de la US Preventive Task Force. (69) Los beneficios del screening deben valorarse contra los riesgos. El aumento de demanda de recursos sanitarios sin un beneficio claro puede resultar en coste de oportunidad y existe el riesgo de etiquetar a mujeres gestantes como enfermas cuando el riesgo de eventos adversos es relativamente pequeño. (10) No obstante, con los trabajos de Landon et al. y Crowther et al disponemos de suficiente evidencia para afirmar que el tratamiento de la diabetes gestacional mejora los resultados. (55,70) Otra razón destacable es la naturaleza asintomática de la diabetes gestacional y la falta de disposición a etiquetar a gestantes como enfermas, siendo reticentes a la implementación de las distintas estrategias diagnósticas. (10) Se ha llegado incluso a sugerir que los cribados sistemáticos de la diabetes gestacional crean una ansiedad innecesaria. (71)

I.5.2. Población diana

Coexisten dos corrientes diferentes respecto a quién se debería realizar las pruebas diagnósticas de diabetes gestacional, siendo una corriente de tipo selectiva y otra corriente de tipo universal.

La corriente selectiva aboga por realizar el cribado a aquellas pacientes que presenten factores de riesgo. Es el método que se ha usado tradicionalmente, incluyendo entre dichos factores los antecedentes familiares, personales e historia obstétrica. Los diferentes factores actualmente reconocidos son (72):

- Edad > 35 años.
- Obesidad (índice masa corporal > 30 kg/m²).
- Antecedentes personales de DMG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa.
- Resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DMG no diagnosticada (p. ej. macrosomía).
- Historia de diabetes mellitus en familiares de primer grado.
- Grupos étnicos de riesgo (afroamericanas, asiático-americanas, hispanas, indio americanas).

No obstante, desde hace varias décadas hay una tendencia hacia el cribado universal. Esto se debe a que la aplicación de un cribado selectivo basado en factores de riesgo pre-identificables sólo logra identificar a un 50% de las mujeres con diabetes gestacional. (1,24,73) Es por ello que se opta en la gran mayoría de guías clínicas por un sistema universal, aplicando en algunos protocolos una prueba adicional precoz en aquellas pacientes de alto riesgo. En la V International Workshop se reconoció que ciertos factores podrían ayudar a identificar un grupo de bajo riesgo al que no sería coste-efectivo la realización de la prueba, pero que representaban sólo un 10% del tal y por tanto su identificación haría demasiado complejo el proceso de screening. (24)

I.5.3. Momento del estudio

El momento de realización actual del cribado de riesgo es a finales del segundo trimestre, entre las semanas 24 y 28 del embarazo, que es el que siguen la mayoría de las guías clínicas. (24,68,72) Es en ese periodo en el que

ya se pueden observar evidencias analítico-clínicas del desarrollo de la diabetes gestacional.

Hablamos de cribado precoz cuando éste se realiza durante el primer trimestre, normalmente entre las semanas 11 y 14, coincidiendo con la realización de la ecografía de primer trimestre y otros programas de cribado como el de aneuploidías y el de preeclampsia precoz. Su uso actual se limita a pacientes de alto riesgo, que cuentan con factores relacionados con la aparición de diabetes gestacional como puede ser historia familiar de diabetes mellitus o historia personal de diabetes gestacional anterior. En estos casos, se puede identificar de forma precoz la aparición de esta patología. Dependiendo de los estudios, nos permite identificar entre el 29% y el 66% de las pacientes. (1)

Existe una corriente investigadora (en la que se encuadra este trabajo) que trata de trasladar el cribado poblacional actual del segundo trimestre al primer trimestre, ya que ello permitiría un diagnóstico precoz, aumentar la ventana de intervención en una etapa en la que todavía no se ha producido un desarrollo fisiopatológico suficiente, y así disminuir o evitar las complicaciones y eventos obstétricos adversos. No obstante, para poder conseguir resultados de cribado similares al segundo trimestre, es necesario el desarrollo de un nuevo modelo multiparamétrico y de nuevos biomarcadores, siendo el objeto de estudios de varios grupos de investigación.

Por último, las guías clínicas también contemplan la realización del test diagnóstico de diabetes gestacional con posterioridad a la semana 28 en aquellos casos en los que aparezcan complicaciones que se suelen asociar con la diabetes gestacional, como por ejemplo el polihidramnios o la macrosomía fetal. En estos casos, se prescinde del test de cribado de 50gr y se opta directamente con la curva de glucemia. (72)

I.5.4. Prueba de cribado

En 1973, O'Sullivan y Mahan propusieron uno de los primeros tests de cribado de diabetes gestacional. La prueba consistía en la administración oral de una dilución líquida de 50 gr de glucosa, con medición de la glucemia una hora después. La simplicidad y asequibilidad del método han sido factores determinantes para que el test se haya expandido por todo el mundo, siendo actualmente realizado en el 95% de los centros de Estados Unidos. (24)

El punto de corte a partir del cual el test es considerado positivo es motivo de debate. Hay autores que defienden un punto de corte en 126 mg/dl (74), 130-140 mg/dl (24,75), 177 mg/dl (76), 185 mg/dl (77), etc. Las conclusiones principales de todos estos trabajos es que el punto de corte difiere según la raza, el estado nutricional y la población estudiada, y que no hay datos para recomendar un punto de corte exacto, aunque se ha recomendado que se estandarice para homogeneizar los estudios. (24,78) El punto de corte de 140 mg/dl, recomendado actualmente por varias de las principales guías clínicas, ha demostrado una baja tasa de falsos positivos y un alto valor predictivo en varios grupos étnicos (24).

I.5.5. Prueba diagnóstica

Una vez la prueba de cribado nos selecciona un subgrupo de alto riesgo, se puede realizar la prueba diagnóstica para diabetes gestacional. Esto se hace mediante la llamada prueba de tolerancia oral a glucosa o curva de glucemia. La paciente, previamente en ayunas, ingerirá una solución líquida con una cantidad determinada de glucosa y se irán midiendo los niveles de glicemia a medida que pasa el tiempo. En el caso de que los valores sobrepasen unos puntos de corte estandarizados, se realizará o no el diagnóstico de diabetes gestacional. (24,68,72)

Hay dos tipos de protocolos de curva de glucemia distintos. El primer protocolo ha sido el usado tradicionalmente y el que recomiendan la mayoría de guías clínicas. Se basa en la administración de una solución oral de 100gr y una medición de cuatro valores diferentes, que serían la glucemia en ayunas, a la hora, a las dos horas y a las tres horas de la administración. El diagnóstico se consideraría positivo si superase los puntos de corte en al menos dos valores distintos. (24,72,79)

El segundo protocolo, defendido por sociedades como la Asociación Americana de la Diabetes, usa una disolución de 75 gr de glucosa oral y mide únicamente tres valores, el de glucemia en ayunas, a la hora y a las dos horas. En este caso, basta con superar un punto de corte para considerarse positivo y por tanto diagnóstico de diabetes gestacional. Dicho test equivale tanto a la prueba diagnóstica como de cribado, razón por la que se conoce como *test de un solo paso*. (68,80)

Respecto a los puntos de corte de los valores, también hallamos dos grupos distintos. Por un lado, los puntos de corte de Carpenter y Coustan han sido los usados tradicionalmente desde hace varias décadas. Se consideraría patológico

superar los siguientes umbrales: 95 mg/dl (5.3 mmol/L) en ayunas, 180 mg/dl (10.0 mmol/L) a la hora, 155 mg/dl (8.6 mmol/L) a las dos horas y 140 mg/dl (7.8 mmol/L) a las tres horas. La principal crítica que se da a estos puntos de corte es que se calcularon basándose en la probabilidad posterior de desarrollo por parte de la mujer de diabetes mellitus después del embarazo, no con base en las complicaciones perinatológicas de la diabetes gestacional. (81) A raíz del estudio HAPO en 2008, la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) estableció un nuevo conjunto de puntos de corte más estricto, basándose en aquellos niveles de glucemia a partir de los cuales el riesgo de desarrollar complicaciones es de 1.75 veces mayor respecto a las gestantes no diabéticas. (82,83) Estos puntos de corte serían los siguientes: 92 mg/dl (5.3 mmol/L) en ayunas, 180 mg/dl (10.0 mmol/L) a la hora, 153 mg/dl (8.6 mmol/L) a las dos horas. Esta estrategia ha sido criticada por organizaciones como la ACOG o la NICE argumentado que supondría un aumento dramático del número de diabetes gestacionales de hasta un 20%, lo que supondría un aumento del gasto de recursos sanitarios con poca justificación terapéutica. (24,84,85)

I.5.6. Estrategias diagnósticas

Como ya hemos comentado, existe un importante debate respecto a cuestiones específicas no resueltas de las pruebas de cribado y diagnóstico de la diabetes gestacional, lo que ha originado una importante heterogeneidad en su estandarización. Vemos a continuación las estrategias diagnósticas reflejadas en las principales guías clínicas sobre diabetes gestacional.

El colegio americano de ginecólogos y obstetras (ACOG) recomienda la realización de un cribado universal a las 24-28 semanas mediante la prueba de cribado del O'Sullivan. En el caso de que sea positivo, poniendo el punto de corte en 130-140 mg/dl, el diagnóstico definitivo se realizará mediante la curva de glucemia de 100gr y con los criterios de Carpenter y Coustan. Respecto a las pacientes de alto riesgo, permite la realización del cribado en primer trimestre y, en caso de que sea negativo, repetirlo en el segundo trimestre. (24)

El Instituto Nacional de Salud (NICE) recomienda seguir las mismas indicaciones que la ACOG. (12)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda la realización de un cribado universal a las 24-28 semanas mediante la curva de glucemia de 75gr

y siguiendo los puntos de corte de la NDDG. En el caso de las pacientes de alto riesgo, recomienda, un cribado en primer trimestre. (80)

La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de la Diabetes y el Embarazo (IADPSG) recomienda la realización del mismo protocolo que la ADA, pero utilizando sus puntos de corte más estrictos, que se basan en las conclusiones del estudio HAPO. (24,86)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y Endocrine Society también recomiendan seguir la estrategia diagnóstica de la IADPSG. (12)

La Sociedad Española de Ginecólogos y Obstetras (SEGO) coincide con la ACOG y recomienda el cribado universal en semana 24-28 de embarazo, el cribado precoz en pacientes de alto riesgo, la prueba de cribado con el O'Sullivan y la curva de glucemia de 100gr con los criterios de Carpenter y Coustan. (72)

I.6. MANEJO

I.6.1. Efectividad

Una de las principales cuestiones que se debaten sobre la diabetes gestacional es si el diagnóstico de la misma va a permitir realizar un tratamiento que tenga una mejora efectiva de los resultados perinatales. Máxime cuando el diagnóstico de diabetes gestacional conlleva una mayor monitorización del embarazo y puede llevar a un mayor intervencionismo, con una mayor tasa de inducciones y cesáreas. (68,87) No obstante, tras los trabajos de Landon y Crowther, disponemos de suficiente evidencia para afirmar que el tratamiento de la diabetes gestacional mejora los resultados. (1,55,70,87-89) Sin embargo, no se ha explorado adecuadamente la extensión de estos beneficios a largo plazo, como por ejemplo en las complicaciones metabólicas futuras de los niños, ni las implicaciones económicas netas para el sistema de salud. (31,87)

I.6.2. Control durante el embarazo

I.6.2.1. Monitorización glucémica

La base del control de la diabetes gestacional se fundamenta en la monitorización glucémica de forma autónoma por parte de la paciente. Se basa en la toma de varias medidas del nivel glucémico a lo largo del día mediante el uso de tiras reactivas y medidor. (68,72)

Los protocolos de medición difieren en cuanto al número de medidas diarias y los momentos de su realización. Los momentos habituales de medida son la glucosa en ayunas y el postprandial de una hora o de dos horas, no existiendo estudios que demuestren la superioridad entre estas dos medidas. (68,80,90) Los valores de glucosa postprandial tienen una correlación más fuerte con el crecimiento fetal, la macrosomía y la morbilidad, en comparación con los preprandiales. (24,56) Respecto al número de ocasiones, la recomendación inicial suele ser de cuatro a seis veces, que se puede ir reduciendo si se logra un control adecuado. (24)

Los objetivos de control glicémico están bien establecidos, con los siguientes puntos de corte: 5.3 mmol/L (95 mg/dl) en ayunas, 7.8 mmol/L (140 mg/dl) una hora después de la comida y 6.7 mmol/L (120 mg/dl) dos horas después de la comida. (24,68,72,79,80)

Existe también la posibilidad de la monitorización continua de la glicemia. Esta medida se puede precisar en determinados casos, como la presencia de hipoglucemias severas, niveles de glucemia inestable, o para conseguir información sobre la variabilidad de los niveles de glucemia. (68)

El uso de la hemoglobina glicosilada no suele ser de utilidad para la monitorización. Ello se debe a que refleja un largo periodo de control glicémico, normalmente de tres meses, y por tanto no informa de las variaciones a corto plazo. (91)

1.6.2.2. Control obstétrico

Se basa en la realización de ecografías obstétricas a lo largo del embarazo para descartar complicaciones asociadas a la diabetes gestacional como el polihidramnios o la macrosomía. La ecografía obstétrica permite medir el crecimiento fetal, lo que permite identificar en el tercer trimestre la macrosomía. (24)

La mayoría de protocolos y guías clínicas recomiendan ofrecer una ecografía para valorar crecimiento fetal y volumen fetal cada 4 semanas, desde la semana 28 a la 36. A partir de la semana 38 se pueden incluir medidas de bienestar fetal como la evaluación Doppler, cardiotocografía o perfil biofísico (68)

1.6.2.3. Finalización de parto

El momento de finalización de parto dependerá de los distintos protocolos y guías clínicas de cada hospital. En líneas generales, se utiliza el límite máximo de

las 41 semanas de gestación. En aquellas gestantes con un buen control, o suelen recomendarse su finalización antes de las 40 semanas salvo que haya otro motivo. (62,72)

Respecto a la vía de parto, no hay datos suficientes respecto a la realización de cesárea electiva debido a la macrosomía para evitar el trauma obstétrico. (24) No se considera una contraindicación para la realización de parto vaginal en pacientes con una cesárea anterior. (68)

I.6.3. Control intraparto

Durante el parto se deben controlar los niveles de glucemia cada hora, manteniéndose en una horquilla de 72-126 mg/dl. (68,72,79) En caso de que supere o disminuya de ese rango, se puede recurrir al uso de insulina o dextrosa intravenosa, respectivamente. (68)

I.6.4. Control postparto

Una vez ha dado a la luz la paciente, se debe finalizar la terapia de forma inmediata (62,68) y proceder a los cuidados habituales del puerperio. Al alta hospitalaria se debe ofrecer a la mujer información acerca de consejos de estilo de vida, riesgos de diabetes gestacional en futuros embarazos y recordarles los signos clínicos de la hiperglucemia. (68)

Es importante, pasadas al menos seis semanas del parto, una reclasificación metabólica de la mujer, dado el riesgo aumentado de diabetes mellitus gestacional. Esta prueba se realiza de forma habitual con la medición de glucemia sérica en ayunas, aunque también se puede utilizar la hemoglobina glicosilada. (24,62,68,80) En caso de que se supere la prueba, se suele recomendar su realización periódica de forma anual, bienal o trienal. (68,72,80)

I.6.5. Control del neonato

Es habitual aconsejar a las pacientes con diabetes gestacional que acudan a una maternidad que cuente con unidad de cuidados intensivos neonatales, que deben contar con un protocolo escrito sobre prevención, detección y manejo de la hipoglucemia. (68) Una vez nacido el bebé, la primera glucemia se realizará

a las 2-4 horas de vida de forma rutinaria, y en el caso de que hubiese signos clínicos, se realizarán los tests debidos para descartar alteraciones metabólicas como la hipocalcemia, la hipomagnesemia o la hiperbilirrubinemia. Hay que alimentarlo cuanto antes y con tomas frecuentes, de forma que los niveles de glucemia se mantengan por encima de 40 mg/dl. En caso de que no alcance los niveles glucémicos pese a estas medidas, se puede utilizar dextrosa intravenosa o un tubo de alimentación. (68)

I.6.6. Tratamiento

I.6.6.1. Dieta

La dieta, junto con el ejercicio, son los principales pilares del tratamiento de la diabetes gestacional. Está demostrado que hasta en el 75-80% de las diabetes gestacionales se pueden controlar con la introducción de cambios en el estilo de vida. (80,92) Por ello, el tratamiento primario en estas pacientes será los consejos de hábitos de vida junto con una modificación dietética. Se acepta incluso la posibilidad de remitir a estas pacientes a un dietista para tal fin. (68,79)

Los objetivos del tratamiento dietético van a ser: conseguir una adecuada normoglicemia, evitar la cetosis, proporcionar una adecuada ganancia ponderal y contribuir al bienestar fetal. (24) La ganancia ponderal deberá basarse en el índice de masa corporal previo a la gestación. (79)

Los puntos básicos de la dieta serán la asignación calórica, la ingesta de carbohidratos y la distribución de las calorías a lo largo del día. Respecto a la asignación calórica, se repartirán en un 40% de carbohidratos, un 40% de grasas y un 20% de proteínas. La ingesta de carbohidratos debe ser preferiblemente de carbohidratos complejos, ya que producen una menor elevación glicémica postprandial. (24) Por último, respecto a la distribución, se recomienda agrupar las calorías en tres comidas principales a lo largo del día, junto con dos o tres ingestas menores, y que esté basada en comida saludable con un bajo índice glucémico. (68)

I.6.6.2. Ejercicio

El ejercicio es el otro pilar principal de la modificación de hábitos de vida. No obstante, hay pocos estudios acerca del tipo y cantidad de ejercicio a realizar, así como sobre la mejoría de los niveles glucémicos, y los que hay son muy heterogéneos como para poder sacar recomendaciones concluyentes. (24,62)

De forma genérica se recomienda que la embarazada, en ausencia de contraindicaciones, dedique unos treinta minutos o más a una actividad física de moderada intensidad la mayoría, si no todos, de los días de la semana. (24,68,72)

1.6.6.3. Insulinoterapia

En aquellos casos en los que el tratamiento modificador de estilo de vida no sea suficiente, se puede optar por complementarlo con insulinoterapia. Ésta se considera el fármaco de primera línea en la mayoría de guías clínicas, ya que no atraviesa la placenta y tiene varias décadas de eficacia probada. (24,56)

No existe un punto de corte establecido para el inicio de la insulinoterapia. De forma general, se suele utilizar cuando se superan los puntos de corte glucémicos establecidos pese a control con dieta y ejercicio las dos últimas semanas. (24,79) En el caso de aquellas pacientes que en el diagnóstico tenían >126 mg/dl o bien en aquellas con 108-125 mg/dl y presencia de complicaciones como macrosomía o polihidramnios, se puede optar por introducir la insulina directamente tras diagnosticar a la paciente. (68)

Respecto a su administración, no existe ningún protocolo que se asemeje adecuadamente a la secreción del páncreas humano. No obstante, el objetivo debe ser conseguir controles similares a las de las pacientes no gestantes no diabéticas. Deben diseñarse evitando una acción insulínica excesiva sin oposición durante los periodos de ayunas mientras se asegura una adecuada dosificación durante las horas matutinas de alta resistencia insulínica. (56) Y al margen de las dosis administradas, se debe ajustar los niveles en función de los niveles glucémicos a lo largo del día. (24)

La dosis inicial habitual suele ser de 0.7 – 1 unidad de insulina por kilogramo diaria, repartida en dosis múltiples a lo largo del día. (24,79) Se suele optar por el uso de análogos de insulina de acción rápida, como Aspart y Lispro, ya que ayudan a limitar la hiperglicemia postprandial y tienen ventajas sobre la insulina soluble humana. (24,56,68,79). En algunos casos puede ser necesario el uso de preparados intermedios o de acción larga como NPH o Lantus. (56) Los usos habituales reparten 2/3 de la insulina total por la mañana. De esa parte se distribuye en 2/3 de insulina intermedia y 1/3 de insulina regular. Por la tarde se da el tercio restante, que se reparte una mitad en insulina de acción corta antes de cenar y la otra mitad de acción intermedia administrada antes de las 10 de la noche. (56) Por

último, en aquellas pacientes que pese a la insulinoterapia no llevan un control adecuado y tienen importantes hipoglucemias, se puede plantear el uso de la bomba de insulina. (68)

1.6.6.4. Antidiabéticos orales

El uso de insulina durante la gestación, aunque sean periodos cortos de sólo unas semanas, requiere cierto entrenamiento y una adecuada monitorización. La inyección de insulina en múltiples ocasiones a lo largo del día puede ser un importante inconveniente. (56) Por ello, el uso de alternativas farmacológicas a la insulina es una opción que debe ser tenida en cuenta.

La mayoría de los antidiabéticos orales no han probado su seguridad en la gestación, ya que cruzan la barrera placentaria y no hay datos de seguridad a largo plazo. (80) Sin embargo, nuevos ensayos clínicos sí están demostrando la eficacia y seguridad a corto plazo de antidiabéticos orales como metformina y la gliburida, lo que está incrementando su uso. (24) Actualmente, organizaciones reguladoras como la Agencia Española del Medicamento o la FDA no han aprobado este uso en ficha técnica. (72,79) Pese a ello, distintas guías clínicas recomiendan su uso en ensayos clínicos o como uso habitual. (79)

Los principales antidiabéticos orales estudiados son la metformina y las sulfonilureas, concretamente la gliburida. Otros agentes que están siendo estudiados son las metiglinidas y los inhibidores de alfa-glucosidasa. (93)

Sulfonilureas

La gliburida es una sulfonilurea de segunda generación usada como antidiabético oral. Su mecanismo de acción se basa en su unión a los receptores de las células beta pancreáticas para incrementar la secreción de insulina y su sensibilidad en tejidos periféricos. (24)

En el trabajo de Langer et al. Se comparó la gliburida con insulina en gestantes con diabetes gestacional, mostrando unos controles glicémicos maternos similares y unos resultados perinatales también similares (94) Aun así, también se ha visto una mayor tasa de hipoglucemia neonatal y macrosomía. (80) Actualmente se considera como terapia primera en muchas pacientes con diabetes gestacional, especialmente en aquellas que no toleran la metformina o bien en aquellas que declinan el uso de insulina. (68,95)

La dosis habitual es de 2.5 -20 mg, repartido en dosis a lo largo del día. Respecto a su seguridad, se ha demostrado en diversos estudios y ensayos clínicos que la cantidad de fármaco que atraviesa la barrera placentaria es muy baja. (96)

Metformina

Se trata de una biguanida que inhibe la gluconeogénesis hepática y estimula la absorción de glucosa en tejidos periféricos. (24) Es un fármaco usado frecuentemente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 2 para mejorar la resistencia insulínica y la fertilidad, mejorado las tasas de implantación y gestación. (56,97) Se puede ofrecer metformina a las pacientes que no logran niveles adecuados tras dos semanas de dieta y ejercicio. (68)

Respecto a su seguridad, no parece asociarse con ningún efecto fetal tóxico conocido o teratogenicidad. Esto se ha documentado en pacientes que han conseguido quedarse embarazadas mientras estaban en tratamiento con dicho fármaco. (56,98) Sí que se ha visto que incrementa ligeramente el riesgo de prematuridad. (80)

I.6.7. Prevención

Respecto a la prevención primaria de la diabetes gestacional, la evidencia existente es aún muy débil. (99) Históricamente se ha desaconsejado el ejercicio y la pérdida de peso durante la gestación debido a la afectación que pudiera tener sobre los resultados fetales y maternos. Entre los trabajos actuales no se ha visto que el ejercicio por sí solo logre reducir el riesgo de desarrollar diabetes gestacional, mientras que el consejo dietético sí parece tener mayor efectividad que el cuidado habitual (62,100)

I.7. CRIBADO PRECOZ DE DIABETES GESTACIONAL

I.7.1. Cribado precoz

Las guías clínicas de la IADPSG actualmente no recomiendan el cribado precoz de diabetes gestacional de forma universal, optando más por el testeo precoz en embarazos de alto riesgo definidos en base a su historia materna y manteniendo el cribado universal en las semanas 24-28 de la gestación. (1) Sin

embargo, dicho enfoque tiene varios puntos débiles, siendo el principal la pequeña ventana de intervención que se dispone para intervención una vez diagnosticada la diabetes mellitus gestacional.

Existe una evidencia emergente de un nuevo enfoque en el cuidado antenatal centrado más en el primer trimestre. Nicolaidis ya avanzó, con su modelo de pirámide invertida, un sistema en el que los datos de la historia materna van a ser combinados en el primer trimestre con los resultados de tests bioquímicos para estimar el riesgo específico de una amplia variedad de complicaciones de la gestación, incluyendo la preeclampsia, aneuploidías fetales, parto prematuro o diabetes mellitus gestacional. (101) Las sociedades internacionales están desde hace años alentando la investigación en torno al desarrollo de una prueba de cribado válida para el primer trimestre. (1,2)

Las ventajas que proporcionaría un sistema de cribado precoz son múltiples. Una identificación en primer trimestre de gestantes de alto riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional permitiría aplicar estrategias precoces que incluyesen realización de actividad física, dieta moderada o el uso de fármacos como la insulina o la metformina. De esa manera se podría evitar el daño acumulado durante la fase clínicamente oculta y permitiría mejorar los resultados perinatales tales como las tasas de macrosomía, parto instrumentado o morbilidad perinatal. (102-104)

Otra de las ventajas en la detección precoz sería reducir no sólo las complicaciones a corto plazo como son las obstétricas y perinatales, sino que podría disminuir el efecto a largo plazo tanto en la madre como especialmente en la descendencia, disminuyendo la transmisión generacional de enfermedades metabólicas y con los costes sanitarios evitables asociados. (102)

También hay que señalar como efectos deseables el descenso del uso de pruebas de tolerancia oral a la glucosa, que son pruebas que requieren ayuno, consumidoras de tiempo y mal toleradas por la paciente. Su sustitución por pruebas de sangre sencillas, que no precisen ayunas, supondría un beneficio y aumentaría la aceptabilidad de la prueba por parte de la paciente.

Por todo ello, el cribado precoz de diabetes gestacional es actualmente uno de los principales objetos de investigación en la obstetricia internacional.

I.7.2. Modelos multivariantes

El principal escollo para la realización de un cribado precoz en primer trimestre de la diabetes gestacional es la falta de una prueba válida, asequible y coste-efectiva. La realización de la curva de glucemia, actual *gold standard*, no parece una solución adecuada debido a que debe ser realizada en ayunas y donde las múltiples tomas de sangre y el tiempo adicional requerido harían difícil su aplicación. (3) A este respecto, la IADPSG urge a los investigadores el desarrollo de estrategias más simples y coste-efectivas para una futura aplicación clínica. (4)

El objetivo actual es la consecución de un modelo predictivo de estratificación de riesgo de diabetes gestacional, que incorporase factores de riesgo clínico basados en aspectos demográficos y de la historia materna y familiar, así como la inclusión de biomarcadores que precedan al establecimiento de la hiperglicemia, de forma similar a aquellos utilizados para aneuploidías y el cribado de preeclampsia precoz. (1,2) Un biomarcador precoz óptimo para la diabetes mellitus gestacional debería predecir el desarrollo de ésta antes de su aparición, idealmente en el momento de inicio del cuidado prenatal. (39)

Dado que los marcadores individuales de primer trimestre tienen un poder predictivo modesto para DMG, los investigadores han estudiado qué estrategias de cribado basadas en combinar biomarcadores podrían aumentar la precisión. (105–108) En general, la combinación de biomarcadores parece mejorar marginalmente la capacidad predictiva sobre la predicción basada en los biomarcadores solos o de factores de riesgo clínicos. Además, son trabajos de pequeño tamaño y con diseño retrospectivo. (39)

En el momento actual, no se dispone todavía de un modelo definido y validado para aplicación clínica. Algunos prototipos que se han publicado en la literatura son el de Van Leeuwen et al., con un modelo basado en características maternas que identificaba el 43% de las diabetes gestacionales; el modelo de Nanda et al. que incluía biomarcadores como la adiponectina y la SHBG, logrando una tasa de detección del 74.1% (5); o el modelo de Maged, que incluía la PCR de alta sensibilidad y la SHBG, logrando una sensibilidad del 89% y una especificidad del 75% (6) A pesar de estos trabajos, no se ha realizado aún ningún ensayo clínico ni análisis coste-efectividad que evalúe la aproximación de combinar biomarcadores para la predicción de DMG. (39)

Examinaremos a continuación una selección de los principales factores de riesgo y marcadores ecográficos, clínicos y bioquímicos que se están estudiando para ser utilizados en un modelo multivariante viable.

I.7.3. Factores de riesgo

La guía clínica del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) cita como factores de riesgos sobre los que basar su estrategia diagnóstica los siguientes: Índice de masa corporal por encima de 30 kg/m²; antecedente de macrosomía fetal (4500g o más), antecedente de diabetes mellitus gestacional, historia familiar de diabetes (familiar de primer grado), minoría étnica con alta prevalencia de diabetes. (68) No obstante, se cuenta con un mayor número de factores de riesgo que se pueden identificar y que trataremos a continuación.

Aun así, se estima que entre un 40-60% de las diabetes mellitus gestacionales no tienen factores de riesgo reconocibles. (33)

Edad

La edad materna es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional. Se ha visto que las mujeres con diabetes gestacional tienen de media 3 años más que las no diabéticas (15) y se ha visto que las mujeres de más de 40 años tienen diez veces más riesgo de diabetes gestacional comparadas con aquellas de 20 a 40 años de edad. (109) En el trabajo de Osterman et al., que analiza los registros de dos millones de embarazos en Estados Unidos durante 2006, se observa claramente el aumento de prevalencia en función de la edad. Con una prevalencia media de DMG en caucásicas del 3.90%, se realizó una segmentación por edad en menos de 20 años, 20-24 años, 25-29 años, 30-34 años, 35-39 años y 40-45 años. Las prevalencias obtenidas fueron, respectivamente, 1.46%, 2.51%, 3.62%, 4.72%, 6.09% y 7.27%

Dado el incesante aumento de la edad materna en los países desarrollados, se trata de uno de los principales factores de riesgo a tener en cuenta.

Etnia

Se han identificado diferentes grupos étnicos que tienen mayor incidencia de diabetes gestacional, como son los grupos asiáticos, negros, latinos, nativos

americanos, siendo la raza caucásica el grupo de menor incidencia. (15,24) Comparativamente con las mujeres europeas, por ejemplo, la prevalencia en la India llega a ser de hasta 11 veces mayor. (15)

La guía NICE identifica como grupos étnicos de alta prevalencia a aquellos que proceden del sudeste asiático (específicamente India, Pakistán y Bangladesh), Caribe y Oriente Medio (específicamente Arabia Saudí, Emiratos Árabes Unidos, Iraq, Jordania, Siria, Oman, Qatar, Kuwait, Líbano y Egipto). (68)

Historia de diabetes gestacional previa

La recurrencia de la diabetes mellitus gestacional es frecuente, tal y como demostró la revisión sistemática de Kim et al., con tasas de recurrencia del 30 al 84%. (110) Parece ser el mayor predictor de diabetes mellitus gestacional, estando asociada con un riesgo de hasta 16 veces en comparación con las pacientes sin diabetes gestacional previa. Sin embargo, el aumento de la primiparidad, la edad materna avanzada y el índice de masa corporal están aumentando las limitaciones de este factor de riesgo. (1)

Historia familiar de diabetes mellitus

Es otro de los factores de riesgo clásico. Se ha descrito que hasta en un 33% de las pacientes con diabetes gestacional existe un antecedente familiar con diabetes mellitus (15) El trabajo de Galtier et al. realizó una revisión sistemática sobre la literatura existente. Los 14 trabajos incluidos reportaban unas Odds ratios que aumentaban el riesgo desde 1.58 hasta 3.03 veces. (7)

Hay debate sobre la diferencia de peso de historia familiar materna frente a paterna o de ambos progenitores frente a uno solo. El trabajo de McLean et al. reporta una prevalencia del doble de diabetes mellitus gestacional entre las gestantes con madre diabética en comparación con padre diabético. (111) En cuanto a hermanos con diabetes mellitus tipo 2, el riesgo parece ser de hasta 7-8 veces mayor. (112,113)

Historia de pérdida perinatal

La presencia del antecedente de dos o más abortos espontáneos o de un óbito fetal sin causa aparente es otro de los factores de riesgo para diabetes gestacional basándose en la historia obstétrica materna. Se ha visto que entre el 12-15% de

las pacientes con diabetes gestacional hay antecedente de pérdida perinatal en comparación con un 8% entre aquellas gestantes no diabéticas. (15,114)

Historia de macrosomía previa

La incidencia de macrosomía neonatal en mujeres con diabetes mellitus gestacional es del 20-30%, siendo una de las complicaciones más frecuentes de esta patología. Se estima que la mitad de los casos de macrosomía fetal son debidos a la diabetes gestacional. (115) Por tanto, el parto de un niño macrosómico parece ser un factor de riesgo para el desarrollar la diabetes mellitus gestacional en embarazos posteriores. (116,117)

La revisión sistemática de Kiani et al. sobre la prevalencia de la macrosomía fetal en la diabetes mellitus gestacional analizó 16 trabajos, estimando una prevalencia del 10% (6-13%) entre las gestantes afectas. (118) Por su parte, el trabajo de Kalra et al. estimó en un 6% la prevalencia de macrosomía previa en gestantes con diabetes mellitus gestacional en su país.(15)

Síndrome de ovario poliquístico

Se trata de uno de los desórdenes endocrinos más comunes en la mujer en edad reproductiva. El síndrome de ovario poliquístico es una condición genética reproductiva compleja, que se caracteriza por síntomas heterogéneos con una combinación de oligo/amenorrea, signos clínicos o endocrinos de hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos. (119-121)

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen una incidencia de resistencia insulínica del 25-70%, con un riesgo aumentado de desarrollar complicaciones diabéticas. (122) Se calcula que, a los 40 años, hasta un 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico habrá desarrollado diabetes mellitus tipo II o intolerancia a carbohidratos. (123)

Respecto a la diabetes gestacional, el riesgo de desarrollar esta patología entre las pacientes con síndrome de ovario poliquístico es mayor respecto a gestantes no diabéticas. (120,124-128)

Reproducción asistida

Las mujeres sometidas a reproducción asistida se consideran de mayor riesgo para el desarrollo de la diabetes gestacional. (121,129) En el trabajo de Ashrafi et al.

la incidencia de diabetes gestacional entre mujeres con reproducción asistida fue cuatro veces mayor que en aquellas con gestación espontánea. (121)

Obesidad

El índice de masa corporal es un factor de riesgo para la diabetes gestacional, siendo un $IMC > 25$ un factor predictor de su desarrollo. (125) En el estudio de Crane et al. la incidencia de diabetes gestacional en pacientes con $IMC < 25$ fue del 1.5%, frente a una incidencia del 21.1% en las pacientes con un $IMC > 50$. (130)

Es importante señalar que el IMC que debe valorarse es el obtenido al principio de la gestación, ya que durante la misma es un indicador que pierde valor al verse alterado por el edema y por el mismo componente materno-fetal del embarazo. (131)

Medidas antropométricas

Se trata de una serie de medidas de la figura corporal que se ha visto que tienen relación con diversas patologías metabólicas y cardiovasculares. Entre ellas, destacan el índice cintura-cadera y los pliegues cutáneos.

El índice cintura-cadera es un buen predictor de diabetes gestacional, llegando a ser un factor más determinante que el IMC. (132) Al igual que con el IMC, debe medirse al principio del embarazo ya que se ve afectado durante el mismo por el edema y el componente materno-fetal. (131)

La medida de los pliegues cutáneos debería ser mejores predictores al no verse tan afectados como el caso del índice cintura-cadera. Se ha visto que el pliegue subescapular sería el mejor predictor de diabetes gestacional, seguido también del pliegue suprailíaco y del pliegue de medio muslo. (131,133) El problema de los pliegues cutáneos es que su medición requiere tiempo y dependen del operador, necesitando cierto grado de entrenamiento. (131)

Patología tiroidea

La incidencia de patología tiroidea durante la gestación es muy alta, con un 1.5% de gestaciones complicadas con hipotiroidismo primario, un 0.1% con hipotiroidismo iatrógeno, un 0.2% con hipertiroidismo, un 0.1% con otras enfermedades tiroideas y un 1.2% con enfermedades tiroideas no especificadas. (134,135)

El tratamiento inadecuado de esta patología o el hipotiroidismo subclínico están asociados a complicaciones metabólicas de la gestación, como es la diabetes gestacional. (121,134,136,137)

I.7.4. Marcadores ecográficos

La ecografía obstétrica también está siendo objeto de estudio en busca de posibles marcadores ecográficos que se relacionen con el desarrollo de la diabetes gestacional. El primer marcador a estudio fue la translucencia nucal, ya que es la principal medida que se realiza de manera sistemática a todas las gestantes. No obstante, no se ha encontrado ninguna relación estadísticamente significativa. (138,139)

Actualmente se está centrando la investigación en la medida del grosor de la grasa visceral. El tejido adiposo en la zona abdominal y particularmente en el compartimento visceral está más asociado con la enfermedad metabólica. (140,141) La medición de la grasa visceral durante la ecografía de primer trimestre es una medida objetiva, repetible y que guarda correlación con hiperglicemia, insulinresistencia y el desarrollo de diabetes gestacional (140,142)

I.7.5. Marcadores clínicos

Los marcadores clínicos, aunque mucho menos extendidos, también suponen un nicho de exploración en la búsqueda de factores para un modelo multivariante de desarrollo de diabetes gestacional.

Uno de los enfoques se centra actualmente en la relación entre la resistencia insulínica y las alteraciones cutáneas. Se ha observado que el aumento de insulina circulante en la piel puede llevar a un crecimiento anormal de la misma, originando una acantosis nigricans. (14,143–145) La acantosis nigricans podría, por tanto, ser un marcador en mujeres con riesgo de desarrollo de diabetes gestacional. (14,146)

I.7.6. Marcadores bioquímicos

La literatura sobre biomarcadores de primer trimestre predictivos de diabetes gestacional es menos madura y alejada considerablemente de la utilidad clínica, en comparación con la abundancia de trabajos presente en la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de los estudios que hay incluyen menos de 50 casos con número

diverso de controles; con tendencia a focalizarse en uno o dos marcadores más que en capturar varios marcadores potenciales; y generalmente no examinan la capacidad predictiva usando sistemas como curvas ROC. (147)

Existe evidencia de que un número de biomarcadores maternos o placentarios implicados en patrones fisiopatológicos reconocidos parecen estar alterados ya en primer trimestre, lo que nos permitiría usarlos como predictores del desarrollo de diabetes gestacional. Aparte de los marcadores de primer trimestre tradicionales, los investigadores están explorando los marcadores para resistencia insulínica, metabolismo lipídico anómalo e inflamación crónica. (1)

Los principales biomarcadores que están siendo estudiados son los siguientes:

Tabla 1. Marcadores bioquímicos con capacidad predictiva de diabetes gestacional

A. MARCADORES GLUCÉMICOS Glucemia en ayunas Glucemia post-carga Hemoglobina glicosilada Albúmina glicosilada Fibronectina glicosilada Fructosamina 1,5 Anhidroglucitol	F. MARCADORES METABÓLICOS Perfil lipídico Ácido úrico Creatinina Ácidos orgánicos Enzimas hepáticas
B. MARCADORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA Insulina en ayunas SHBG	G. HORMONAS Osteocalcina BHCG Testosterona Vitamina D Irisina
C. MARCADORES INFLAMATORIOS PCR TNF- α IL-6 TWEAK	H. OTRAS PROTEÍNAS Receptor soluble prorenina PAPP-A Ferritina Hemo-oxigenasa E-selectina Hexosaminidasa Activador tisular del plasminógeno Proteína quimiotáctica de monocitos -1
D. MARCADORES DERIVADOS DE ADIPOCITOS Adiponectina Leptina Visfatina Omentina Chemerina RBP4 Resistina Sfrp5	I. OTROS Metabolómica Proteómica Micro-ARN
E. MARCADORES DERIVADOS DE PLACENTA Folistatina FSTL-3 Factor de crecimiento placentario Exosomas placentarios	

1.7.6.1. Marcadores glucémicos

Los marcadores glucémicos son la herramienta principal utilizada en el estudio de la intolerancia glucídica en hombres y mujeres no gestantes. Se emplean de forma habitual la glucosa en ayunas, la glucosa post-carga y la hemoglobina glicosilada. Cada uno de ellos tiene definido un rango de pre-diabetes (glucosa en ayunas más de 100 mg/dl; glucosa post-carga más de 140; hemoglobina más de 5.7%) y un rango de diabetes manifiesta (glucosa en ayunas de más de 126 mg/dl; glucosa post-carga más de 200; hemoglobina más de 6.5%) (80)

En el embarazo se ha optado por una estrategia similar para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, aunque los cambios dinámicos en la fisiología glucémica que ocurren a lo largo de la gestación suponen un desafío para la predicción basado en parámetros glucémicos. (39)

Los marcadores glucémicos que han sido estudiados para su uso en primer trimestre como predictores de la diabetes mellitus gestacional son la glucosa en ayunas, glucosa post-carga, hemoglobina glicosilada, albúmina glicosilada, fibronectina glicosilada, fructosamina, y 1,5 anhidroglucitol.

Glucemia en ayunas

La glucosa en ayunas es uno de los marcadores básicos en el estudio de la diabetes mellitus. Durante la gestación normal ésta puede sufrir algunas variaciones leves, como por ejemplo un descenso de los niveles durante las primeras semanas en comparación con las mujeres no gestantes que puede alcanzar hasta 2 mg/dl. (148) Aun así, se mantiene su utilidad como marcador de diabetes mellitus gestacional. Encontramos diferentes trabajos que han asociado los niveles elevados de glucemia en ayunas durante el primer trimestre con el desarrollo de esta enfermedad. En el trabajo de Riskin et al., por ejemplo, se mostró una asociación gradual entre el grado de glucemia con la prevalencia, siendo del 11.7% en aquellas gestantes con 100-105 mg/dl de glucemia frente al 1% en el grupo de <75 mg/dl. (149) Se ha llegado a calcular que el valor predictivo de la glucemia en ayunas tendría unas sensibilidades y especificidades para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional que rondan el 55-75%. (150,151)

No obstante, aún no se ha logrado demostrar un punto de corte clínicamente útil en primer trimestre que posea una sensibilidad suficiente para obviar la

necesidad de más cribados, o bien que sea específico suficiente para justificar un tratamiento precoz. (39)

Glucemia post-carga

La glucemia post-carga trata de evaluar la respuesta del organismo a una sobrecarga de hidratos de carbono. En el caso de la gestación va cambiando a lo largo de todo el embarazo, desarrollando respuestas glucémicas postprandiales más altas a medida que avanza el embarazo. (39)

Una glucosa post-carga elevada en el primer trimestre es probable que indique una disfunción que vaya progresando en las semanas siguientes. Esta es la base que justifica el actual cribado de primer trimestre en las pacientes de riesgo mediante la prueba de O'sullivan tal y como recomienda actualmente la SEGO y el ACOG. (24,72) No existe evidencia para la aplicación del mismo cribado en mujeres con un riesgo bajo o intermedio, aunque el trabajo de Hivert et al. sugiere mejores resultados entre las mujeres cribadas de forma precoz de esta manera. (152)

Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada se basa en la glicosilación no enzimática de la hemoglobina para estimar la cantidad de glucosa media en sangre durante la vida del hematíe. Se usa comúnmente fuera del embarazo para diagnosticar la diabetes y monitorizar los efectos del tratamiento anti-hiperglucémico. (80)

En el embarazo su uso está mucho menos extendido y deben considerarse los cambios fisiológicos que se producen durante la gestación normal. Los niveles de hemoglobina descienden entre las semanas 10 y 20 del embarazo, coincidiendo con el aumento del recambio de glóbulos rojos, de tal manera que los niveles de hemoglobina glicosilada en la gestante normal son menores en comparación con las mujeres no embarazadas. (39,153–155)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional se ha visto que también puede servir como marcador, con una relación directa con la tasa de malformaciones congénitas y abortos espontáneos. (156,157) El trabajo de Osmundson et al. mostró que las mujeres que tenían una HbA1c en el rango prediabético (5.7-6.4%) aumentaban el riesgo de diabetes mellitus gestacional así como otros eventos obstétricos adversos. (158)

Albumina glicosilada

Entre las diferentes proteínas glicosiladas, la albúmina glicosilada parece ser un indicador rápido y efectivo del control de glucemia en pacientes diabéticos. La glicosilación en la albúmina es más fuerte y con una velocidad hasta 10 veces más rápida que en la hemoglobina. (159) Además, su reposición es mucho más rápida, por lo que sus niveles reflejan la glucosa media en sangre de las últimas 2-3 semanas, lo que permite también su uso como monitorización a corto plazo. (160) Yoshiuchi et al. confirmó la relación entre albúmina glicosilada, glucosa en sangre y HbA1C en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, siendo considerada la albúmina glicosilada un mejor indicador. (161)

La albúmina glicosilada también refleja el estado de control del nivel de glucosa en sangre en las mujeres gestantes. La concentración de albúmina glicosilada en mujeres con diabetes mellitus gestacional está aumentada, indicando que las rutas metabólicas de la glucosa estarían descompensadas. (160) No obstante, se dispone de pocos estudios sobre el tema, incluyendo aquellos que no han encontrado diferentes significativas (162,163)

Fibronectina glicosilada

La fibronectina es una proteína con un amplio espectro de funciones. Se encuentra en forma soluble en el plasma sanguíneo, así como en su forma celular producida por numerosos tipos de células tales como las células musculares lisas o fibroblastos. (164)

Hay una relación entre la presencia de fibronectina en la circulación y diversas patologías como la diabetes y la inflamación. (165–167) El equipo de Rasanen et al. ha sido de los primeros en utilizar la fibronectina como un posible biomarcador para estas patologías, como por ejemplo la preeclampsia y la diabetes mellitus gestacional. (168-170)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, Rasanen et al. mostraron que la fibronectina glicosilada medida en primer trimestre podía predecir con gran precisión el desarrollo de esta patología. En su modelo de cribado estimaban un área bajo la curva de 0.91 con un valor predictivo positivo de 63% y un valor predictivo negativo del 95% (169)

La idea de un modelo de cribado que utilice la Fibronectina como posible sustituto del actual sistema se está investigando en un estudio prospectivo que arrojará en el futuro datos sobre la utilidad de este marcador. (102)

Fructosamina

La fructosamina sérica es una glicoproteína que resulta de la unión covalente entre un azúcar a las proteínas séricas, principalmente albúmina, formando por tanto ketoaminas. (171) Al depender del reciclaje de las proteínas glicosiladas, en contraste con HbA1c que es dependiente del reciclaje de los eritrocitos, la fructosamina proporciona información de los niveles de glucosa en sangre de las últimas 2-4 semanas, siendo por tanto un marcador de corto plazo. (172)

Pese a dicha ventaja y otras como su bajo coste, rapidez o facilidad técnica, su medición no se realiza rutinariamente en la práctica clínica, por lo que no se ha estudiado debidamente en trabajos de diabetes mellitus gestacional. (173)

1,5 Anhidroglucitol

El 1,5 anhidroglucitol es una forma oxidada de la glucosa que se obtiene principalmente en la dieta. Su síntesis es rara, no se metaboliza y es parcialmente excretado en la orina, lo que hace que la concentración sérica sea constante en los sujetos normales. (174,175) Su reabsorción tubular es alta, pero puede estar inhibida por parte de la glucosa durante periodos de hiperglucemia. Por tanto, dado que los niveles normales pueden disminuir drásticamente por la repetición de episodios de hiperglucemia, la monitorización de 1,5 AG ha sido defendida como un marcador glucémico suplementario al HbA1c, especialmente a corto plazo y postprandial. (176,177) En pacientes con diabetes mellitus con buen o moderado control metabólico, la correlación entre la variabilidad de glucosa y los niveles de 1,5 AG es más fuerte que con fructosamina o HbA1c. (178)

Se ha estudiado el uso de 1,5 AG como marcador en el embarazo. Algunos autores opinan que su utilidad es dudosa, dado que los cambios fisiológicos en la función renal y los parámetros hemodinámicos pueden afectar a su concentración plasmática. (179) Dworacka et al., aunque reconocen que la concentración desciende a medida que la gestación progresa, consideran que sigue siendo un importante y fiable indicador del control de glucosa a corto plazo. (180) Boritza et al. refieren que es a partir de las 24 semanas cuando la concentración se ve afectada por cambios fisiológicos y no permite la discriminación de mujeres con diabetes mellitus gestacional de forma eficiente. En su trabajo refieren que en gestantes de primer trimestre, a partir de un punto de corte de 60.3 µg/ml se relaciona con el diagnóstico de diabetes gestacional con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 94% (181).

I.7.6.2. Marcadores de resistencia insulínica

La resistencia insulínica es una de las características básicas de la diabetes mellitus. La mayoría de trabajos sugieren que las gestantes con diabetes mellitus gestacional tienen una mayor resistencia insulínica en comparación con las gestantes normales. (39)

Por tanto, podemos utilizar marcadores de resistencia insulínica en primer trimestre como factores predictores. Los marcadores que se han estudiado son la insulina en ayunas y la SHBG.

Insulina en ayunas

Durante la gestación se produce una resistencia insulínica progresiva debido al efecto de las hormonas placentarias. Para mantener una correcta glucemia, las células beta pancreáticas deben compensarlo mediante la secreción de mayor insulina. (182) Dicha hiperinsulinemia con niveles de glucemia normales precede al desarrollo de la hiperglicemia propia de la diabetes mellitus. La insulina en ayunas puede, por tanto, ser usada como un marcador fiable de resistencia insulínica. (39)

La mayoría de estudios muestran que la insulina en ayunas está elevada en primer trimestre en aquellas mujeres que subsecuentemente desarrollan diabetes mellitus gestacional. (183,184). En el trabajo de Bito et al., que incluye tanto la insulina en ayunas como la insulina post-carga, se consiguió una sensibilidad y especificidad del 69.2% y 96.4% en la insulina en ayunas, mientras que en la curva de glucemia de 75gr fue del 92.3% y 85.7%. (184) Otro estudio señala para la insulina en ayunas una sensibilidad más modesta del 80% y una especificidad moderada del 57% (183) No obstante, hay trabajos que refieren que no son un factor independiente de predicción tras ajustar las características clínicas. (185)

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

La globulina fijadora de hormonas sexuales o SHBG es una glicoproteína que actúa como proteína transportadora para los estrógenos y la testosterona circulante. La insulina va a inhibir su síntesis por el hígado, por lo que una reducción de sus niveles es un marcador de hiperinsulinemia y resistencia insulínica. (1,186,187) Se ha visto que podría ser un predictor fuerte de riesgo de diabetes mellitus tipo 2 tanto en hombres como en mujeres. (188)

Durante la gestación normal, los niveles de SHBG suben de forma constante hasta las 24 semanas de gestación, permaneciendo estable entonces. (189) Varios autores han encontrado una disminución de los niveles con la diabetes mellitus gestacional.(106,190–193) Maged et al. encontró una relación entre la SHBG y el desarrollo de diabetes gestacional, consiguiendo con un punto de corte de 211.5 nmol/L una sensibilidad del 85% y una especificidad del 37% (163) El trabajo de Hedderson et al. muestra que incluso la SHBG preconcepcional podría ser predictiva, ya que en su estudio prospectivo los niveles de SHBG en el cuartil inferior tenían un riesgo de hasta cuatro veces superior para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. (194) El trabajo de Veltman-Verhulst et al., centrado igualmente en la SHBG preconcepcional pero en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, mostró un punto de corte de 58.5 nmol/l para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 82%. (195)

Nanda et al. utilizó un modelo de predicción de riesgo en el que incluía la SHBG, mejorando su predicción hasta una sensibilidad del 69.9% y una especificidad del 80%, aunque no se ha probado en estudios prospectivos. (106)

1.7.6.3. Marcadores inflamatorios

La inflamación crónica es una parte de la fisiopatología del desarrollo de la diabetes mellitus. Los marcadores inflamatorios son capaces de predecir su instauración y avance al margen del embarazo. Varios estudios han probado que dichos marcadores también pueden servir para la predicción de la diabetes mellitus gestacional. (39)

Los marcadores inflamatorios estudiados han sido la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa), la interleuquina 6 (IL-6) e inductor débil de apoptosis similar a TNF (TWEAK)

Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva o PCR es una pentraxina que juega un papel clave en la respuesta inmune innata. Actúa como un reactante de fase aguda que, con elevaciones subclínicas, es un marcador de daño endotelial, enfermedad cardiovascular y obesidad. (196–198) Varios estudios prospectivos han demostrado que los niveles de PCR predicen la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. (199,200)

Durante el embarazo se ha visto que los niveles aumentan significativamente en aquellas mujeres que desarrollan diabetes mellitus gestacional, estableciéndose una relación predictora. (108,163,201-203) Con un punto de corte de 2.55 mg/l, Maged et al. conseguían una predicción de la diabetes gestacional con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 55%. (163)

No obstante, la PCR se correlaciona fuertemente con el índice de masa corporal durante el embarazo, por lo que es probable que la asociación entre PCR y diabetes mellitus gestacional esté marcadamente atenuada o eliminada por su ajuste con el IMC. (204,205) En dicho caso, parecería poco probable que la PCR pueda proveer información adicional sobre el riesgo de desarrollar la enfermedad más allá de la dada por los factores sociodemográficos. (39)

Factor de necrosis tumoral (TNF-alfa)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una proteína inflamatoria producida por los macrófagos. (206) Se produce en el tejido adiposo en mujeres no gestantes, aunque durante el embarazo la principal fuente de producción es la placenta. (207)(208) Está relacionado con la resistencia insulínica mediante mecanismos como la inducción de disfunción endotelial, la alteración en la transducción de señal del receptor insulínico o la reducción de expresión del transportador de glucosa 4. (209)

Diversos estudios han mostrado que los niveles de TNF α están elevados en aquellas gestantes que desarrollan diabetes mellitus gestacional. (209-212) En el trabajo de Bo et al. se comprobó que, en gestantes de bajo riesgo, los niveles de TNF α eran tres veces más alto en aquellas mujeres que desarrollaban diabetes mellitus gestacional. (209)

Interleuquina 6 (IL-6)

La interleuquina 6 es una citoquina inflamatoria secretada por las células T y macrófagos para estimular la respuesta inmune. (213) Se trata de un mediador importante en la obesidad y la resistencia insulínica, donde sus niveles están elevados (214,215)

Se ha visto una relación positiva entre los niveles de IL-6 en primer trimestre y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Abell et al. muestran que un aumento de IL-6 a las 12-15 semanas de gestación está asociado a la diabetes

mellitus gestacional, habiendo establecido que para un punto de corte de 2.58 pg/ml, el aumento del riesgo de desarrollarla es 3.5 veces mayor. (216) Hassiakos et al. reporta resultados similares, concluyendo que podría ser un predictor adecuado en combinación con la edad materna en una población de bajo riesgo. (217) No obstante, existen otros trabajos que no han encontrado diferencias significativas en primer trimestre. (214,218)

Inductor débil de apoptosis similar a TNF (TWEAK)

El inductor débil de apoptosis similar a TNF (TWEAK) es un miembro de la superfamilia TNF de citoquinas que está altamente expresado en las células (219,220) Tiene múltiples funciones que incluyen la estimulación de crecimiento celular, angiogénesis, inflamación y apoptosis. (220) (221)

TWEAK parece estar implicado en la resistencia insulínica previniéndola mediante la activación de la ruta de la proteína fosfatasa. (222) Se han reportado concentraciones plasmáticas reducidas en patologías como la aterosclerosis y la diabetes mellitus tipo 1 y 2. (223-225)

Existen pocos estudios que investiguen la relación de TWEAK con la diabetes mellitus gestacional. Simon-Muela et al. confirmaron en su estudio que los niveles circulantes de TWEAK son menores en las mujeres con DMG que aquellas sin enfermedad. (225) No obstante, es necesario mayores trabajos que muestren una evidencia suficiente.

1.7.6.4. Marcadores derivados de adipocitos

Hay un creciente interés en una serie de proteínas secretadas por los adipocitos, las adipoquina, que han sido examinadas como marcadores de primer trimestre de la diabetes mellitus gestacional. (37,39,226) Se dispone de suficiente evidencia sobre la relación existente de determinadas adipoquinas como la adiponectina y la leptina, mientras que hay dudas sobre la asociación de otras como la visfatina, la resistina o la RBP4. (39,227)

Las adipoquinas estudiadas son la adiponectina, la leptina, la visfatina, la Omentina-1, la chemerina, la proteína de unión al retinol 4 (RBP-4), la resistina y la proteína-5 relacionada con Frizzled secretado (SFRP5).

Adiponectina

La adiponectina es una proteína derivada del adipocito que mejora la sensibilidad insulínica, actuando como una hormona con propiedades anti-inflamatorias e insulín-sensibilizantes. (191) Su principal fuente de circulación es el tejido adiposo (205,228) A diferencia de otras adipoquinas como la leptina, la adiponectina se correlaciona de forma inversa con el índice de masa corporal, la grasa intraabdominal, la resistencia insulínica y el riesgo de diabetes. (39,229-231) Actualmente se encuentra entre los predictores más fuertes y consistentes de la diabetes mellitus tipo 2. (232)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, se trata de la adipoquina más ampliamente estudiada, obteniéndose resultados consistentes en la mayoría de los estudios. (37) Diversos trabajos han demostrado niveles disminuidos de adiponectina en gestantes de primer trimestre que luego han desarrollado dicha patología. (104,105,214,233-236) El meta-análisis de Iliodromiti et al. sintetizó los datos de 11 trabajos, sugiriendo una capacidad predictiva moderada similar a la de los factores de riesgo clínicos. (237)

Se ha intentado introducir la adiponectina en diversos algoritmos multivariantes de primer trimestre. Nanda et al. refirieron que la adiponectina junto con la SHBG y las características sociodemográficas mostraría una sensibilidad del 78% y una especificidad del 80%. (106) Williams et al. mostró un algoritmo con características sociodemográficas y el uso de adiponectina con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 67%. (236) Aun así, no existe todavía un modelo multivariante de utilidad clínica que la incluya en su algoritmo.

Leptina

La leptina es una hormona derivada del tejido adiposo que juega un papel clave en la regulación de la ingesta energética. (37) Actúa de manera central para suprimir el apetito y de forma periférica para promover los efectos de la insulina. (238)

Los niveles de leptina están elevados en patologías metabólicas como la resistencia insulínica y la obesidad. (239,240) También se ha visto esa elevación en la diabetes mellitus gestacional, con niveles superiores en comparación a los controles. (37,241)

Se ha encontrado en diversos trabajos una relación entre el aumento de los niveles de leptina en aquellas gestantes que desarrollan diabetes mellitus

gestacional en comparación con las gestantes normales, destacando la revisión sistemática de Bao et al. realizada en el año 2015. (37,241)

Visfatina

La visfatina es una adipocina previamente conocida como factor potenciador de colonias células pre-B. Es expresada y secretada predominantemente en el tejido adiposo visceral, existiendo una correlación entre las concentraciones plasmáticas y la cantidad de grasa visceral. (242) Su efecto principal es sensibilizador de la insulina. Activa los receptores insulínicos de varios tipos de células, incrementa el transporte de glucosa, y suprime la liberación de glucosa en los hepatocitos. (243) Sus efectos serían opuestos a los producidos por la adiponectina. (104) También se considera una citoquina inflamatoria que puede ser producida y liberada por macrófagos derivados del tejido adiposo. (244,245) Sus niveles están incrementados en patologías inflamatorias tales como el edema agudo de pulmón y la sepsis (246) y en patologías metabólicas como diabetes mellitus tipo 1, 2 y en la obesidad. (247,248)

Durante la gestación existe evidencia de que la principal fuente de visfatina circulante no sería solo la grasa visceral, sino el tejido placentario, incluyendo epitelio amniótico, células mesenquimales, citotrofoblasto coriónico y decidua parietal. (249)

La evidencia sobre la relación de visfatina y diabetes mellitus gestacional es mixta. La mayoría de estudios parecen mostrar niveles elevados en aquellas gestantes que desarrollan esta patología (249-254), aunque hay trabajos que refieren que no habría asociación (227,255) o incluso que los niveles estarían significativamente disminuidos (256-259) Es de destacar el trabajo de Ferreira et al. en el que estima que la medida de la visfatina sérica junto con la adiponectina en primer trimestre y las características maternas podrían identificar el 65% de las gestantes que desarrollarán diabetes mellitus gestacional, con una tasa de falsos positivos del 10%. (104)

Omentina-1

La omentina-1 es una adipocina de reciente descubrimiento que parece relacionarse con el desarrollo de diabetes mellitus. (260)

Durante la gestación la omentina-1 parece jugar un papel en las adaptaciones metabólicas, dado su papel insulino-sensibilizante. (261) El trabajo de Barker et al.

mostró que los niveles de omentina-1 eran significativamente menores en gestantes con diabetes mellitus gestacional en comparación con gestantes normales, aunque dicha diferencia se limitaba a gestantes no obesas. (262) Abell et al. encontraron una asociación similar, concluyendo que una omentina-1 menor de 38.36 ng/ml estaba asociada con un incremento de 4 veces el riesgo de diabetes mellitus gestacional. (216)

Chemerina

La chemerina es una adipocina secretada por varios tejidos, especialmente el tejido adiposo. Se encarga de regular la sensibilidad insulínica en adipocitos y tejido músculo esquelético (263,264)

Se han detectado niveles elevados de chemerina en la obesidad, así como una asociación a múltiples componentes de síndromes metabólicos, incluyendo marcadores sistémicos de inflamación, hipertensión, o marcadores de patología hepática. (227,265,266)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, hay estudios que presentan una asociación entre chemerina y resistencia insulínica en el embarazo. (267) (268) Trabajos como los de Barker et al. han relacionado niveles de insulina o de índices como HOMA y la chemerina. (269) No obstante, los trabajos más recientes no han encontrado esa asociación, por lo que la chemerina podría no ser útil para la predicción de diabetes mellitus gestacional. (226,227,270)

Proteína de unión al retinol 4 (RBP4)

La proteína de unión al retinol 4 o RBP4 es un tipo de adipocina con un papel potencial en la resistencia insulínica y el metabolismo de la glucosa. El aumento de su concentración promueve la neoglucogénesis en el hígado y dificulta la señalización insulínica en el músculo, contribuyendo a la resistencia insulínica. (271–273)

Se ha visto que los niveles de RBP4 están aumentado en diversas patologías de tipo metabólico como es la obesidad, la resistencia insulínica, el síndrome de ovario poliquístico o diversas enfermedades cardiovasculares. (274-277)

La asociación de la RBP4 con la diabetes gestacional es un tema sometido a debate. Hay distintos estudios que sí observan una relación clara (276,278,279), en tanto otros no han observado dicha relación. (227,280,281) En el trabajo de Nanda

et al, los investigadores no sólo ven una asociación positiva, sino que se incluye además en el modelo multivariante que proponen para la predicción de la diabetes mellitus gestacional. (271)

Resistina

La resistina es una adipoquina que se produce principalmente en las células de la grasa del tejido adiposo. (282) Está inducida por el proceso de adipogénesis, expresándose en múltiples tejidos como las células β pancreáticas, hepatocitos, células mononucleares y tejido placentario. (283–285) Su efecto principal es la inducción de resistencia insulínica, mediante la afectación de la estimulación de insulina o la reducción de la sensibilidad a la insulina. (285,286) Estos mecanismos llevan a la aparición de alteraciones metabólicas como la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. (287,288)

Durante la gestación la placenta se convierte en el principal tejido productor de resistina, secretándola a la circulación materna. (289,290) Su acción aumenta la resistencia insulínica y causa una hiperglucemia postprandial que puede llevar al desarrollo de diabetes gestacional. (290) A medida que avanza la gestación los niveles van aumentando, alcanzando su máximo antes del parto y estando significativamente disminuidos después del mismo. (286,291)

Varios estudios han reportado que los niveles de resistina están significativamente más altos en la diabetes mellitus gestacional en comparación con los controles, aunque también hay trabajos que no han encontrado diferencias significativas. (224,291-295) La revisión sistemática de Lobo et al. mostró que las diferencias no eran concluyentes debido a las discrepancias entre las semanas gestacionales y las diferentes poblaciones de estudio. (296) Es necesario, por tanto, más estudios para investigar su papel como biomarcador de diabetes mellitus gestacional.

Proteína-5 relacionada con Frizzled secretado (SFRP5)

La proteína-5 relacionada con Frizzled secretado (SFRP5) es una adipoquina implicada en la inhibición de la ruta de señalización Wnt, conocida por estar implicada en el desarrollo pancreático, la proliferación de células beta, la adiposidad, resistencia insulínica e inflamación. (297) De esta manera, la SFRP5 actúa como una adipoquina antiinflamatoria que promueve la sensibilidad insulínica y reduce la disfunción metabólica. (298)

Varios estudios proponen una relación negativa entre SFRP5 y el riesgo de metabolismo de glucosa alterado. (299-301) En el trabajo de Hu et al., los niveles circulantes de SFRP5 eran significativamente más bajos en los pacientes con intolerancia a hidrocarburos y diabetes mellitus tipo 2 comparado con los pacientes sanos. (299)

En la misma línea, Oztas et al. ha estudiado la relación entre SFRP5 y la diabetes mellitus gestacional. Encontró niveles en primer trimestre significativamente más bajos en mujeres gestantes que desarrollaron diabetes mellitus gestacional, comparada con mujeres gestantes sanas. (302)

1.7.6.5. Marcadores derivados de placenta

Durante la gestación, la placenta es un regulador importante en la mediación de los cambios fisiológicos maternos y el desarrollo fetal. La secreción de multitud de hormonas y moléculas como el lactógeno placentario o el sistema folistatina – activina A muestran el papel que juega en la resistencia insulínica, por lo que potencialmente puede ser una fuente de marcadores de utilidad para la predicción de diabetes mellitus gestacional. (1,39,158) Los marcadores estudiados son el sistema folistatina – activina A, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y los exosomas placentarios.

Folistatina

El sistema folistatina – activina A, que incluye la activina A, la folistatina y la FSTL3, ha emergido como un importante regulador del metabolismo de lípidos y glucosa. (303) La activina A mejora la secreción de insulina e inhibe la diferenciación de adipocitos. (304,305) La folistatina y su homólogo, la follistatin-like-3 (FSTL3) tienen efectos inhibitorios y opuestos a los de la activina, promoviendo la diferenciación adipogénica de las células progenitoras. (306-308)

En las mujeres no gestantes, la producción de activina y folistatina se localiza principalmente en el líquido folicular ovárico de donde toma su nombre. Es en la gestación en la que esta producción se deriva a la unidad fetoplacentaria, donde se expresa altamente en la placenta y membranas fetales. (303,309) Los niveles se elevan a lo largo de toda la gestación, llegando a su pico en el último trimestre de la gestación. (310,311) La secreción de estas hormonas parece estar alterada en presencia de enfermedades gestacionales. En presencia de interrupciones del

embarazo y abortos espontáneos, por ejemplo, los niveles disminuyen rápidamente tras la retirada de la placenta. (311)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, la evidencia actual es mixta. Trabajos como los de Naf et al. no han visto diferencias entre los niveles de FSTL3 y activina en las gestantes con diabetes mellitus gestacional, pero sí niveles menores de folistatina. (312); Thadhani et al. encontraron niveles de FSTL3 disminuidos (313), frente a otros estudios que no encontraron diferencias (106,308); y existen algunos trabajos que han relacionado mayores concentraciones de activina A en gestantes afectas en comparación con los controles. (310,314)

Factor de crecimiento placentario (PIGF)

El factor de crecimiento placentario o PIGF es una proteína placentaria que pertenece a la familia de factores de crecimiento del endotelio vascular. Su función es promover la angiogénesis vascular mediante la estimulación de las células endoteliales. (39)

El PIGF se ha visto que está disminuido en gestaciones trisómicas y en las que desarrollarán preeclampsia o retraso del crecimiento, por lo que se está introduciendo en ambos programas de cribados. (1,39)

Existen varios estudios que sugieren que los niveles altos también podrán estar asociados a diabetes mellitus gestacional. (315–317) En el trabajo de Eleftheriades et al. se incluía en un modelo multivariante que combinaba datos sociodemográficos con el logaritmo de PIGF, obteniendo una sensibilidad del 71.4% y una especificidad del 75%. (317) Por el contrario, existen algunos trabajos que no muestran diferencias significativas entre la diabetes mellitus gestacional y las gestaciones normales. (318,319)

Exosomas placentarios

Los exosomas son un tipo de vesículas extracelulares que se caracterizan por un tamaño de 40-120 nm, una forma esférica y un origen endosomal. (320) Son liberados por parte del sincitiotrofoblasto placentario a la circulación materna como respuesta a diferentes estímulos tales como estrés oxidativo, exposición a corticoides, hipoxia o inflamación. (321,322) Dado que son bioactivos, los exosomas van a actuar como importantes mediadores en la comunicación de célula a célula que regula los procesos biológicos en las células diana, teniendo la capacidad de

ser internalizados por células endoteliales y aumentar la liberación de citoquinas proinflamatorias. (103,323) Esta liberación ocurre tan temprano como son las seis semanas de embarazo. (324)

En una gestación normal, la placenta va a producir diversas hormonas diabéticas que van a inducir una resistencia insulínica y una hiperinsulinemia. En aquellas mujeres que la liberación de insulina falla al tratar de compensar dicha resistencia se va a desarrollar una diabetes mellitus gestacional. (32)

Existen todavía pocos estudios que se centren en la relación de los exosomas placentarios y la diabetes mellitus gestacional. Salomon et al. realizaron un estudio longitudinal en el que hallaron que la concentración plasmática de exosomas va aumentando durante la gestación. (103) En el caso de las gestaciones con diabetes mellitus gestacional, el incremento era hasta del doble que en las gestaciones normales. Aun así, no se ha establecido aún el perfil de exosomas placentarios en mujeres que desarrollan diabetes mellitus gestacional.

1.7.6.1. Marcadores metabólicos

La diabetes mellitus es una de las grandes patologías metabólicas, por lo que es de esperar que la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono pueda influir en otros sistemas metabólicos como el de lípidos o proteínas.

Los marcadores aquí examinados son el perfil lipídico, el ácido úrico, la creatinina, los ácidos orgánicos y las enzimas hepáticas.

Perfil lipídico

La resistencia insulínica parece estar relacionada con una serie de perturbaciones en los niveles lipídicos y de lipoproteínas. El perfil lipídico resultante suele caracterizarse por una reducción del colesterol HDL, un aumento del colesterol LDL y un aumento de las concentraciones de triglicéridos. (325)

Diversos trabajos han profundizado en la relación del perfil lipídico en la diabetes mellitus gestacional. Las alteraciones están en línea con las de la diabetes mellitus y la resistencia insulínica. En el caso de los triglicéridos se observa una relación positiva entre los niveles plasmáticos y el subsecuente riesgo de diabetes mellitus gestacional. (108,326-329) El trabajo de Enquobahrie et al. encontró dicha asociación en la gestación en etapas tan precoces como son las 13 semanas de embarazo. (330) Con respecto al colesterol, se ha observado igualmente una

alteración entre los niveles y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Diversos estudios han relacionado un aumento del colesterol LDL en aquellas gestantes que desarrollaban la patología (328) y una disminución de los niveles de HDL (108,326,327,329,331)

Ácido úrico

La elevación del ácido úrico o hiperuricemia es considerada como un componente del síndrome metabólico que refleja una resistencia insulínica. (162) Dicha elevación puede servir para predecir el desarrollo de enfermedades de tipo metabólico como la obesidad y la resistencia insulínica. (332,333) Se considera que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, una asociación que es más fuerte en mujeres en comparación con hombres. (334)

En el embarazo normal, los niveles de ácido úrico están inicialmente disminuidos en hasta un 30%. Esta reducción se debe a factores como la expansión del volumen plasmático o el aumento del filtrado glomerular. No obstante, a medida que avanza el embarazo se van incrementando los niveles de ácido úrico, hasta llegar a concentraciones normales hacia el final de la gestación. (329,332,335)

Los niveles elevados de ácido úrico en la primera mitad del embarazo parecen asociarse a un riesgo aumentado del desarrollo de diabetes mellitus gestacional. (329,332,335) El trabajo de Laughon et al. mostró que un nivel elevado de ácido úrico se asociaba con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Aquellas mujeres que se situaban en el cuartil más alto tenían un riesgo más de tres veces superior al de las pacientes del cuartil más bajo de desarrollar la enfermedad. (336) No obstante, existen trabajos como los de Maged et al. o los de Gungor et al. en los que no se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de ambos grupos. (162,163)

Creatinina

La creatinina sérica es el marcador más utilizado para estimar la función renal, ya que permite una estimación de la tasa de filtrado glomerular del riñón. (337) Sus niveles descienden característicamente durante la gestación normal, debido a un aumento fisiológico del filtrado glomerular. (162)

Dada la asociación entre la alteración de la función endotelial producida por la diabetes mellitus y el daño microvascular ocasionado en el riñón, se ha

sugerido la relación entre la creatinina y la diabetes mellitus gestacional, aunque la evidencia es mixta. Gungor et al. refieren que hay una elevación del nivel de creatinina en las gestantes que desarrollan diabetes mellitus gestacional (162), mientras que Bentley-Lewis refieren una disminución (338); otros trabajos no reconocen diferencias significativas. (163,339)

Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos son productos de la degradación de aminoácidos, neurotransmisores y de la acción de las bacterias intestinales en los componentes de la comida. Su estudio y medición proporciona información sobre aspectos como el metabolismo proteico o la producción de energía. (340) Algunos estudios de perfiles de ácidos orgánicos han documentado alteraciones asociadas a resistencia insulínica, hiperglucemia y diabetes mellitus tipo 2. (341/343) Se ha observado que las concentraciones urinarias de ácidos orgánicos como adipato, piruvato, l-lactato o b-hidroxibutirato pueden estar alteradas en estas patologías. (341)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, Qiu et al. muestra que las concentraciones de etilmalonato urinario están positivamente asociadas con su desarrollo, mientras que las concentraciones de adipato están inversamente relacionadas. (340) Por tanto, el perfil cuantitativo de ácidos orgánicos en orina puede ser un test sensible y sencillo que evidenciase una inadecuación funcional del metabolismo hidrocarbonado.

Enzimas hepáticas

La alanina aminotransferasa (ALT) y la gamma glutamil transferasa (GGT) son dos enzimas hepáticas utilizadas comúnmente en las analíticas de laboratorio como marcadores de daño hepatocelular y así saber el estado general del hígado. Se piensa que también son marcadores de acumulación de grasa en dicho órgano, dada la correlación con la enfermedad de hígado grado no alcohólico, cuya patogénesis está unida a la obesidad y resistencia insulínica. (39,344)

La asociación entre ALT y diabetes mellitus tipo 2 no está del todo aclarada. Pese a que se consideraba un marcador de riesgo para la misma, varios estudios no han encontrado relación, y un meta-análisis de 2013 concluía que la asociación parecía haberse sobreestimado. (345)

Aun así, se dispone de estudios que están relacionando la ALT con la diabetes mellitus gestacional. Yarrington et al. encontraron que una ALT por encima de 19 mg/dl confería hasta cuatro veces más probabilidades de diabetes mellitus gestacional entre las mujeres no obesas. (346) Leng et al. encontró la misma asociación, aunque mucho menos marcada, con una Odds ratio de 1.41. (347)

Con respecto a la gamma glutamil transferasa, su acción principal es la catabolización del glutatión extracelular, con lo cual tiene una función antioxidante. Por tanto se le considera un marcador de estrés oxidativo. (348,349)

Varios estudios han constatado que niveles altos de GGT predecían el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. (350,351) También se ha visto relación con la diabetes mellitus gestacional, encontrando Sridhar et al. en su estudio que los niveles de GGT previos al embarazo se asociaban con un aumento del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional. (352)

1.7.6.6. Hormonas

Encontramos diferentes hormonas que, aparte de sus funciones principales, tienen un papel regulador en el metabolismo de los hidratos de carbono, como pueden ser las hormonas del metabolismo óseo o las hormonas sexuales.

Incluimos aquí la osteocalcina, la vitamina D, la testosterona, la hormona coriónica humana (BHCG) y la irisina.

Osteocalcina

La osteocalcina es una proteína derivada del osteoblasto. Participa de forma local en la mineralización del hueso, aunque se ha descrito también que actúa como una hormona endocrina conectando el metabolismo óseo con el metabolismo energético. (353) Su forma no carboxilada parece asociarse con la homeostasis de glucosa al aumentar la proliferación de células β , tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, lo que también se relaciona con un descenso en la concentración de glucosa en ayunas. (354,355) Diversos estudios han relacionado los niveles elevados con el establecimiento de diabetes mellitus. (356,357)

En cuanto a la diabetes mellitus gestacional, la mayoría de trabajos confirman niveles elevados en dichas pacientes frente a los controles. (358/360) Pese a que el trabajo de Tabatabaei et al. no encontraba diferencias significativas en el embarazo precoz, el grupo de Papastefanou et al. sí las hallaba, llegando a desarrollar

un algoritmo predictivo de primer trimestre que combinaba las características maternas con la osteocalcina para lograr una sensibilidad del 72.2% con una tasa de falsos positivos del 25%. (353)

Vitamina D

La vitamina D o calciferol es una prohormona con un importante papel en el metabolismo óseo. Se encarga, entre otras funciones, de regular el nivel de calcio intra y extracelular. (361) Además, tiene un importante papel en la homeostasis de la glucosa, al interactuar con los receptores de vitamina D de las células β pancreática. Por tanto, la deficiencia de vitamina D se asocia tanto a resistencia insulínica como a una secreción de insulina defectuosa. (281,362)

La mayoría de los estudios sobre vitamina D y diabetes mellitus gestacional han reportado un aumento de la incidencia de esta patología cuando los niveles hormonales de vitamina D están disminuidos por debajo de 50 nmol/l. (360,361,363-366) La deficiencia de la vitamina D es muy prevalente durante la gestación (367), por lo que se abre una potencial vía terapéutica para la prevención y/o desarrollo de la diabetes mellitus gestacional al ser éste un factor modificable. (362)

Gonadotropina coriónica humana (β -HCG)

La gonadotropina coriónica humana (β -HCG) es una de las hormonas utilizadas como marcador clásico de primer trimestre en el cribado de aneuploidías. (368) En una gestación normal las concentraciones de β -HCG están afectadas por la edad gestacional y las características maternas, incluyendo peso, origen racial, tabaquismo y método de concepción. (369)

Existen trabajos que relacionan inversamente el desarrollo de diabetes mellitus gestacional con los niveles de β -HCG. (138,370) Spencer et al. encontraron en su trabajo que aquellas gestantes que desarrollaron diabetes mellitus gestacional tenían niveles de BHCG entre un 7-9% inferiores a los controles. (138) No obstante, existen varios estudios que no reportaron diferencias significativas entre bhcg con diabetes pre-existente comparado con controles normoglucémicos. (147,368,370-373)

Testosterona

Varios estudios han sugerido el papel de los andrógenos en el desarrollo de resistencia insulínica y la diabetes mellitus tipo 2. (374-376) Niveles altos se

asocian con un riesgo mayor de diabetes mellitus entre mujeres, mientras que simultáneamente se asocian con un riesgo menor en el caso de los hombres. (375) Morisset reportó asociaciones significativas entre las mediciones de homeostasis de glucosa y los niveles plasmáticos de testosterona y de sulfato de deshidroepiandrosterona (377)

Con respecto a la gestación, hay trabajos como el de Dokras et al. que han estudiado los niveles de testosterona a lo largo de todo el embarazo. Sus resultados confirman que la testosterona total y libre está aumentada durante el embarazo, existiendo una correlación positiva con los niveles circulantes de insulina. También se asoció positivamente con la respuesta insulínica a glucosa oral durante la prueba de sobrecarga. (378)

Varios estudios han observado que los niveles de testosterona en primer trimestre son un predictor independiente del desarrollo de diabetes mellitus gestacional. (379,380) No obstante, no se ha observado la misma asociación en el caso de otros andrógenos como, por ejemplo, el sulfato de deshidroepiandrosterona. (379)

Irisina

La irisina es una mioquinasas que está regulada por PGC1 α , un importante regulador del metabolismo energético. Juega un papel importante en la regulación del tejido adiposo blanco y su transformación en grasa parda, especialmente en relación con el entrenamiento físico y el ejercicio aeróbico. (381,382)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, recientes trabajos muestran una relación entre los niveles disminuidos de irisina circulante en aquellas gestantes que desarrollan diabetes mellitus gestacional. Un reciente meta-análisis confirmó estos hallazgos (383), así como estudios posteriores como Zhang et al. y Usuologullari et al, existiendo en este último una correlación entre los niveles de irisina y los valores de la curva de sobrecarga de glucosa. (381,384)

1.7.6.8. Otras proteínas

Contamos con multitud de proteínas que se ha visto que pueden jugar un papel en el metabolismo hidrocarbonado y que podrían ser útiles como predictores de la diabetes mellitus gestacional en primer trimestre.

Incluimos aquí el receptor soluble (pro) renina, la PAPP-A, la ferritina, la hemo-oxigenasa, la e-selectina, la hexosaminidasa, el activador tisular del plasminógeno y la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)

Receptor soluble pro-renina

El receptor soluble (pro) renina es una proteína receptora transmembrana de 350 aminoácidos cuya función principal es la activación tanto de la renina como de la prorenina, las cuales son reguladores principales del sistema renina – angiotensina. Dicho sistema hormonal tiene la función de regular la presión sanguínea mediante su acción en el tono vasomotor, así como en la retención de fluidos y sales. (385)

Varios estudios han hallado una asociación entre diabetes mellitus gestacional y la concentración del receptor soluble (pro) renina, teniendo una precisión predictiva moderada, similar a la de los factores de riesgo. (386,387) En el estudio de Watanabe et al. se encontraron niveles elevados en las mujeres que desarrollaron diabetes mellitus gestacional, aunque la distribución de los niveles se solapaba sustancialmente con las gestantes normales. (388)

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es una metaloproteasa que modula la biodisponibilidad del factor de crecimiento insulínico IGF-1, por lo que afecta al desarrollo placentario y la homeostasis de los carbohidratos. (1) Los valores bajos de PAPP-A pueden producir a su vez valores bajos de IGF-1 y llevar a una hiperinsulinemia e incrementar la resistencia insulínica. (389)

De entre los marcadores clásicos de primer trimestre, la PAPP-A parece ser el mejor predictor para diabetes mellitus gestacional. En el trabajo de Sweeting et al. se muestra una disminución de los niveles de PAPP-A de hasta un 19% en comparación con las gestaciones normales. (390) Esto es consistente con la mayoría de estudios previos que demuestran una disminución de entre 6-42% en gestaciones complicadas con diabetes mellitus gestacional, e incluso se han llegado a encontrar mayores reducciones en cohortes asiáticas y en mujeres con diabetes mellitus gestacional precoz. (138,315,391–393)

Lovati et al. mostraron que la adición de la PAPP-A mejoraba la predicción proporcionada por los parámetros maternos clínicos solos para DMG desde una

AUC de 0.60 a una de 0.70. (392) En contraste, Syngelaki reportó que la adición de PAPP-A no mejoraba el screening de DMG, con un AUC de 0.8358 para parámetros maternos clínicos comparado con 0.8409 con PAPP-A (211)

Ferritina

El hierro es un metal transicional que es esencial para varias funciones fisiológicas en el cuerpo, pero que a niveles excesivos puede ser patológico. (394) El papel del hierro en la patogénesis de la diabetes mellitus se identificó por primera vez al observar las tasas incrementadas de diabetes en los individuos con hemocromatosis hereditaria, un síndrome de sobrecarga de hierro. (395) La ferritina es la principal proteína de almacenaje del hierro y juega un papel importante en su metabolismo. Su concentración nos permite estimar de forma indirecta los depósitos de hierro en el organismo. (396) También es un reactante de fase aguda, por lo que se incrementa con la presencia de enfermedades agudas y crónicas. (397)

Se ha visto que la elevación moderada de la ferritina se asocia con una secreción insulínica aumentada y un decrecimiento en la sensibilidad insulínica. (345,398,399) Igualmente se ha visto una correlación con la aparición y el desarrollo de diabetes mellitus. (394,400)

La relación entre niveles altos de ferritina y desarrollo de diabetes mellitus gestacional parece estar apoyada por diferentes trabajos. (39,396,401) El meta-análisis realizado por Khambalia et al. indica que las concentraciones elevadas de ferritina y de hierro sérico están asociadas con un aumento del riesgo de diabetes mellitus gestacional. (402)

Hemo-oxigenasa

La hemo-oxigenasa (HO) y su isoforma inducible HO-1 es la enzima que cataliza la descomposición NADPH dependiente del grupo hemo en monóxido de carbono, hierro ferroso y biliverdina. (403,404) Está implicada en varias funciones fisiológicas a lo largo del cuerpo, incluyendo el control del tono vascular y la regulación de las cascadas inflamatorias y apoptóticas así como contribuir a la capacidad antioxidante de varios sistemas. (405,406) La activación de la hemo-oxigenasa en su isoforma inducible HO-1 responde a los agentes químicos y físicos de estrés, tales como hipoxia, citoquinas proinflamatorias o a compuestos

químicos como el peróxido de hidrógeno. Se ha visto que sus niveles circulantes están elevados en enfermedades inflamatorias tales como el infarto de miocardio, la disfunción coronaria microvascular, silicosis, o en pacientes críticos. (407-411) Su activación puede mejorar la citoprotección a través de su actividad antioxidante y anti-inflamatoria. Por tanto, HO-1 se considera una proteína relacionada con el estrés oxidativo (406,410)

El papel de la HO-1 en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2 ha sido investigado en diversos estudios. Jonas et al. encontraron que, bajo una exposición a altos niveles de glucosa, la expresión génica de HO-1 y la actividad de la enzima en los islotes pancreáticos está elevada en paralelo a los niveles de peróxido intracelular inducidos por la hiperglicemia. (412) Bao et al. vieron que los niveles de HO-1 estaban elevados en pacientes con intolerancia hidrocarbonada y diabetes mellitus, incluso en individuos no diabéticos con moderada hiperglicemia por debajo del punto de corte para diagnóstico de diabetes. (403,413) Así mismo, los niveles de HO-1 se correlacionaron con las concentraciones de glucosa plasmática y con los índices HOMA-beta y HOMA-IR. (413)

Con respecto a la diabetes gestacional, el estudio de Qiu et al. muestra que una elevación de HO-1 sérico en el embarazo precoz está asociada con un riesgo disminuido de desarrollo subsecuente de diabetes mellitus gestacional. (414) Las gestantes con diabetes mellitus gestacional pueden estar protegidas del daño oxidativo mediante la inducción de una expresión de hemo-oxigenasa compensatoria para proteger frente al estrés oxidativo de los altos niveles de glucosa. (415)

E-selectina

La e-selectina es una molécula de adhesión celular. Se expresa exclusivamente en las células endoteliales, en donde es rápidamente inducida por citoquinas inflamatorias. Su labor es facilitar la adhesión y la transmigración leucocitaria en el espacio subendotelial, pasos claves en la formación precoz de la placa aterosclerótica.(416)

Se han visto niveles elevados de moléculas de adhesión celular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. (417,418) Incluso en aquellos pacientes que se sometieron a un tratamiento intensivo insulínico de 14 días, se produjo un importante descenso en los niveles de e-selectina. (417) Por tanto, se considera la molécula de

adhesión con mayor predicción de diabetes mellitus y un marcador de enfermedad cardiovascular. (416)

En la diabetes mellitus gestacional el trabajo de Meigs et al. mostró que el riesgo relativo fue hasta siete veces más alto en las pacientes con el quintil más alto de e-selectina en relación al quintil más bajo. (416) Gobl et al, en cambio, concluyó que la capacidad predictiva de progresión a diabetes mellitus gestacional no era significativa. (419) Es necesaria mayor evidencia que clarifique la relación de la e-selectina con la diabetes mellitus gestacional.

Hexosaminidasa

La N-acetil- β -D-hexosaminidasa o HEX es una enzima de la familia de las exoglicosasas lisosomales, que cataliza la liberación de N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina. (420,421) Es una de las glicohidrolasas más ampliamente estudiadas, responsable de la degradación de glicoconjugados y teniendo un papel importante en la homeostasis celular de la glicosilación. (422,423) Se ha visto actividad en el riñón, bazo, hígado, estómago, endotelio vascular y placenta. (421)

La HEX se puede utilizar como un marcador inflamatorio de significado clínico en varias condiciones médicas, incluyendo diabetes mellitus tipo 1 y 2, inflamación, artritis reumatoide o varios tipos de cáncer. (423,424) En el caso de la diabetes se ha encontrado una relación positiva entre la hemoglobina glicosilada, los niveles de glucosa sérica y la actividad de las enzimas lisosomales en pacientes con diabetes mellitus. (425) Dichos niveles están incluso más elevados en pacientes que manifiestan sintomatología como proteinuria y retinopatía en comparación con pacientes asintomáticos. (426,427)

Con respecto a la gestación hay un aumento de la actividad enzimática. (421) Goren et al. reportaron que los niveles urinarios de HEX en gestantes sanas aumentaban de forma progresiva en el primer y segundo trimestre, alcanzando valores máximos en el tercer trimestre, y cayendo rápidamente a valores normales tras el parto. (428) Dudzik et al. compararon los niveles de HEX séricos en gestantes con diabetes mellitus gestacional, comprobándose un aumento significativo de actividad. (423)

Activador tisular del plasminógeno

El activador tisular del plasminógeno o t-PA es uno de los factores hemostáticos, junto con el fibrinógeno o el factor de von Willebrand, con actividad

específica en el endotelio. Se ha visto que existe una relación entre la resistencia insulínica y la disfunción endotelial, por lo que los niveles circulantes de los factores derivados del endotelio, moléculas de adhesión celular, activador tisular del plasminógeno y factor de von Willebrand parecen mostrar una relación con patologías metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2. (232,429)

En el caso del t-PA, un nivel elevado refleja la presencia de complejos inactivados de t-PA – PAI-1, que se traduce en una perturbación endotelial. (232) Hay, por tanto, una relación entre los niveles elevados de t-pa y el desarrollo de diabetes mellitus, como se evidenció en el estudio MONICA. (430,431)

La evidencia de asociación del antígeno t-PA con la incidencia de diabetes mellitus gestacional está menos clara y no hay trabajos recientes que confirmen dicha asociación. El trabajo de Kim et al. de 2016 es uno de los últimos que ha estudiado el t-PA en relación a diabetes mellitus gestacional sin encontrar evidencia significativa.

Proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1)

La proteína quimiotáctica de monocitos o MCP-1 es una quimiocina producida por parte de los monocitos y macrófagos. (432) Está descrita como uno de los principales actores en los procesos inflamatorios que llevan a la aterosclerosis, con un aumento del riesgo de patología cardiovascular o metabólica. (433,434)

Durante la gestación el MCP-1 está elevado respecto a los niveles basales. (435) No obstante, la elevación en mujeres con diabetes mellitus gestacional no está tan clara al ser la literatura muy limitada. Estudios como Klein et al. o Kuzmicki et al. muestran que los niveles estaban aumentados en comparación (286,435), mientras que otros como Telejko et al. concluyen que estaban disminuidos en comparación con los controles. (436)

I.7.6.9. Otros

Al margen de los marcadores que hemos descrito, existen otras líneas de investigación de factores predictivos de la diabetes mellitus gestacional que implican técnicas y moléculas menos utilizadas en la práctica diaria. Destacamos aquí tres de esas líneas de trabajo, que serían la metabolómica, la proteómica y los micro-ARNs.

Metabolómica

La metabolómica es el estudio de las moléculas de bajo peso molecular o metabolitos presentes en el organismo. Para ello utiliza técnicas de laboratorio específicas como la cromatografía, la espectrometría de masas o la espectroscopia de resonancia magnética nuclear, así como una amplia base de datos de los metabolitos para describir el sistema de redes resultante (437,438) Se encarga de construir de forma sistemática perfiles metabólicos que permitan identificar nuevas rutas metabólicas, lo que permitiría obtener marcadores precoces indicativos de patologías como la resistencia insulínica y la diabetes mellitus. (439)

Actualmente la literatura muestra el uso del perfil metabólico en relación con la gestación en la medición de plasma, suero, orina, secreción mamaria y fluido amniótico, tanto en ayunas o tras una sobrecarga de glucosa. (437) Concretamente, el análisis metabolómico antes y después de una sobrecarga de glucosa ha sido usado para detectar cambios precoces en el metabolismo durante la progresión de resistencia insulínica precoz a diabetes mellitus tipo 2. (440) Aun así, se considera que la metabolómica en el embarazo es un campo poco desarrollado, apareciendo la primera revisión de esta materia en 2009 y basada en datos limitados. (441)

Los biomarcadores más consistentemente asociados con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional son la dimetilarginina asimétrica (ADMA) y los ácidos grasos no esterificados (NEFA). (442-446)

El ADMA es un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa. Está íntimamente relacionado con el aminoácido L-arginina y son un producto metabólico considerado un potencial mediador de disfunción endotelial. (42,442) Se han observado niveles elevados en individuos con enfermedades cardiovasculares, así como en la resistencia insulínica y diabetes mellitus tipo 2. (447-449) Existen diversos estudios que han observado niveles elevados de ADMA en pacientes con diabetes mellitus gestacional (442,444,446,450)

Los NEFA son el principal componente de los triglicéridos, que son usados como fuente de energía en varios tejidos del cuerpo. El proceso de lipólisis del tejido adiposo va a liberarlos en el torrente sanguíneo. (438) Varios estudios han mostrado un aumento de sus niveles en mujeres con diabetes mellitus gestacional en el tercer trimestre de la gestación. (451-453)

Otros marcadores también examinados son algunos tipos de aminoácidos. Los aminoácidos ramificados como valina, leucina e isoleucina se han asociado a

factores de riesgo para la diabetes, incluyendo obesidad y resistencia insulínica (454,455), y sus niveles están elevados en mujeres con diabetes mellitus gestacional comparado con los controles. (141) Otros aminoácidos que se han observado elevados han sido la taurina, hidroxiprolina, ácido glutámico y glutamina en gestantes de tercer trimestre con diabetes mellitus gestacional y tratadas con insulinoterapia (141); los aminoácidos sulfurados como la cistina, metionina o cisteína elevados en comparación con los controles. (141,456)

Proteómica

La proteómica es una tecnología que permite generar perfiles de proteínas reproducibles de una variedad de compartimentos biológicos. Utiliza técnicas tales como la espectrometría de masas. Se ha usado previamente para identificar biomarcadores que están expresados de forma diferente en la circulación de pacientes no gestantes con diabetes mellitus confirmada. (457,458)

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, encontramos diversos estudios sobre marcadores de proteómica. Kim et al. hallaron que la Apo CIII y Apo AII son biomarcadores que se encuentran en la circulación materna en primer trimestre y permiten predecir el desarrollo de esta patología. (459) Davidsson et al. encontraron que las concentraciones de Apo CIII estaban significativamente aumentadas, mientras que las de Apo CI, Apo AI y Apo E estaban notablemente disminuidas en comparación con los controles. (460)

Micro ARNs

Los micro ARNs son segmentos de 19-25 nucleótidos de ARNs no codificantes que regulan la expresión de los ARNs mensajeros complementarios mediante la represión translacional. (461-464) Se ha visto que regulan la transcripción de hasta un 50% de los genes a nivel post-transcripcional. (465) Entre sus ventajas como marcadores están que son estables, reproducibles y consistentes entre individuos de la misma especie. Ello hace que puedan ser un sistema de predicción independiente para diferentes enfermedades, comparado con los biomarcadores derivados de tejidos diana. (464,466) Hasta la fecha se han descubierto más de 2500 miARN que están implicados en varios procesos biológicos, incluyendo la proliferación y diferenciación celular, metástasis y apoptosis. (461,463,467)

Existe evidencia creciente que los micro ARNs están implicados en la patogénesis de la diabetes. Concretamente se ha visto un número de micro ARNs que se expresan de forma diferente en células beta pancreáticas, hígado y tejido adiposo, como miR-146a, miR-21, miR-222 y mi-375. (468); Zampetaki describe como perfil de diabetes mellitus tipo 2 una menor expresión de miR-20b, miR-21, miR-24, miR-15a, miR-126, miR-191, miR-197, miR-223, miR-320 y miR-486 (469) .

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, Zhao et al. cita los micros ARN miR-29a, miR-222 y miR-132 como indicadores de un nivel de glucosa sérica anómalo y predictores de primer trimestre. (466) No obstante, la expresión de estos micro ARN no está del todo aclarada durante el proceso entero de la gestación, por lo que su uso como biomarcadores diagnósticos de diabetes mellitus gestacional es dudoso. (470)

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

II.1. JUSTIFICACIÓN DE ESTUDIO

El cribado de diabetes mellitus gestacional ha supuesto una mejora fundamental para el diagnóstico, control y tratamiento de esta enfermedad. Los diferentes problemas que ha presentado se han tratado de solucionar con diversos métodos, como la introducción de nuevos puntos de cortes, el método de un paso en vez de dos, o el uso de un método de cribado precoz adicional que ofrecía ciertas mejoras en la detección. Aun así, seguimos con la traba fundamental sobre la falta de una ventana de intervención suficiente. Este problema difícilmente se va a poder solucionar en tanto se mantenga el cribado en una etapa tan avanzada de la gestación.

Desde hace años los esfuerzos de los grupos internacionales de investigación sobre diabetes y embarazo se han centrado en la misma idea, la obtención de un sistema de cribado de primer trimestre que sea válido y aplicable en la práctica clínica. Existe unanimidad de que la forma de conseguirlo es mediante la obtención de un modelo multivariante que combine distintos factores sociodemográficos y analíticos con capacidad predictiva suficiente. Son cientos los trabajos publicados que han descubierto nuevos marcadores y desarrollado modelos para la consecución de este objetivo, pero todavía no se ha conseguido lograr. Las razones son varias, pero podríamos destacar algunas deficiencias metodológicas como el uso de muestras reducidas, el análisis de uno o dos marcadores únicamente y la falta de modelos propuestos para la validación.

Nuestro estudio quiere incluirse dentro de esta dinámica de investigación. Basándonos en toda la evidencia publicada, hemos postulado que existen suficientes variables entre los datos sociodemográficos maternos y las analíticas sistemáticas de primer trimestre como para poder obtener un modelo combinatorio con una buena capacidad predictiva de la diabetes mellitus gestacional.

II.2. HIPÓTESIS

Es posible conseguir, con los datos sociodemográficos y analíticos de primer trimestre, un modelo válido de cribado precoz de diabetes gestacional.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Formar un modelo con variables de primer trimestre y evaluar su capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional.

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar la capacidad predictiva de cada variable de forma individual
2. Formar un modelo con variables de primer trimestre y evaluar su capacidad predictiva del test de O'Sullivan en semana 24-28.
3. Formar un modelo con variables de primer trimestre y evaluar su capacidad predictiva de la curva de sobrecarga de glucosa tras O'Sullivan positivo en semana 24.28

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio analítico de casos y controles de tipo retrospectivo. Seleccionaremos una muestra de nuestra población gestante de la cual dispongamos tanto los datos maternos como analíticos de primer trimestre, que actuarán como variables independientes. Se agruparán en la categoría de casos aquellas pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, mientras que el resto de pacientes formarán parte del grupo control. Mediante análisis estadístico se investigará la asociación de las variables independientes a la enfermedad y construiremos un modelo multivariante que las combine.

IV.2. PACIENTES

Están incluidas en este trabajo aquellas gestantes que iniciaron el control obstétrico de primer trimestre en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena durante los años 2015 y 2016. Nuestro hospital cubre el Área de Salud II de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, que atiende a una población de, aproximadamente, 300.000 habitantes.

IV.2.1. Criterios de inclusión

- Los criterios de inclusión para el estudio son los siguientes:
- Mujeres que realicen la analítica y control de primer trimestre en nuestro centro
- Mujeres que cumplan el protocolo de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional
- Gestación única, con fetos fenotípicamente normales

IV.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión de este estudio son los siguientes:

- Mujeres con gestación múltiple
- Mujeres con diabetes diagnosticada en primer trimestre
- Mujeres con diabetes previa
- Mujeres con analítica de primer trimestre incompleta
- Mujeres con historia clínica incompleta
- Mujeres con pérdida fetal antes de la semana 30
- Mujeres con rotura prematura de membranas o parto prematuro antes de la semana 30
- Gestaciones con anomalías cromosómicas y/o malformaciones mayores
- Incumplimiento del protocolo de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional

IV.3. VARIABLES

Las variables que se recogerán para el estudio serán un total de 26.

IV.3.1. Variable de identificación

La primera variable será el número de historia clínica por el que se identifica a cada paciente en nuestro hospital, para así poder llevar un control adecuado en la tabla de datos y garantizar el anonimato.

IV.3.2. Variables de datos maternos

Las variables relativas a los datos maternos serán nueve: edad materna, altura, peso, índice de masa corporal, raza, tabaquismo, reproducción asistida, grupo ABO y grupo RH. Todas ellas se recogen de manera sistemática para la realización del cribado de aneuploidías de primer trimestre.

Edad materna: es una variable discreta que mide el número de años de la paciente en el momento de la realización de la ecografía de primer trimestre.

Altura: es una variable discreta que mide la altura materna, medida en centímetros.

Peso: es una variable discreta que mide el peso materno al inicio de la gestación, medida en kilogramos.

Índice de masa corporal: es una variable discreta que mide el índice de masa corporal al inicio de la gestación, medido en kg/m^2 . Dicha variable se calcula utilizando las dos variables previas.

Raza: es una variable categórica que indica el origen étnico de la mujer. Las categorías incluidas son raza blanca, raza negra, raza asiática, raza marroquí y otra.

Tabaquismo: es una variable dicotómica que indica la presencia o no de hábito tabáquico materno.

Reproducción asistida: es una variable dicotómica que indica el uso o no de técnicas de reproducción asistida para lograr la gestación.

Grupo ABO: Es una variable categórica que indica el tipo de sangre.

Grupo RH: es una variable dicotómica que indica positividad o negatividad al grupo RH.

IV.3.3. Variables de analítica de primer trimestre

Las variables relativas a los biomarcadores son 14: PAPP-A, B-HCG, glucosa, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), tirotropina, hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos, plaquetas y volumen plaquetar medio. Todas ellas se recogen de manera sistemática en la analítica de primer trimestre.

PAPP-A: es una variable continua que mide el nivel de esta proteína en sangre materna expresada en múltiplos de la mediana. Ésta se obtiene a partir del nivel de PAPP-A sérica expresado en UI/L y utilizando los factores de corrección, que incluye peso, raza, hábito tabáquico, reproducción asistida y diabetes previa.

B-HCG: es una variable continua que mide el nivel de esta proteína en sangre materna expresada en múltiplos de la mediana. Ésta se obtiene a partir del nivel de B-HCG sérica expresado en mUI/mL y utilizando los factores de corrección, que incluye peso, raza, hábito tabáquico, reproducción asistida y diabetes previa.

Glucosa: es una variable continua que mide el nivel de glucemia sérica en ayunas expresado en mg/dl.

Creatinina: es una variable continua que mide el nivel de creatinina sérica expresado en mg/dl.

Ácido úrico: es una variable continua que mide el nivel de ácido úrico sérico expresado en mg/dl.

Bilirrubina: es una variable continua que mide el nivel de bilirrubina sérica expresado en mg/dl.

Alanina aminotransferasa: es una variable continua que mide el nivel de alanina aminotransferasa (ALT) sérica expresado en UI/L.

Tirotropina: es una variable continua que mide el nivel de tirotropina sérica expresado en μ UI/L.

Hematíes: es una variable continua que mide el número de hematíes en sangre expresado en $\times 10^{12}/L$.

Hemoglobina: es una variable continua que mide el nivel de hemoglobina en sangre expresado en gr/dl.

Hematocrito: es una variable continua que mide el porcentaje de hematocrito en sangre expresado en %.

Leucocitos: es una variable continua que mide el número de leucocitos en sangre expresado en $\times 10^9/L$.

Plaquetas: es una variable continua que mide el número de plaquetas en sangre expresado en $\times 10^9/L$.

Volumen plaquetar medio: es una variable continua que mide el volumen medio de las plaquetas en sangre expresado en fl.

IV.3.4. Variables del cribado de diabetes gestacional

Las variables relativas al cribado de diabetes gestacional son dos: primer paso y segundo paso.

Primer paso: es una variable discreta que mide la glucemia tras la realización de la prueba de despistaje mediante el test de O'Sullivan en semanas 24-28. El resultado de la glucosa sérica expresada en mg/dl será convertido en una variable dicotómica, siendo considerados negativos los resultados ≤ 139 mg/dl mientras que se considerarán positivos los resultados ≥ 140 mg/dl.

Segundo paso: es una variable discreta formada por cuatro cifras relativas a los valores de la glucemia sérica en la curva de glucemia, expresados en mg/dl. Será convertida en una variable dicotómica, siendo considerados negativos

cuando no se superen los puntos de corte establecidos en los criterios de Carpenter y Coustan (95 mg/dl (5.3 mmol/L) en ayunas, 180 mg/dl (10.0 mmol/L) a la hora, 155 mg/dl (8.6 mmol/L) a las dos horas y 140 mg/dl (7.8 mmol/L) a las tres horas.), mientras que se considerarán positivos cuando superen al menos dos valores del mismo y por tanto se realizará el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. En aquellos casos en que sólo haya un valor alterado, se repetirá la curva de glucemia nuevamente en tres semanas, por lo que todas las pacientes caerán en una de las dos categorías.

IV.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Según el plan de atención integral a la mujer de nuestro hospital, las gestantes inician el control del embarazo en su centro de salud de forma precoz.

En las semanas 8-10 de la gestación se realiza la analítica de primer trimestre junto con serologías y urocultivo.

En las semanas 11.0-13.6 se realiza la visita de primer trimestre a nuestro hospital, en la que recogemos los datos maternos y su historial clínico y realizamos una ecografía para confirmar la edad gestacional, diagnosticar anomalías fetales y medir los marcadores de anomalías cromosómicas. Posteriormente se combinan los datos maternos, ecográficos y bioquímicos para calcular el cribado combinado de aneuploidías. También se realiza el cribado precoz de diabetes mellitus gestacional basado en los factores de riesgo previamente descritos.

Entre las semanas 19.0-22.0 se realizará la ecografía morfológica en la consulta de segundo trimestre, siguiendo la estandarización de las guías clínicas de la ISUOG.

Entre las semanas 24.0-28.0 se realizará el cribado universal de diabetes gestacional. En nuestro hospital utilizamos la prueba de dos pasos recomendada por la SEGO, iniciando el primer paso con el test de 50 g de glucosa. En caso de superar los 140 mg/dl se realiza la curva de glucemia de 100 g con los criterios de Carpenter y Coustan. En caso de superar dos o más valores de los puntos de corte se diagnosticará como diabetes gestacional y se iniciará el control de dicha patología.

Con respecto a la realización del actual cribado precoz mediante factores de riesgo en primer trimestre, hemos excluido todas aquellas pacientes que

dieron un diagnóstico positivo para diabetes mellitus gestacional. Aquellas que el diagnóstico fue negativo, sea con test de O'Sullivan positivo o no, se han incluido en la muestra.

IV.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez recogidos los datos, realizaremos una depuración de los mismos, excluyendo aquellos que no cumplen los criterios y transformando las variables *test de O'Sullivan* y *curva de sobrecarga oral* de variables discretas en variables dicotómicas siguiendo los criterios expuestos anteriormente.

Se realizará la comparación entre los grupos de diabetes gestacional y no diabetes gestacional mediante el test de χ^2 o test de Fisher para las variables categóricas y el test de Mann-Whitney U para las variables continuas. Se realizará un análisis de regresión logística con eliminación hacia atrás para determinar qué variables de entre las seleccionadas tienen una contribución significativa para el diagnóstico de diabetes gestacional. Los riesgos a posteriori de cada uno de los factores se usarán para calcular las tasas de detección de diabetes gestacional.

Utilizaremos para realizar todo el análisis estadístico el software estadístico SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)

IV.6. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía.

Dicho estudio, al ser retrospectivo, no precisó de consentimiento informado por parte de las gestantes, ya que no se llevó a cabo ninguna intervención.

Se garantizó en todo momento la anonimización de los datos, la confidencialidad y la custodia de los mismos por parte del investigador, sustituyendo la identidad de las gestantes con iniciales, manteniéndose a lo largo de este estudio.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

V.1.1. Población

Entre enero de 2015 y diciembre de 2016 acudieron un total de 5638 pacientes para cribado de primer trimestre. Tras aplicar los criterios de exclusión, se excluyeron un total de 1233 pacientes, quedando una población final del primer paso de 4405 pacientes que sí cumplía criterios. Se realizó la prueba de O'Sullivan entre las semanas 24 y 28 de gestación, con un total de 763 resultados positivos y 3642 resultados negativos. De esas 763 pacientes, 688 completaron la curva de sobrecarga oral de glucosa, con 535 resultados negativos y 153 resultados positivos. Un total de 75 pacientes no finalizaron el protocolo de estudio con la curva de sobrecarga de glucosa.

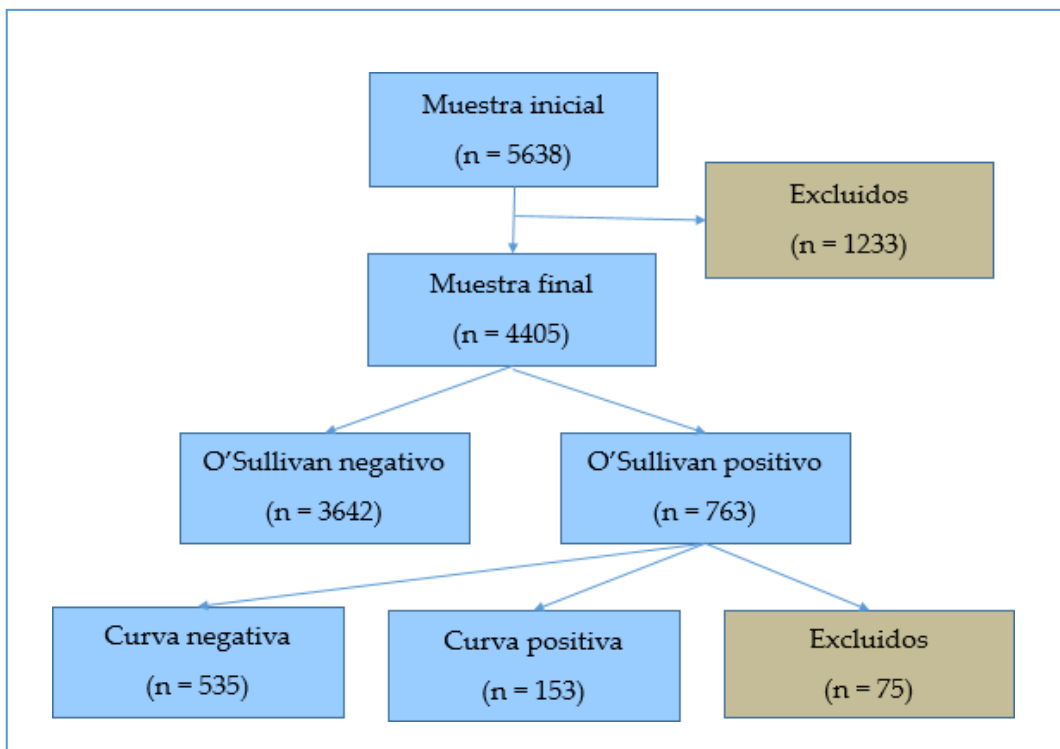


Figura 1. Población de estudio para el análisis del cribado de segundo trimestre de diabetes mellitus gestacional

Tabla 2. Criterios de exclusión de las pacientes no incluidas en el estudio

PACIENTES EXCLUIDAS	
Motivo	n
1. Cribado cancelado	525
2. No datos	120
3. Gemelar	116
4. Diabetes previa	41
5. Trisomías	27
6. Aborto tardío	52
7. Otros	47
8. Control otro centro	6
9. No realización O'Sullivan	169
10. Gran prematuro	4
11. Diabetes gestacional 1T	56
12. SOG directamente	70
13. No finalización SOG	75

V.12. Variables de datos maternos

Edad: La mediana estimada fue de 32 años, con un rango comprendido entre los 14 y los 49 años.

Tabla 3. Distribución de la edad materna en la población de estudio

EDAD MATERNA	
GRUPO DE EDAD	NÚMERO (PORCENTAJE)
Menos de 25 años	605 (13.73%)
25 – 29 años	994 (22.56%)
30 – 34 años	1486 (33.73%)
35 – 39 años	1074 (24.38%)
Más de 40 años	246 (5.58%)

Altura: La mediana estimada fue de 163 cms, con un rango comprendido entre 121 y 190 cms.

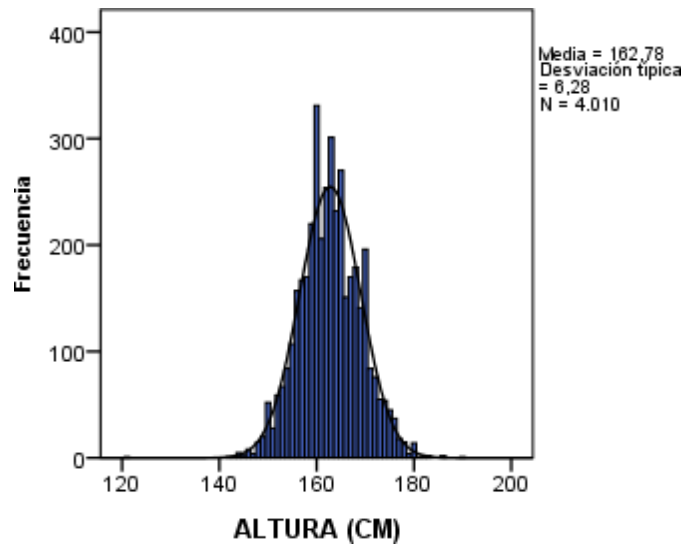


Figura 2. Distribución de la altura en la población de estudio

Peso: La mediana estimada fue de 64,6 kg, con un rango comprendido entre 37,3 y 149,6 kilos.

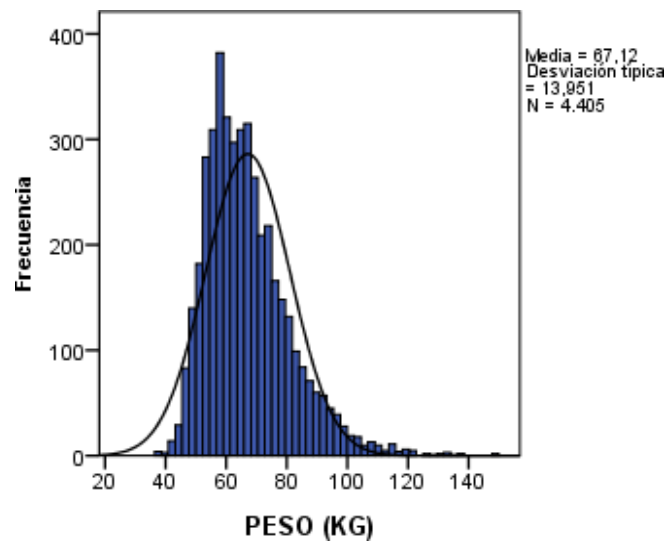


Figura 3. Distribución del peso en la población de estudio

Índice de masa corporal: La mediana estimada fue de 24.31 kg/m², con un rango comprendido entre 15,1 y 53,0 kg/m².

Tabla 4. Distribución del IMC en la población de estudio

ÍNDICE DE MASA CORPORAL	
GRUPO DE EDAD	NÚMERO (PORCENTAJE)
Bajo peso (<18.5)	124 (3,13%)
Normopeso (18.5 – 24.9)	2096 (52,99%)
Sobrepeso (25.0 – 29.9)	1127 (28,49%)
Obesidad I (30.0 – 34.9)	461 (11,65%)
Obesidad II (35.0 – 39.9)	147 (3,71%)
Obesidad III (40.0 – 49.9)	55 (1,39%)

Raza: El 83.1% de las pacientes pertenecían a la raza caucásica, mientras que el segundo grupo en frecuencia fue la raza árabe con el 13.2% de la población. Le siguen, en frecuencia decreciente, la raza latina con el 2.5%; la raza negra con el 0.7%; y la raza asiática con el 0.4% del total.

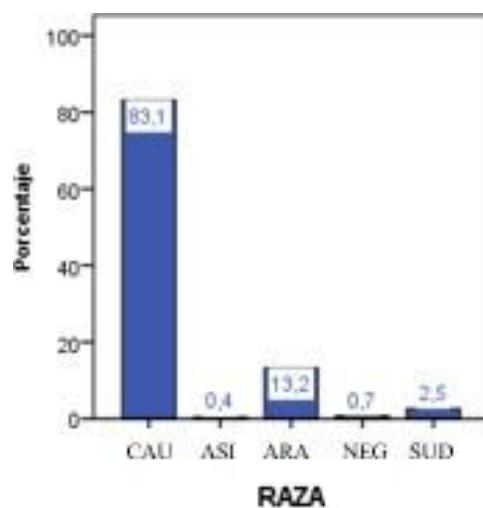


Figura 4. Distribución de la raza en la población de estudio

Tabaquismo: El 19% de las pacientes reconocían tener un hábito tabáquico, frente al 81% que se definían como no consumidoras.

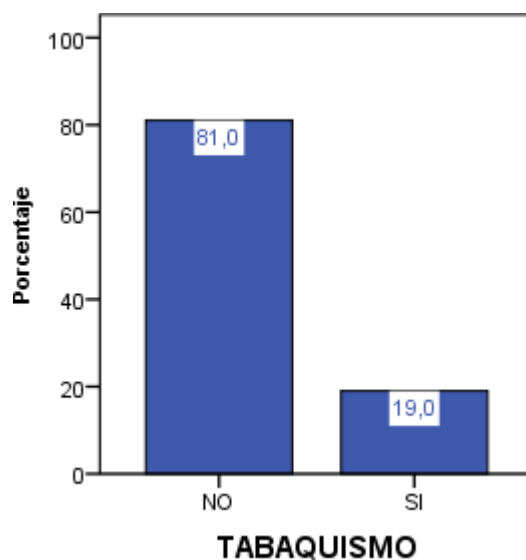


Figura 5. Distribución del hábito tabáquico en la población de estudio

Reproducción asistida: El 97.6% de las gestaciones se lograron de manera espontánea, con solo 105 casos de reproducción asistida que suponían el 2.4% del total.

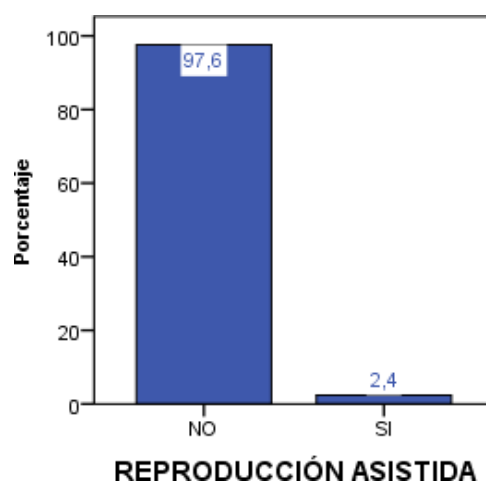


Figura 6. Distribución del tipo de reproducción en la población de estudio

Grupo ABO: es una variable categórica que indica el grupo ABO sanguíneo. Las categorías incluidas son grupo A, grupo B, grupo AB y grupo 0.

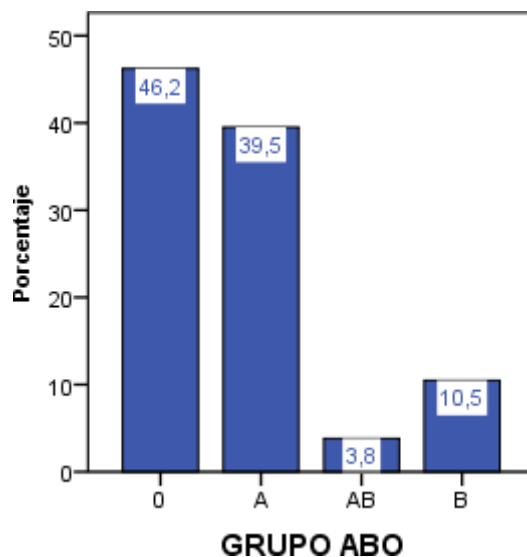


Figura 7. Distribución del grupo ABO en la población de estudio

Grupo RH: El grupo RH fue positivo en el 85,1% de las pacientes, frente al 14,9% que fue negativo.

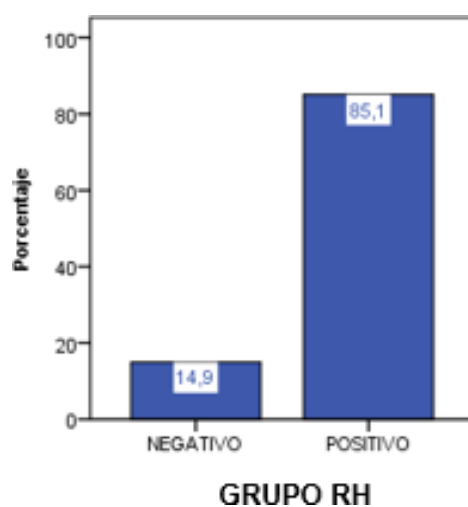


Figura 8. Distribución del grupo RH en la población de estudio

Tabla 5. Distribución de las variables maternas en la población de estudio

	Media	Mediana	Moda	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
ALTURA (cm)	162,78	163,00	160	6,280	121	190
PESO (kg)	67,123	64,600	60,0	13,9513	37,7	149,6
IMC (kg/m ²)	25,36302	24,31412	22,266	5,032271	15,102	53,068
EDAD (años)	31,53	32,00	33	5,696	14	49

V.1.3. Variables analíticas

PAPP-A: La mediana estimada fue de 1.12 MoMs, con un rango comprendido entre los 0.12 y los 11.39 MoMs.

B-HCG: La mediana estimada fue de 1.10 MoMs, con un rango comprendido entre los 0.15 y los 6.96 MoMs.

Glucosa: La mediana estimada fue de 78 mg/dl, con un rango comprendido entre los 53 y 145 mg/dl

Creatinina: La mediana estimada fue de 0.5 mg/dl, con un rango comprendido entre los 0.17 y 0.93 mg/dl

Ácido úrico: La mediana estimada fue de 3.0 mg/dl, con un rango comprendido entre los 0.5 y 6.4 mg/dl

Bilirrubina: La mediana estimada fue de 0.5 mg/dl, con un rango comprendido entre los 0.1 y los 2.4 mg/dl.

Alanina aminotransferasa: La mediana estimada fue de 14 UI/L, con un rango comprendido entre los 5 y 483 UI/L.

Tirotropina: La mediana estimada fue de 1.73 μ UI/L, con un rango comprendido entre 0.01 y 100 μ UI/L.

Hematíes: La mediana estimada fue de 4.4×10^{12} /L, con un rango comprendido entre los 3.2 y 6.2×10^{12} /L.

Hemoglobina: La mediana estimada fue de 12.9 gr/dl, con un rango comprendido entre los 7.4 y 16.2 gr/dl.

Hematocrito: La mediana estimada fue de 37.8 %, con un rango comprendido entre los 25.1 y los 47.4 %.

Leucocitos: La mediana estimada fue de 8.18×10^9 /L, con un rango comprendido entre los 2.87 y los 20.46×10^9 /L.

Plaquetas: La mediana estimada fue de $255 \times 10^9/L$, con un rango comprendido entre los 60 y los $557 \times 10^9/L$.

Volumen plaquetar medio: La mediana estimada fue de 10.5 fl, con un rango comprendido entre los 7.0 y los 14.9 fl.

El resumen de las variables analíticas es el siguiente:

Tabla 6. Distribución de las variables analíticas en la población de estudio

	Media	Mediana	Moda	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
PAPPA (MoM)	1,4051	1,1200	,86	1,00626	,12	11,39
BETA (MoM)	1,2688	1,1000	,80	,70204	,15	6,96
GLUCOSA (gr/dl)	78,28	78,00	76	7,308	53	145
CREATININA (gr/dl)	,5022	,5000	,49	,08384	,17	,93
ÁCIDO ÚRICO (gr/dl)	3,033	3,000	2,9	,6835	,5	6,4
BILIRRUBINA (gr/dl)	,493	,500	,4	,2279	,1	2,4
ALT (UI/dl)	16,79	14,00	12	12,793	5	483
TSH (UI/dl)	2,1297	1,7300	1,47	2,57460	,01	100,00
HEMATÍES	4,432	4,400	4,5	,3355	3,2	6,2
HEMOGLOBINA	12,910	12,900	12,8	,9199	7,4	16,2
HEMATOCRITO	37,821	37,800	37,6 ^a	2,4993	25,1	47,4
LEUCOCITOS	8,3975	8,1800	8,00	2,03847	2,87	20,46
PLAQUETAS	258,98	255,00	255	57,343	60	557
VOLUMEN PLAQUETAR MEDIO (Fl)	10,529	10,500	10,6	1,3133	7,0	14,9

V.14. Variables cribado diabetes

El primer paso se realizó a toda la muestra de 4405 pacientes mediante la prueba de O'Sullivan entre la semana 24 y 28 de gestación, con un total de 763 resultados positivos y 3642 resultados negativos. Por tanto, dieron positivo el 17.3% de las pacientes frente al 82.7% que dio negativo.

El segundo paso fue indicado en las 763 pacientes que dieron positivo al primer paso, pero solo se completó en 688 pacientes. El resultado fue de 153 resultados positivos y diagnóstico de diabetes gestacional, que representaron el 22.23% de las pacientes.

La incidencia total de diabetes mellitus gestacional fue del 3.47%

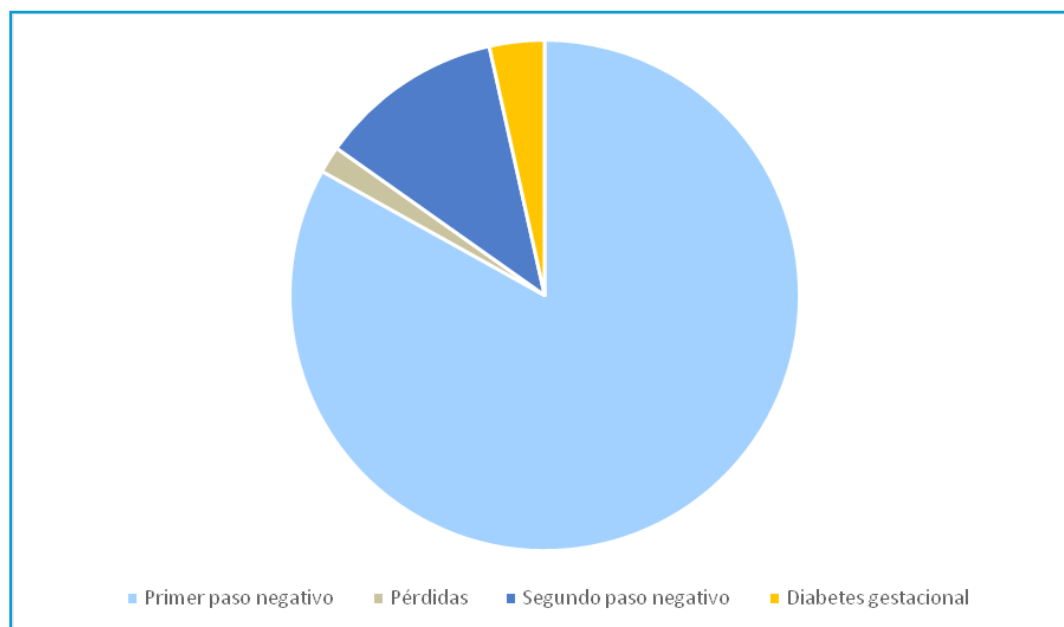


Figura 9. Incidencia de diabetes mellitus gestacional en la población de estudio

V.2. PREDICCIÓN DEL TEST DE O'SULLIVAN

V.2.1. Asociación entre variables independientes y test de O'Sullivan

V.2.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y test de O'Sullivan

Contamos con nueve variables de datos maternos, cuatro de tipo cuantitativo y cinco de tipo cualitativo. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Todas las variables cuantitativas mostraron una asociación significativa con el test de O'Sullivan. Las variables raza, reproducción asistida y grupo ABO mostraron una asociación significativa con el test de O'Sullivan. Las variables tabaquismo y grupo RH no mostraron una asociación significativa con el test de O'Sullivan.

Tabla 7. Pruebas de contraste de variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
ALTURA	162,92 (3325)	162,07 (675)	,001
PESO	66,38 (3604)	70,64 (745)	,000
IMC	25,03 (3302)	26,97(660)	,000
EDAD	31,22 (3512)	32,92 (762)	,000
RAZA (Blanca)	84,32 (3642)	77,32(763)	,000
TABAQUISMO	80,97 (2949)	81,25 (620)	,855
REPRODUCCIÓN	97,85 (3564)	96,46 (736)	,021
GRUPO AB0 (A)	39,23 (3642)	40,76 (763)	,015
GRUPO RH (+)	86,07 (3642)	87,18 (763)	,383

V.2.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y test de O'Sullivan

Contamos con 14 variables de la analítica de primer trimestre. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas.

Tabla 8. Pruebas de contraste de variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
PAPP-A	1,41 (3465)	1,36 (697)	,162
B-HCG	1,27 (3576)	1,22 (711)	,148
GLUCOSA	77,76 (3524)	80,75 (716)	,000
CREATININA	0,50 (3578)	0,48 (677)	,000
ÁCIDO ÚRICO	3,01 (3359)	3,13 (734)	,000
BILIRRUBINA	0,49 (3624)	0,48 (713)	,031
ALT	16,55 (3645)	17,92 (598)	,000
TSH	2,08 (3511)	2,32 (716)	,093
HEMATÍES	4,42 (3637)	4,45 (731)	,012
HEMOGLOBINA	12,90 (3637)	12,93 (731)	,532
HEMATOCRITO	37,79 (3637)	37,93 (731)	,290
LEUCOCITOS	8,33 (3637)	8,67 (731)	,000
PLAQUETAS	257,85 (3637)	264,29 (731)	,001
VPM	10,53 (3264)	10,49 (576)	,417

Las variables glucosa, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, ALT, hemáties, leucocitos y plaquetas mostraron una asociación significativa con el test de O'Sullivan. Las variables PAPP-A, BHCG, TSH, hemoglobina, hematocrito y VPM no mostraron asociación significativa.

V.2.2. Modelos de regresión individuales

V.2.2.1. Variables de datos maternos

Las variables altura, peso, IMC, edad y reproducción mostraron una capacidad predictiva estadísticamente significativa.

Tabla 9. Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
ALTURA	,003	,980	,967	,993
PESO	,000	1,022	1,016	1,028
IMC	,000	1,076	1,058	1,094
EDAD	,000	1,057	1,042	1,073
REPRODUCCIÓN	,023	,597	,382	,931

Con respecto a la raza, se optó por transformar la variable categórica en una variable dicotómica para cada una de las distintas razas. Cuatro de ellas no fueron significativas, mientras que la raza árabe sí mostraba una capacidad predictiva significativa.

Tabla 10. Modelos de regresión univariante de la variable raza para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
RAZA ÁRABE	,000	,557	,454	,684

Con respecto al grupo ABO, se optó por transformar la variable categórica en una variable dicotómica para cada una de los distintos grupos sanguíneos. Tres de ellas no fueron significativas, mientras que el grupo B sí mostraba una capacidad predictiva significativa.

Tabla 11. Modelos de regresión univariante de la variable grupo ABO para la predicción del test de O'Sullivan

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
GRUPO B	,009	,729	,576	,924

V.2.2.2 Variables de datos analíticos

Todas las variables analíticas resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 12. Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
GLUCOSA	,000	1,066	1,053	1,079
CREATININA	,000	,100	,037	,272
ÁCIDO ÚRICO	,000	1,327	1,175	1,499
BILIRRUBINA	,112	,698	,448	1,087
ALT	,000	1,018	1,008	1,028
HEMATÍES	,014	1,363	1,065	1,744
LEUCOCITOS	,000	1,081	1,038	1,126
PLAQUETAS	,005	1,002	1,001	1,003

V.2.2.3 Análisis de curvas ROC

El área bajo la curva es la forma que nos permite evaluar la capacidad discriminativa de un test diagnóstico a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Indicamos también el mejor punto de corte obtenido, así como su sensibilidad y especificidad.

Tabla 13. Áreas bajo la curva de las diferentes variables para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

ANÁLISIS DE CURVAS ROC				
Variable	Área bajo la curva (AUC)	Mejor punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
EDAD	,585	32 años	60,5	52,33
ALTURA	,539	165,5 cms	44,7	61,9
PESO	,583	67,35 kgs	51,8	61,2
IMC	,607	25,51 kg/m ²	54,8	62,7
GLUCOSA	,615	77,5 mg/dl	66,1	51,3
CREATININA	,553	0,505 mg/dl	60,6	48,4
ÁCIDO ÚRICO	,557	2,95 mg/dl	59,1	49,6
BILIRRUBINA	,525	0,55 mg/dl	75,8	28,5
ALT	,542	14,5 UI/dl	54,5	45,8
HEMATÍES	,529	4,15 x 10 ¹² /L	84,8	19,8
LEUCOCITOS	,546	8,24 x 10 ¹² /L	55,7	53,7
PLAQUETAS	,537	275.500	42,4	66,1

V.2.3. Modelos de regresión multivariante

V.2.3.1. Modelo de variables maternas

El modelo de variables maternas está formado por cinco variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: reproducción, altura, índice de masa corporal, edad materna y grupo sanguíneo tipo 0. Las Odds ratios de cada variable se indican en la tabla.

Tabla 14. Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELOS DE VARIABLES MATERNAS			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
REPRODUCCION	,030	,592	,369
ALTURA	,002	,978	,964
IMC	,000	1,074	1,055
EDAD	,000	1,056	1,039
GRUPO 0	,007	,789	,664

El área bajo la curva obtenida ha sido de 0.644 (0.621 – 0.667). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de O'Sullivan nos da una sensibilidad y especificidad de 49,2% y 73,3%, respectivamente.

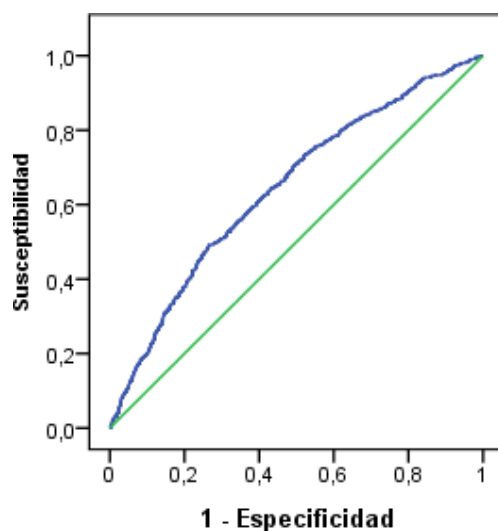


Figura 10. Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción del test de O'Sullivan

V.2.3.2. Modelo de variables analíticas

El modelo de variables analíticas está formado por cinco variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: glucosa, creatinina, leucocitos, ácido úrico y ALT. Las Odds ratios de cada variable se indican en la tabla.

Tabla 15. Modelo de regresión multivariante de las variables analíticas para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELO DE VARIABLES ANALÍTICAS			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
GLUCOSA	1,073	1,059	1,088
CREATININA	,036	,011	,115
ÁCIDO ÚRICO	1,325	1,152	1,524
ALT	1,012	1,001	1,024
LEUCOCITOS	1,115	1,064	1,168

El área bajo la curva obtenida ha sido de 0.661 (0.638 – 0.683). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de O’Sullivan nos da una sensibilidad y especificidad de 62.1% y 62,6%, respectivamente.

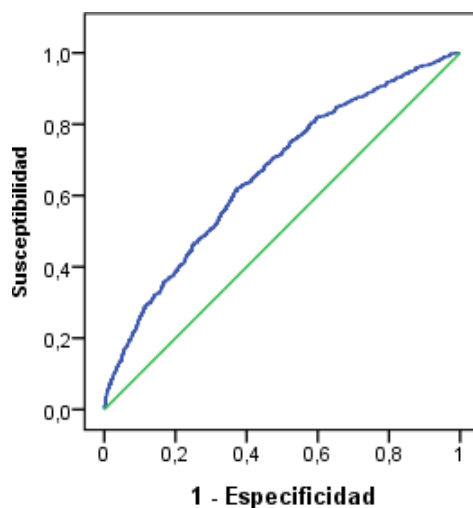


Figura 11. Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción del test de O’Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos.

V.2.3.3. Modelo completo

El modelo final está formado por diez variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: glucosa, IMC, edad, creatinina, leucocitos, raza árabe, ácido úrico, altura, reproducción asistida y grupo sanguíneo B.

Tabla 16. Modelo de regresión multivariante completo para la predicción del test de O’Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos

MODELO COMPLETO			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
ALTURA	,976	,960	,993
IMC	1,032	1,008	1,056
EDAD	1,058	1,038	1,078
GLUCOSA	1,064	1,048	1,081
CREATININA	,043	,012	,157
ÁCIDO ÚRICO	1,278	1,086	1,504
LEUCOCITOS	1,117	1,060	1,176
REPRODUCCION	2,001	1,159	3,455
GRUPO B	1,602	1,210	2,121
RAZA ÁRABE	1,451	1,073	1,960

El área bajo la curva sería de 0.693 (0.669 – 0.716) El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de O'Sullivan nos da una sensibilidad y especificidad de 60.4% y 69,9%, respectivamente.

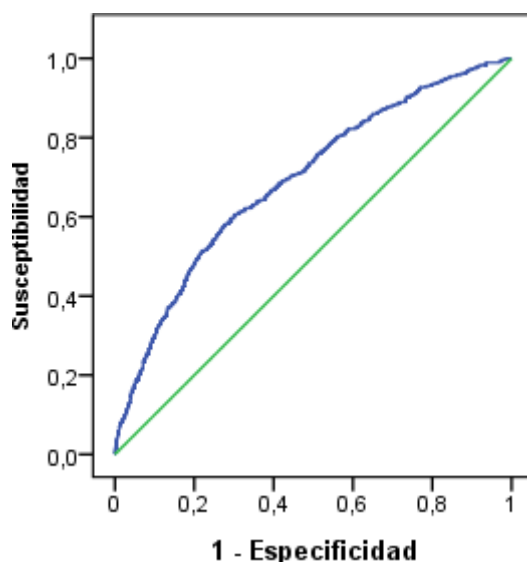


Figura 12. Curva ROC del modelo completo para la predicción del test de O'Sullivan en muestra de 3642 controles y 763 casos.

V.3. PREDICCIÓN DEL TEST DE SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

V.3.1. Asociación entre variables independientes y sobrecarga oral de glucosa

V.3.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y test de sobrecarga oral de glucosa

Contamos con nueve variables de datos maternos, cuatro de tipo cuantitativo y cinco de tipo cualitativo. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Las variables altura, edad materna y raza mostraron una asociación significativa con la sobrecarga oral de glucosa. Las variables peso, índice de masa corporal, tabaquismo, reproducción asistida, grupo AB0 y grupo RH no mostraron una asociación significativa con la sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 17. Pruebas de contraste de variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
ALTURA	162,49 (473)	160,70 (140)	,017
PESO	70,65 (535)	71,08 (153)	,418
IMC	26,86 (473)	27,34 (140)	,188
EDAD	32,79 (535)	34,05 (153)	,047
RAZA (Blanca)	78,31 (535)	72,54 (153)	,000
TABAQUISMO	80,37 (535)	86,92 (153)	,035
REPRODUCCIÓN	97,19 (535)	95,42 (153)	,272
GRUPO AB0 (A)	41,12 (535)	42,48 (153)	,707
GRUPO RH (+)	87,82 (535)	76,92 (153)	,274

V.3.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y test de sobrecarga oral de glucosa

Contamos con 16 variables de la analítica de primer trimestre. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Las variables glucosa, ácido úrico, hematíes, hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas mostraron una asociación significativa con la sobrecarga oral de glucosa. Las variables PAPP-A, BHCG, creatinina, bilirrubina, ALT, TSH y volumen plaquetar medio no mostraron asociación significativa con la sobrecarga oral de glucosa.

Tabla 18. Pruebas de contraste de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
PAPP-A	1,40 (535)	1,29 (153)	,155
B-HCG	1,22 (535)	1,19 (153)	,798
GLUCOSA	80,09 (511)	82,51 (149)	,004
CREATININA	0,49 (526)	0,48 (152)	,197
ÁCIDO ÚRICO	3,10 (512)	3,29 (147)	,010
BILIRRUBINA	0,49 (522)	0,45 (151)	,102
ALT	17,76 (521)	17,98 (152)	,083
TSH	2,21 (522)	2,74 (149)	,895
HEMATÍES	4,43 (523)	4,51 (152)	,011
HEMOGLOBINA	12,89 (523)	13,06 (152)	,021
HEMATOCRITO	37,79 (523)	38,45 (152)	,001
LEUCOCITOS	8,51 (523)	9,29 (152)	,000
PLAQUETAS	260,62 (523)	277,92 (152)	,001
VPM	19,49 (517)	10,54 (151)	,777

V.3.2. Modelos de regresión individuales

V.3.2.1. Variables de datos maternos

Las variables altura y edad mostraron una capacidad predictiva estadísticamente significativa. La variable reproducción no mostró una capacidad predictiva estadísticamente significativa.

Tabla 19. Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
ALTURA	,024	,964	,951	,977
EDAD	,015	1,046	1,031	1,061
REPRODUCCIÓN	,277	1,662	,976	2,348

Con respecto a la raza, se optó por transformar la variable categórica en una variable dicotómica para cada una de las distintas razas. Cuatro de ellas no fueron significativas, mientras que la raza asiática sí mostraba una capacidad predictiva significativa.

Tabla 20. Modelos de regresión univariante de la variable raza para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
RAZA ASIÁTICA	,025	33,0	1,557	34,97

V.3.2.2. Variables de datos analíticos

Todas las variables analíticas resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 21. Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
GLUCOSA	,002	1,042	1,050	1,054
ÁCIDO ÚRICO	,015	1,424	1,186	1,664
HEMATÍES	,006	2,262	1.932	2.392
HEMOGLOBINA	,025	1,276	1.095	1.438
HEMATOCRITO	,003	1,125	1.034	1.215
LEUCOCITOS	,000	1,197	1,116	1,278
PLAQUETAS	,000	1,006	1,002	1,010

V.3.2.3. Análisis de curvas ROC

El área bajo la curva es la forma que nos permite evaluar la capacidad discriminativa de un test diagnóstico a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Indicamos también el mejor punto de corte obtenido, así como su sensibilidad y especificidad.

Tabla 22. Áreas bajo la curva de las diferentes variables para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

ANÁLISIS DE CURVAS ROC				
Variable	Área bajo la curva (AUC)	Mejor punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
EDAD	,553	38 años	25,0	87,3
ALTURA	,567	160,5 cms	52,2	60,0
GLUCOSA	,578	81,5 mg/dl	49,7	63,9
ÁCIDO ÚRICO	,570	2,95 mg/dl	68,8	42,7
HEMATÍES	,567	4,15 x 10e12/L	92,1	82,9
HEMOGLOBINA	,561	13,25 mg/dl	47,7	64,7
HEMATOCRITO	,585	38,5 %	52,6	63,7
LEUCOCITOS	,546	8,94 x 10e12/L	55,1	64,7
PLAQUETAS	,591	262.500	62,5	53,2

V.3.3. Modelos de regresión multivariante

V.3.3.1. Modelo de variables maternas

El modelo de variables analíticas está formado por dos variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: altura y edad.

Tabla 23. Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELO DE VARIABLES MATERNAS			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
ALTURA	,959	,928	,991
EDAD	1,044	1,004	1,087

El área bajo la curva es de 0.584 (0.529 – 0.638) El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de sobrecarga oral nos da una sensibilidad y especificidad de 50,4% y 65,0%, respectivamente.

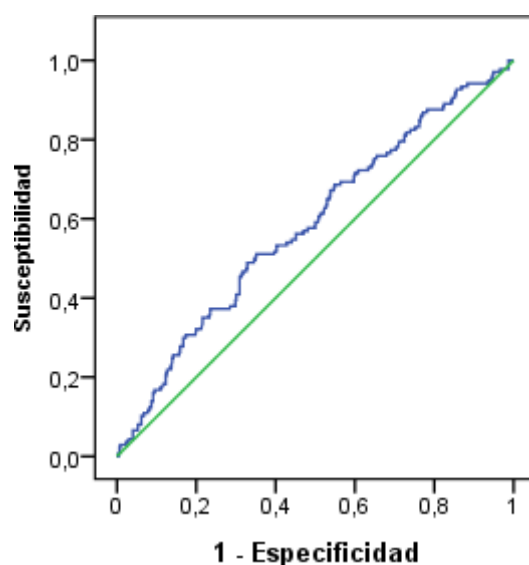


Figura 13. Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

V.3.3.2. Modelo de variables analíticas

El modelo completo estaría formado por cuatro variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: plaquetas, hematocrito, creatinina y glucosa.

Tabla 24. Modelo de regresión multivariante de las variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELO DE VARIABLES ANALÍTICAS			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
GLUCOSA	1,032	1,001	1,064
CREATININA	,021	,001	,348
HEMATOCRITO	1,150	1,045	1,266
PLAQUETAS	1,006	1,002	1,009

El área bajo la curva es de 0.649 (0.598 – 0.700) El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de sobrecarga oral nos da una sensibilidad y especificidad de 72.7% y 59.9%, respectivamente.

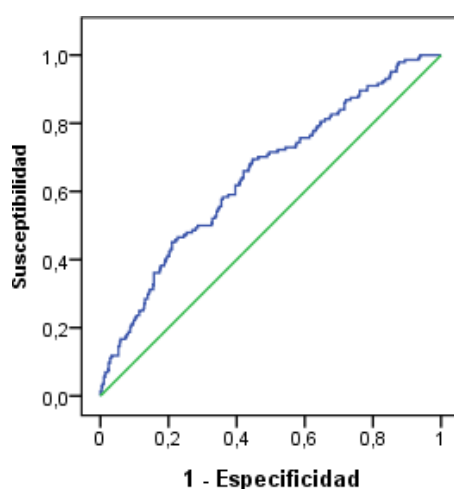


Figura 14. Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

V.3.3.3. Modelo completo

El modelo completo estaría formado por cinco variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: leucocitos, altura, glucosa, tabaquismo y hematocrito.

Tabla 25. Modelo de regresión multivariante completo para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

MODELO COMPLETO			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
ALTURA	,950	,913	,988
GLUCOSA	1,043	1,009	1,079
HEMATOCRITO	1,112	1,002	1,234
LEUCOCITOS	1,216	1,072	1,380
TABAQUISMO	,445	,227	,872

El área bajo la curva es de 0.693 (0.642 – 0.744) El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir el test de sobrecarga oral nos da una sensibilidad y especificidad de 72.7% y 59,9%, respectivamente.

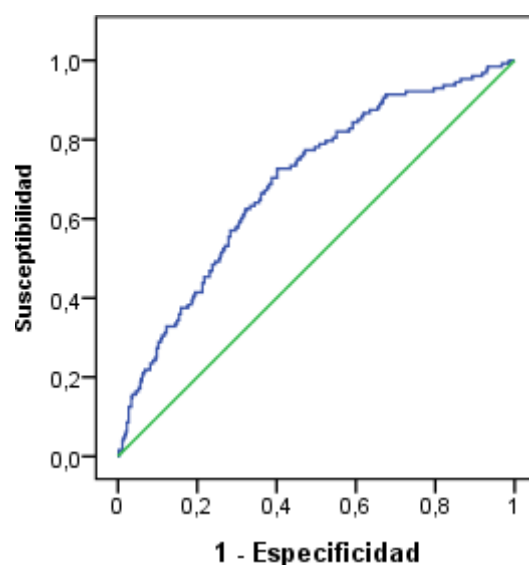


Figura 15. Curva ROC del modelo completo para la predicción del test de sobrecarga oral de glucosa con 535 controles y 153 casos

V.4. PREDICCIÓN DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

V.4.1. Asociación entre variables independientes y diabetes mellitus gestacional

V.4.1.1. Asociación entre variables de datos maternos y diabetes mellitus gestacional

Contamos con nueve variables de datos maternos, cuatro de tipo cuantitativo y cinco de tipo cualitativo. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Todas las variables cuantitativas mostraron una asociación significativa con el test de O'Sullivan. La variable raza no mostraron una asociación significativa con la diabetes mellitus gestacional. Las variables tabaquismo, reproducción asistida, grupo AB0 y grupo RH no mostraron una asociación significativa con la diabetes mellitus gestacional.

Tabla 26. Pruebas de contraste de variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
ALTURA	162,92 (3325)	160,70 (140)	,001
PESO	66,38 (3604)	71,08 (153)	,000
IMC	25,03 (3302)	27,34 (140)	,000
EDAD	31,22 (3512)	34,05 (153)	,000
RAZA (Blanca)	84,32 (3642)	72,54 (153)	,000
TABAQUISMO	80,97 (2949)	86,92 (153)	,061
REPRODUCCIÓN	97,85 (3564)	95,42 (153)	,057
GRUPO AB0 (A)	39,23 (3642)	42,48 (153)	,707
GRUPO RH (+)	86,07 (3642)	76,92 (153)	,610

V.4.1.2. Asociación entre variables de datos analíticos y diabetes mellitus gestacional

Contamos con 16 variables de la analítica de primer trimestre. Como ninguna sigue una distribución normal, empleamos la prueba de Mann-Whitney para variables cuantitativas y el Test de Chi-Cuadrado para variables cualitativas.

Tabla 27. Pruebas de contraste de variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

ESTADÍSTICOS DE CONTRASTE			
	Media controles (número pacientes)	Media casos (número pacientes)	Valor de p
PAPP-A	1,41 (3465)	1,29 (153)	,081
B-HCG	1,27 (3576)	1,19 (153)	,345
GLUCOSA	77,76 (3524)	82,51 (149)	,000
CREATININA	0,50 (3578)	0,48 (152)	,002
ÁCIDO ÚRICO	3,01 (3359)	3,29 (147)	,000
BILIRRUBINA	0,49 (3624)	0,45 (151)	,016
ALT	16,55 (3645)	17,98 (152)	,004
TSH	2,08 (3511)	2,74 (149)	,565
HEMATÍES	4,42 (3637)	4,51 (152)	,001
HEMOGLOBINA	12,90 (3637)	13,06 (152)	,020
HEMATOCRITO	37,79 (3637)	38,45 (152)	,001
LEUCOCITOS	8,33 (3637)	9,29 (152)	,000
PLAQUETAS	257,85 (3637)	277,92 (152)	,000
VPM	10,53 (3264)	10,54 (151)	,955

Las variables glucosa, creatinina, ácido úrico, bilirrubina, ALT, hemáties, hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas mostraron una asociación significativa con la diabetes mellitus gestacional. Las variables PAPP-A, BHCG, TSH y volumen plaquetar medio no mostraron una relación significativa con la diabetes mellitus gestacional.

V.4.2. Modelos de regresión individuales

V.4.2.1. Variables de datos maternos

Las variables altura, peso, IMC, edad y reproducción mostraron una capacidad predictiva estadísticamente significativa.

Tabla 28. Modelos de regresión univariante de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
ALTURA	,001	,956	,935	,977
PESO	,000	1,023	1,006	1,040
IMC	,000	1,084	1,064	1,104
EDAD	,000	1,090	1,058	1,122
REPRODUCCIÓN	,001	,956	,935	,977

Con respecto a la raza, se optó por transformar la variable categórica en una variable dicotómica para cada una de las distintas razas. Tres de ellas no fueron significativas, mientras que la raza árabe y la raza asiática sí mostraban una capacidad predictiva significativa.

Tabla 29. Modelos de regresión univariante de la variable raza para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
RAZA ÁRABE	,047	7,567	7,113	8.021
RAZA ASIÁTICA	,008	3,151	2,388	3.914

V.4.2.2. Variables de datos analíticos

Todas las variables analíticas resultaron estadísticamente significativas.

Tabla 30. Modelos de regresión univariante de las variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELOS DE REGRESIÓN INDIVIDUALES				
Variable	Valor de p	Odds Ratio	Intervalo confianza del 95%	
			Inferior	Superior
GLUCOSA	,000	1,094	1,048	1,14
CREATININA	,001	,029	,020	,38
ÁCIDO ÚRICO	,000	1,701	1,147	2.255
BILIRRUBINA	,021	,315	,102	0,417
ALT	,017	1,023	1,003	1,043
HEMATÍES	,001	2,354	1,064	3,644
HEMOGLOBINA	,023	1,248	1,043	1,767
HEMATOCRITO	,001	1,118	1,036	1,200
LEUCOCITOS	,000	1,221	1,038	1,404
PLAQUETAS	,000	1,007	1,002	1,012

V.4.2.3. Análisis de curvas ROC

El área bajo la curva es la forma que nos permite evaluar la capacidad discriminativa de un test diagnóstico a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Indicamos también el mejor punto de corte obtenido, así como su sensibilidad y especificidad.

Tabla 31. Áreas bajo la curva de las diferentes variables para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

ANÁLISIS DE CURVAS ROC				
Variable	Área bajo la curva (AUC)	Mejor punto de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
EDAD	,620	32 años	65,1	53,4
ALTURA	,587	159,5 cms	44,2	71,4
PESO	,592	70,85 kgs	47,0	68,9
IMC	,626	24,53 kg/m ²	69,3	53,2
GLUCOSA	,659	80,5 mg/dl	55,9	67,3
CREATININA	,573	0,505 mg/dl	65,6	47,5
ÁCIDO ÚRICO	,610	2,95 mg/dl	68,8	49,4
BILIRRUBINA	,557	0,35 mg/dl	35,1	74,3
ALT	,570	14,5 UI/dl	62,3	52,6
HEMATÍES	,578	4,15 x 10e12/L	92,1	19,5
HEMOGLOBINA	,555	13,25 mg/dl	47,7	64,7
HEMATOCRITO	,581	38,55%	52,6	62,0
LEUCOCITOS	,625	8,26 x 10e12/L	70,1	53,2
PLAQUETAS	,607	262.500	62,5	56,7

V.4.3. Modelos de regresión multivariante

V.4.3.1. Modelo de variables maternas

El modelo completo estaría formado por cuatro variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: IMC, edad, altura y grupo sanguíneo 0.

Tabla 32. Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELO COMPLETO			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
IMC	,951	,923	,979
EDAD	1,077	1,040	1,115
ALTURA	1,089	1,052	1,126
GRUPO 0	,671	,469	,959

El área bajo la curva sería de 0.698 (0.656 – 0.740). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir la diabetes mellitus gestacional nos da una sensibilidad y especificidad de 75.4% y 54,7.3%, respectivamente.

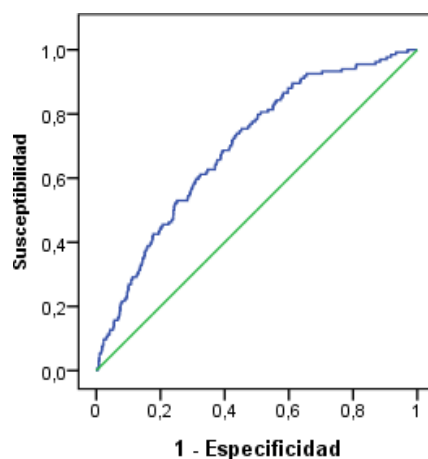


Figura 16. Curva ROC del modelo de variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

V.4.3.2. Modelo de variables analíticas

El modelo de variables analíticas estaría formado por seis variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: glucosa, leucocitos, creatinina, ácido úrico, plaquetas y hematocrito

Tabla 33. Modelo de regresión multivariante de las variables maternas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELO COMPLETO			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
GLUCOSA	1,092	1,063	1,122
CREATININA	,002	,000	,021
ÁCIDO ÚRICO	1,562	1,185	2,058
HEMATOCRITO	1,113	1,024	1,209
LEUCOCITOS	1,165	1,052	1,290
PLAQUETAS	1,005	1,001	1,008

El área bajo la curva sería de 0.802 (0.761 – 0.843). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir la diabetes mellitus gestacional nos da una sensibilidad y especificidad de 56,8% y 81,8%, respectivamente.

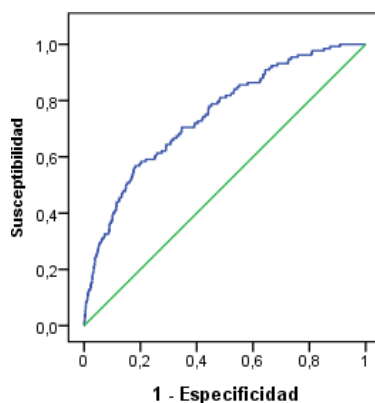


Figura 17. Curva ROC del modelo de variables analíticas para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

V.4.3.3. Modelo completo

El modelo completo estaría formado por diez variables que serían, de mayor a menor capacidad predictiva: glucosa, leucocitos, altura, edad, creatinina, ácido úrico, hematocrito, tabaquismo, grupo 0 y plaquetas.

Tabla 34. Modelo de regresión multivariante completo para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

MODELO COMPLETO			
Variable	Odds ratio	I.C. 95%	
		Inferior	Superior
ALTURA	,936	,905	,969
EDAD	1,083	1,042	1,126
GLUCOSA	1,090	1,059	1,123
CREATININA	,002	,000	,033
ÁCIDO ÚRICO	1,661	1,226	2,249
HEMATOCRITO	1,134	1,036	1,240
LEUCOCITOS	1,226	1,094	1,374
PLAQUETAS	1,004	1,001	1,008
TABAQUISMO	,474	,254	,885
GRUPO 0	,597	,396	,900

El área bajo la curva sería de 0.802 (0.761 – 0.843). El mejor punto de corte obtenido mediante la curva ROC para predecir la diabetes mellitus gestacional nos da una sensibilidad y especificidad de 76.7% y 72.3%, respectivamente.

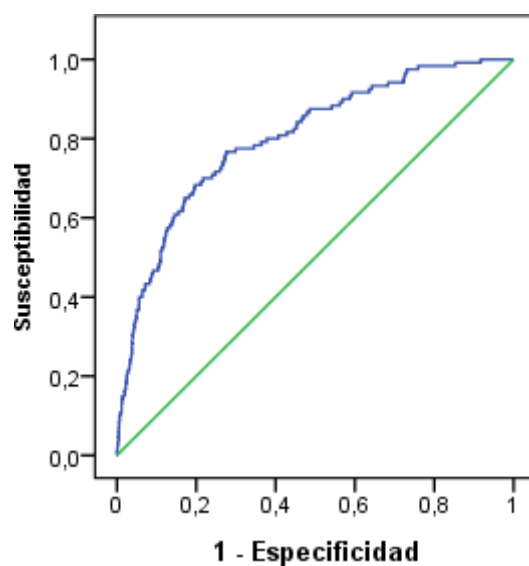


Figura 18. Curva ROC del modelo de variables completo para la predicción de diabetes mellitus gestacional con 3642 controles y 153 casos

VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

VI.1. ANÁLISIS DE MARCADORES

VI.1.1. Análisis de variables de datos maternos

VI.1.1.1. Edad

La edad materna ha mostrado una importante capacidad predictiva en los diferentes grupos de predicción. Además, ha sido una de las variables a incluir tanto en el modelo de predicción del test de O'Sullivan como en el modelo de predicción de diabetes mellitus gestacional.

La edad materna es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional. En el trabajo de Osterman et al., que analiza los registros de dos millones de embarazos en Estados Unidos durante 2006, se observa claramente el aumento de prevalencia en función de la edad. (473) Con una prevalencia media de DMG en caucásicas del 3.90%, se realizó una segmentación por edad en menos de 20 años, 20-24 años, 25-29 años, 30-34 años, 35-39 años y 40-45 años. Las prevalencias obtenidas fueron, respectivamente, 1.46%, 2.51%, 3.62%, 4.72%, 6.09% y 7.27%.

Actualmente es considerado uno de los criterios para realizar el cribado precoz según la guía de la sociedad española o la guía americana, aunque la guía NICE no lo ha reconocido aún (5,68,72). El punto de corte indicado en dichas guías para considerar edad materna avanzada es 35 años. Nuestros resultados muestran que el mejor punto de corte para la predicción de diabetes mellitus gestacional sería de 32 años, con una sensibilidad de 65.1% y una especificidad de 53.4%.

Dada la relación de la edad materna con el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional y el aumento continuado desde hace décadas de la edad a la que se inicia la maternidad, debemos tener muy en cuenta este factor de riesgo a la hora de futuros modelos multivariantes.

VI.1.1.2. Altura, peso e índice de masa corporal

Entre los parámetros antropométricos, la altura materna ha sido el que mejor capacidad predictiva ha mostrado en los resultados. Las conclusiones muestran

una relación inversa entre altura y diabetes mellitus gestacional, incluyéndose este factor en los tres modelos multivariantes de predicción. El siguiente parámetro sería el índice de masa corporal, que se ha incluido en el modelo multivariante de predicción del test de O'Sullivan como factor de riesgo. No obstante, no se ha incluido en el modelo de predicción de diabetes mellitus gestacional y ni siquiera ha mostrado una capacidad de asociación con el test de sobrecarga. Con respecto al peso, ha mostrado capacidad predictiva individual en los modelos del test de O'Sullivan y en el de diabetes mellitus gestacional, pero sin llegar a entrar en los modelos multivariantes. En cuanto al test de sobrecarga de glucosa, no ha llegado a mostrar una asociación significativa.

Nuestros resultados coinciden con lo descrito en la literatura. La relación inversa entre la altura y la diabetes mellitus gestacional ha sido confirmada por diferentes estudios. (474-477) La relación entre altura e intolerancia hidrocarbonada puede estar motivada por diferentes factores, como es la programación fetal, la predisposición genética o las condiciones socioeconómicas durante el desarrollo infantil. Ogonowski et al. sugiere explicación adicional que la altura influya en el resultado de la prueba de sobrecarga oral, dado el diferente metabolismo corporal frente a una misma dosis. (478)

El peso materno se ha estudiado aquí como variable aislada, pero en la mayoría de trabajos se analiza en relación con la altura mediante el índice de masa corporal. Una medida estudiada sería la ganancia de peso durante la gestación, asociándose una elevada ganancia (más de 20 kgs) con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional. (479) No obstante, este trabajo ha abordado como única medida el peso al inicio de la gestación.

Con respecto al índice de masa corporal, es un factor de riesgo reconocido para la diabetes gestacional, siendo un $IMC > 25$ un factor predictor de su desarrollo. (125) En el estudio de Crane et al. la incidencia de diabetes gestacional en pacientes con $IMC < 25$ fue del 1.5%, frente a una incidencia del 21.1% en las pacientes con un $IMC > 50$. (130) Actualmente, las diferentes guías clínicas recomiendan la realización del cribado precoz con un índice de masa corporal por encima de 30 kg/m². (68,72) Nuestros resultados muestran que el mejor punto de corte es de 24.53 kg/m², con una sensibilidad del 69.3% y una especificidad del 53.2%. Es importante señalar que el IMC a valorar es aquel al principio de la gestación, ya que durante la misma es un indicador que pierde valor al verse alterado por el edema y por el mismo componente materno-fetal del embarazo. (131)

Un aspecto destacable entre estas tres variables es el elevado grado de correlación entre ellas. La relación entre altura y peso se percibe claramente, y en el caso del índice de masa corporal, es una derivada de las dos anteriores. Esta multicolinealidad entre variables independientes podría dar lugar a sesgos en los resultados, por lo que habría que ser prudente a la hora de incluirlos en un mismo modelo. En nuestros resultados, sólo se da el caso del modelo multivariante de predicción del test de O'Sullivan en la que se incluye como variable independiente tanto la altura como el índice de masa corporal. En el resto de modelos, únicamente está incluida la altura como variable.

VI.1.1.3. Raza

La variable raza ha mostrado problemas desde el punto de vista estadístico para su adecuado análisis. Ha manifestado una asociación con la diabetes mellitus gestacional y diversas capacidades predictivas en los distintos modelos. Así, el modelo de predicción individual incluye la raza árabe como un factor de riesgo con una Odds ratio de 1.451. Sin embargo, la regresión individual muestra una Odds ratio protectora de 0.557. Igualmente, en el modelo de predicción del test de sobrecarga oral de glucosa se muestra una relación individual de la raza asiática con un incremento de hasta 33 veces el riesgo basal, y su inclusión en el modelo multivariante no es posible debido a resultados no interpretables.

La causa principal de estas anomalías estadísticas reside en la composición racial de la muestra. Ocho de cada diez gestantes pertenecen a la raza blanca, una pertenece a la raza árabe y la restante se reparte entre las cinco razas registradas de manera desigual. Dada la baja prevalencia de las pruebas realizadas, con solo un 17,3% dando positivo al test de O'Sullivan y un 3,47% dando positivo a diabetes mellitus gestacional, es comprensible la falta de muestra suficiente para realizar los análisis estadísticos pertinentes.

La relación de la diabetes mellitus gestacional con la raza ha sido ampliamente estudiada. La guía NICE reconoce una serie de grupos étnicos como factores de riesgo debido a su alta prevalencia y recomienda la realización del cribado precoz en primer trimestre, incluso en ausencia de otros factores adicionales. (68) Ninguna de las razas incluidas en nuestro estudio se encuentran entre aquellas de riesgo, aunque esto es debido en parte a la amplitud de los mismos. La raza sudamericana, por ejemplo, engloba los diversos grupos étnicos presentes en las tres Américas, incluyendo el grupo de Caribe, que sí está reconocido como alta prevalencia. De

manera similar, el grupo asiático puede incluir desde el grupo Han proveniente de China hasta gestantes del sudeste asiático, que sí que se reconocen como grupo de alto riesgo. No es inusual el registro de aquellas pacientes del sudeste asiático como parte del grupo árabe, debido a la barrera idiomática en la entrevista clínica y a determinados rasgos culturales afines que pueden explicar ese error.

Con respecto a la raza predominante de nuestro trabajo, la caucásica, está reconocida como la de menor incidencia de diabetes mellitus gestacional. (15) Ello influye en nuestra baja prevalencia de apenas el 3% de la población y que obliga a un reclutamiento mucho mayor a la hora de buscar significaciones estadísticas.

En conclusión, el análisis estadístico parece reconocer una asociación entre diabetes mellitus gestacional y la raza, y ve indicios de su utilidad a la hora de incluirla en los modelos de predicción. Sin embargo, la composición étnica de nuestra población dificulta que podamos obtener evidencias más claras sobre las diferencias entre razas y su repercusión global.

VI.1.1.4. Tabaquismo

El tabaquismo no ha mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional, ni siquiera ha llegado a mostrar una relación de asociación en los análisis de contraste. No obstante, ha mostrado utilidad en los modelos multivariantes de predicción de SOG y DMG con una relación inversa.

El tabaquismo es una de las características maternas más particulares, ya que se trata de un factor de riesgo modificable. De hecho, es junto con la obesidad una de las principales causas de muerte evitables en todo el mundo. (480) Esa evitabilidad lo hace un objetivo para ser planteado como prevención primaria, dado el constante aumento de la prevalencia de diabetes mellitus gestacional.

La relación entre tabaquismo y diabetes mellitus parece estar clara. La revisión de Ivan Berlin de 2008 cita la disminución de sensibilidad insulínica producida de manera directa, así como el daño vascular que actúa como factor de riesgo indirecto asociado a la diabetes. (480) Entre los diversos estudios revisados, destacan los de Carlsson et al. y Manson et al. con su conclusión de que el tabaquismo severo duplica el riesgo de diabetes mellitus tipo 2. (481,482)

Dada esta relación, sería lógico suponer que el tabaquismo se relaciona con la diabetes mellitus gestacional. Sin embargo la evidencia en este campo es muy limitada y confusa. Wendland et al. realizaron un trabajo prospectivo con una

cohorte de casi 5000 mujeres que mostraba un efecto protector del tabaquismo. (483) A raíz de aquellos resultados, que coincidían con otros trabajos como Dode et al. o Cosson et al., realizaron una revisión sistemática de la literatura para revisar los datos disponibles. (484,485) Los resultados fueron inconclusos, con una Odds ratio de 0.95 (0.85 – 1.07) que resultó no significativa. (483)

La sorprendente falta de una clara asociación entre tabaquismo y diabetes mellitus gestacional puede deberse a varios factores, que el propio Wendland explora. Las diferencias entre las poblaciones de los estudios, el contenido de nicotina de las distintas marcas de cigarrillos o la ganancia ponderal secundaria al cese tabáquico podrían explicar la hipótesis de que el tabaquismo probablemente tenga un efecto protector para la diabetes mellitus gestacional.

Nuestros resultados en los modelos multivariantes obtenidos muestran que el tabaquismo actuaría como una variable que reduciría a la mitad el riesgo de diabetes mellitus gestacional, pero no ha mostrado una capacidad predictiva individual ni asociación clara con esta patología. Dado que el tabaquismo es una característica materna que se recoge de manera sistemática, deberían potenciarse los estudios al respecto para poder conseguir una evidencia clara sobre la relación de tabaquismo y diabetes mellitus gestacional.

VI.1.1.5. Reproducción asistida

La variable de reproducción asistida no ha mostrado relación con respecto a la curva de sobrecarga de glucosa o la diabetes mellitus gestacional. Con respecto al test de O'Sullivan, la asociación mostrada individual ha sido de efecto protector con una Odds ratio menor de 1, mientras que su inclusión en el modelo multivariante ha sido opuesta. En dicho modelo la Odds ratio mostraba el doble de riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional en comparación con el riesgo basal.

Las mujeres que conciben hijos mediante técnicas de reproducción asistida y concretamente mediante fecundación in vitro tienen incrementado los riesgos de la mayoría de complicaciones obstétricas y perinatales, incluyendo los estados hipertensivos del embarazo, pequeño para edad gestacional, bajo peso al nacer o la misma diabetes mellitus gestacional. (486) El trabajo de Ashrafi et al. muestra un aumento de dos veces del riesgo de desarrollo de diabetes mellitus gestacional en comparación con las gestaciones espontáneas. (121) Las razones de este

incremento son variadas, pudiendo incluirse entre otras razones: la presencia de factores de riesgo ya conocidos como edad materna avanzada, paridad u obesidad; la propia etiología de la infertilidad, destacando especialmente el síndrome de ovario poliquístico que cuenta ya con su propia resistencia insulínica; alteraciones hormonales producidas por los tipos de tratamientos o los medicamentos utilizados para la inducción ovárica y otras técnicas. (121,122,129,487)

En nuestro trabajo no hemos podido mostrar estas relaciones en los modelos de la curva de sobrecarga oral y en el de diabetes mellitus gestacional. Con respecto al modelo de predicción del test de O'Sullivan, los resultados sí concuerdan con lo descrito en la literatura incrementado el riesgo basal. El hecho de que haya mostrado una asociación inversa y sea un factor protector, en cambio, va en contra de lo que se ha comentado y descrito en la literatura. Una explicación posible puede ser el tamaño muestral utilizado, ya que la prevalencia de reproducción asistida es solo del 2.4%. Además, la variación en los análisis de contraste entre los porcentajes de gestaciones espontáneas versus gestaciones concebidas por reproducción asistida y los resultados del test de O'Sullivan son solo del 1.4%. Por tanto, deberíamos plantear en investigaciones futuras la posibilidad de aumentar la muestra de estas pacientes con técnicas de reproducción asistida a fin de poder obtener evidencia científica más clara.

VI.1.1.6. Grupo RH

El grupo RH no ha mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional en ninguno de los tres modelos. Ni siquiera ha llegado a mostrar una asociación en los análisis de contraste.

Existe muy poca literatura que haya estudiado el grupo RH y su relación con la diabetes mellitus, a diferencia del grupo ABO, y prácticamente ninguno ha observado una asociación significativa. La revisión de Meo et al. de 2016 sobre grupos sanguíneos y diabetes mellitus tipo 2 no encontró una asociación con el grupo RH.(488) Se pueden citar dos trabajos históricos que sí han mostrado una asociación, como son el de Sidhu et al. en el año 1988 y el de Berg et al. en el año 1967, aunque en este último ya señalaba que se debían interpretar con cautela los resultados obtenidos.(489,490)

La literatura sobre grupo RH y diabetes mellitus gestacional es aún más limitada y ofrece resultados similares. Huidobro et al. publicaron en 2017 su

trabajo sobre grupos sanguíneos en una muestra de 1078 gestantes, no mostrando tampoco ninguna asociación significativa.(491)

VI.1.1.7. Grupo ABO

El grupo ABO ha mostrado capacidades predictivas para el test de O'Sullivan y para la diabetes mellitus gestacional, pero no para la sobrecarga oral de glucosa.

En el test de O'Sullivan se ha mostrado una clara asociación, así como una capacidad predictiva específicamente para el grupo B. Ésta es la última variable que se añadió en el modelo multivariante, mostrando un aumento de 1,602 veces la probabilidad de dar positivo el test en el caso de tener dicho grupo sanguíneo.

En la curva de sobrecarga oral no ha llegado a mostrar una asociación ni capacidad predictiva significativa como para incluirlo en el modelo de predicción.

En relación a la diabetes mellitus gestacional, el grupo sanguíneo no mostró en un principio una capacidad predictiva significativa. Sin embargo, en el diseño del modelo multivariante ajustado se vio que sí mejoraba la capacidad predictiva, por lo que se incluyó el grupo 0 como variable independiente. El resultado fue que el poseer un grupo sanguíneo 0 era un factor protector que disminuía 0.597 veces el riesgo de dar tener diabetes mellitus gestacional.

La relación entre el grupo ABO y la diabetes mellitus no está del todo bien definida. Existen trabajos de genómica recientes que relacionan ciertos locus genéticos con marcadores de inflamación como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNFa) y la molécula soluble de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (492) Dada la relación entre inflamación y resistencia insulínica, esta hipótesis podría explicar la relación entre ambas entidades. De hecho, el grupo ABO ya se ha relacionado con otras patologías como puede ser enfermedades del tracto digestivo, vasculares o ciertos tipos de cáncer. (488)

La literatura existente muestra algunos resultados conflictivos sobre los grupos relacionados con la diabetes mellitus, aunque la revisión de Meo et al. de 2016 muestra nuestras mismas conclusiones aplicadas a la diabetes mellitus tipo 2, esto es, que el grupo B parece ser el más relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 y el grupo O el menos relacionado. Así lo indican trabajos como el de Kamil et al. o el de Bener et al. (493,494) Pero, como se ha expuesto, hay evidencia contradictoria, especialmente con respecto a la diabetes mellitus gestacional. El trabajo de Zhang et al. en 2015 mostraba como grupos de alto riesgo a los grupos sanguíneos A, B

y 0, siendo AB de bajo riesgo. (495) Karagoz, en cambio, mostraba AB y O como los grupos de alto riesgo. (496) Dado que los grupos sanguíneos parecen ser predictores útiles en los modelos multivariantes de predicción y que se dispone de dicha información de manera rutinaria en el control de la gestación, debe alentarse esta línea de investigación para poder disponer de una evidencia firme.

VI.1.2. Análisis de variables de datos analíticos

VI.1.2.1. Glucosa en ayunas

La glucosa en ayunas ha sido un predictor fuerte estadísticamente significativo para los tres grupos y ha sido utilizada en los tres modelos multivariantes.

Los resultados obtenidos coinciden con la literatura y eran, en cierto modo, de esperar. La diabetes mellitus gestacional no deja de ser una disfunción en el metabolismo de la glucosa, por lo que alteraciones en primer trimestre de la glucosa basal deberían indicarnos el inicio de esta patología. Se llegó a plantear incluso el uso de glucosa en ayunas como única prueba para cribado precoz de primer trimestre, aunque los estudios no han encontrado un punto de corte significativo que permita hacer una diferenciación adecuada. (39) En nuestro trabajo, el mejor punto de corte obtenido fue de 80,5 mg/dl, con una sensibilidad del 55.9% y una especificidad del 67.3%, lo que sería insuficiente para utilizarlo individualmente como cribado. Estos valores coinciden con los de diferentes trabajos similares como el de Riskin et al. o el de Yeral et al., en los que señalaban que niveles de 80-92 mg/dl permitían obtener sensibilidades y especificidades que rondaban el 55-75% de predicción de diabetes mellitus gestacional. (150,151)

En conclusión, la glucosa en ayunas parece ser un importante factor para la predicción de la diabetes mellitus gestacional y debería utilizarse en futuros modelos multivariantes, pero por sí solo no dispone de las capacidades predictivas necesarias para validarlo como método de cribado.

VI.1.2.2. Creatinina

La creatinina ha mostrado una relación inversa tanto con la diabetes mellitus gestacional como con el test de O'Sullivan. En ambos grupos ha mostrado una capacidad predictiva fuerte y se ha incluido en sendos modelos multivariantes. En la predicción de la curva de sobrecarga, en cambio, no ha mostrado ninguna relación.

La literatura es confusa respecto a la relación de la creatinina con la diabetes mellitus gestacional. Se cuenta con trabajos que han encontrado una relación directa, otros que han encontrado una relación inversa, y también aquellos que no han encontrado ninguna relación significativa. (162,163,338,339) El trabajo de Bentley-Lewis et al. era un diseño de casos y controles en proporción 1:1 en el que se examinaron 96 gestantes con diabetes mellitus gestacional y se examinó un total de 91 metabolitos con el objetivo de establecer un perfil metabólico de dicha patología. (338) El resultado fue que las pacientes con diabetes mellitus gestacional tenían niveles inferiores de creatinina en comparación con los controles, arrojando una Odds ratio de 0.68. En nuestros dos modelos la Odds ratio ha sido de 0.002 y 0.043, diferencias muy marcadas, aunque hay que tener en cuenta que dicha OR es con cada nueva unidad entera de creatinina y que el rango de normalidad es de 0.17 a 0.93 mg/dl.

El trabajo de Gungor et al. muestra resultados opuestos, con un aumento de los niveles de creatinina en aquellas gestantes con diabetes mellitus gestacional. (162) Dicho trabajo imita el diseño de Bentley-Lewis, pero con la mitad de muestra con un total de 56 casos. En nuestro trabajo utilizamos 153 casos apareados con más de 4000 pacientes de control. Por último, el trabajo de Maged et al. no mostró diferencias significativas. (163) Pese a utilizar un total de 269 pacientes, solo un 10% de las mismas fueron casos de diabetes mellitus gestacional, por lo que el tamaño muestral podría ser la causa de la falta de diferencias.

VI.1.2.3. *Ácido úrico*

El ácido úrico ha mostrado buenas capacidades predictivas en los tres grupos, mostrando una relación directa y Odds ratios individuales en un rango estadísticamente significativo de 1.32 – 1.70. Se ha incluido en los modelos multivariantes del test de O'Sullivan y de diabetes mellitus gestacional, aunque no así con el de la curva de sobrecarga.

Nuestros hallazgos coinciden con lo publicado en la literatura. La relación entre el ácido úrico y la resistencia insulínica está suficientemente establecida. (497) Su elevación se ha asociado al desarrollo de patologías metabólicas y cardiovasculares tales como la hipertensión, la obesidad, el síndrome metabólico o la propia diabetes mellitus. (333,334,497) Con respecto a la diabetes mellitus gestacional, varios autores han encontrado la misma relación que nuestro trabajo.

(329,332,335,336)) El trabajo de Laughon et al. por ejemplo utiliza una población de 1570 pacientes y divide los niveles de ácido úrico en cuartiles. (336) En sus resultados se observa cómo la incidencia va aumentando progresivamente con cada cuartil, mostrando porcentajes de 0,5, 0,8, 1,2 y 2,2% en el primer, segundo, tercero y cuarto cuartil, respectivamente.

También hay literatura que no ha mostrado dicha relación, como por ejemplo el trabajo de Gungor et al. (162) Es posible realizar también una crítica similar a la indicada en el apartado de la creatinina acerca de lo reducido del tamaño muestral.

La conclusión a la que llegamos es que nuestros resultados apoyan a lo establecido por la inmensa mayoría de la literatura y defiende su utilización como marcador en futuros modelos multivariantes de diabetes mellitus gestacional.

VI.1.2.4. Bilirrubina

La bilirrubina ha mostrado capacidades predictivas para la diabetes mellitus gestacional y el test de O'Sullivan, aunque no se ha incluido en ninguno de los dos modelos multivariantes. Con respecto a la predicción de la curva de sobrecarga, no ha mostrado capacidad predictiva ni asociación a la misma.

La relación de la diabetes mellitus con la bilirrubina ha sido ampliamente estudiada en diferentes trabajos, que han concluido una relación inversa entre ambas debido al efecto antioxidante de la bilirrubina. (498,499) En cambio, la relación entre diabetes mellitus gestacional y bilirrubina no ha sido apenas tratada. El reciente trabajo de Liu et al. publicado en 2017 es el primero que ha estudiado y mostrado conclusiones de una similar relación inversa con la diabetes mellitus gestacional. (500) En dicho estudio, que cuenta con una muestra de casi 3000 participantes, se obtuvo muestras de bilirrubina sérica en las semanas 16 a 18 de la gestación y que son las que han mostrado dicha asociación. Nuestra investigación ha conseguido mostrar también una relación similar, con Odds ratios individuales de 0.698 y 0.315 estadísticamente significativas para la predicción del test de O'Sullivan y la diabetes mellitus gestacional, respectivamente, con una muestra de 150 casos y 4000 controles.

Pese a no haber sido predictores suficientemente fuertes para su inclusión en los modelos multivariantes, sería deseable que se realizaran mayor número de trabajos que complementen al nuestro y el de Liu et al. para aumentar la evidencia del efecto protector de la bilirrubina en la diabetes mellitus gestacional.

VI.1.2.5. ALT

La enzima alanina aminotransferasa ha mostrado moderadas capacidades predictivas. Con respecto a la diabetes mellitus gestacional y al test de O'Sullivan, se ha visto que se asocia con niveles aumentados de ALT. No obstante, dicha capacidad no ha sido suficiente como para incorporarla a ninguno de los dos modelos multivariantes de predicción. Con respecto a la curva de sobrecarga, no ha mostrado capacidad de predicción ni de asociación.

Nuestros hallazgos concuerdan con los descritos por la literatura en la mayoría de trabajos. Yarrington et al. mostraron que un nivel de ALT superior a 19 UI/dl aumentaba cuatro veces el riesgo de diabetes mellitus gestacional. (346) Leng et al. encontró diferencias menos acusadas, estableciendo una Odds ratio de 1.41 en aquellas pacientes con niveles de ALT de 22-40 UI/dl. (347) Nuestro estudio ha obtenido, en una muestra de 150 casos y 4000 controles, una Odds ratio bastante inferior, de 1.018 para la predicción del test de O'Sullivan y de 1.023 para la predicción de diabetes mellitus gestacional, ambos estadísticamente significativos. El punto de corte óptimo encontrado en nuestras curvas ROC fue el de 14,5 UI/dl, que daba una sensibilidad y especificidad del 54.5% y 45,8% en el primer caso y del 62.3% y 52.6% en el segundo.

Algunos trabajos dudan de esta relación directa entre ALT y diabetes mellitus. El meta-análisis de Kunutsor, fechado en 2013, parecía concluir que las asociaciones entre ALT y el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 estaban sobreestimadas. (345) Pese a ello, la evidencia actual parece indicar que sí hay una relación y algunos autores como C. Powe recomiendan continuar los estudios en esa dirección. (39)

VI.1.2.6. TSH

La tirotropina no ha mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional en ninguno de los tres modelos. Ni siquiera ha llegado a mostrar una asociación en los análisis de contraste.

La relación entre hormonas tiroides, metabolismo y diabetes mellitus ya ha sido ampliamente revisada. (135) El trabajo de Mannisto et al. mostró la relación entre resistencia insulínica e hipotiroidismo clínico y también con hipotiroidismo subclínico. (134) Siguiendo esta línea de investigación, algunos grupos han querido dilucidar si la patología tiroidea podría mostrar también

alteraciones metabólicas y concretamente ser un factor para el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional.

El estudio de Tudela et al. utilizó una muestra de casi 25.000 gestantes, entre las que había 583 casos de diabetes mellitus gestacional. Sus hallazgos apoyaban la existencia de una relación entre el hipotiroidismo subclínico y el riesgo de desarrollo de diabetes gestacional, ya que se observó por un lado una relación entre la concentración de tirotrópina sérica y la probabilidad de diabetes mellitus gestacional, y por el otro lado un mayor riesgo en la población hipotiroidea en comparación con la población eutiroidea. (137) Aun así, los propios autores reconocen la existencia del estudio de Cleary-Goldman et al., de diseño similar y con una muestra de 10.000 pacientes, que no mostró los hallazgos descritos. (501)

El meta-análisis de Gong et al. en 2016 incluyó los trabajos realizados hasta la fecha, concluyendo que tanto el hipotiroidismo clínico como el hipotiroidismo subclínico estaban asociados con el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional. Las Odds ratios agregadas eran de 1.89 (1.68 – 2.13) y de 1.56 (1.29 – 1.88), respectivamente. (502)

Nuestro trabajo no ha logrado hallar dicha significación. Una posible explicación es la tendencia actual al tratamiento del hipotiroidismo subclínico según la última guía de la sociedad científica. (503) Dicha prevención normalizaría los niveles de tirotrópina y por tanto eliminaría el factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

VI.1.2.7. Hematíes, hemoglobina y hematocrito

Los tres valores de estudio de los glóbulos rojos han mostrado capacidades predictivas, aunque de manera desigual. El nivel de hematíes ha mostrado capacidades predictivas para los tres grupos, aunque no lo suficiente como para ser incluido en ningún modelo multivariante. El nivel de hemoglobina no ha manifestado resultados de asociación con el test de O'Sullivan, aunque sí ha mostrado capacidades predictivas individuales en la curva de sobrecarga y en la diabetes mellitus gestacional. Por último, el hematocrito no ha señalado resultados de asociación con el test de O'Sullivan, pero sí ha mostrado capacidades predictivas en la curva de sobrecarga y en la diabetes mellitus gestacional. En ambos casos se ha incluido en los modelos multivariantes de predicción.

La relación entre los parámetros hematológicos y la resistencia insulínica se ha revisado en diferentes estudios, mostrando una asociación alta especialmente el hematocrito. (504-506) No obstante, el estudio de estos mismos índices en la diabetes mellitus gestacional es mucho más restringido y limitado. El trabajo de Tan et al. comparó los niveles de recuento eritrocitario, hemoglobina y hematocrito en 182 gestantes con diabetes mellitus gestacional frente a 1538 controles. Sus resultados destacan que solo la hemoglobina mostró una capacidad predictiva, con una Odds ratio de 1.5. (507) Nuestro trabajo coincide en su conclusión respecto a la hemoglobina, con una Odds ratio de 1.24 para la predicción de diabetes mellitus gestacional y de 1.27 para la predicción de la curva de sobrecarga oral, ambas estadísticamente significativas.

Hay varias teorías que explican la relación de los parámetros hematológicos con la diabetes mellitus. Moan et al. argumentaban que un hematocrito alto o hemoglobina elevada eran indicadores de una mayor concentración eritrocitaria, lo que suponía un aumento de viscosidad y consecuentemente una disminución del flujo sanguíneo. Ese retraso en el aporte de glucosa podría afectar tanto a las células beta pancreáticas, provocando una disfunción, o bien al sistema músculo-esquelético, aumentando la resistencia insulínica. Otro argumento hacía referencia a que los eritrocitos de un paciente diabético permanecen toda su vida en un ambiente hiperglicémico, lo que podría provocar alteraciones en su estructura que a su vez se manifestarían en cambios de su morfología y de la capacidad de agregación. (508)

Consideramos que nuestros hallazgos están en línea con la literatura existente y que haría falta reafirmarlos con respecto a la diabetes mellitus gestacional, dado el potencial de su uso como marcadores predictivos.

VI.1.2.8. Leucocitos

El nivel de leucocitos ha resultado ser uno de los marcadores más interesantes. No sólo ha mostrado capacidad predictiva para las tres pruebas, sino que es, junto con la glucosa en ayunas, el único marcador analítico que se ha incluido en los tres modelos multivariantes.

Con estos hallazgos, resulta sorprendente la falta de literatura en el estudio de la relación entre el nivel de glóbulos blancos y la diabetes mellitus gestacional. La mayoría de trabajos actuales están centrados en la expresión de los genes

relacionados con inmunidad (466,509,510) o bien en los mediadores inflamatorios producidos por los propios leucocitos. (511) El único trabajo que se ha conseguido revisar similar al nuestro sería el de Tzur et al. del año 2013. (512) En dicho estudio revisaron los registros de una década de gestaciones en un hospital terciario, con una muestra total de más de 30.000 pacientes. Sus hallazgos están en línea con los nuestros, observando una elevación del recuento de leucocitos en primer trimestre en relación con la incidencia de la diabetes mellitus gestacional. No hemos conseguido encontrar estudios similares al descrito.

Como se revisó en la introducción de este trabajo, se han identificado diversos marcadores derivados de la inflamación como puede ser la interleuquina 6 o el TNFa. La diabetes mellitus se caracteriza por ser un estado inflamatorio, y los leucocitos son importantes mediadores en el proceso. (510) Nuestro trabajo ha mostrado resultados muy positivos a este respecto y, dada la facilidad, bajo coste y sistematización del recuento de leucocitos en los análisis de sangre habituales, debería investigarse más en esta dirección.

VI.1.2.9. Plaquetas

El aumento del recuento plaquetario ha mostrado una capacidad predictiva en los grupos, tanto para predicción de diabetes mellitus gestacional como predicción del test de O'Sullivan y de la curva de sobrecarga. No obstante, no parece tener una fuerza predictiva suficiente como para incluirse en ninguno de los tres modelos multivariantes.

La diabetes mellitus se considera que es una patología metabólica caracterizada, entre otros aspectos, por un estado de hipercoagulabilidad. (513,514) Los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo del desarrollo de patología vascular como infartos o retinopatía, debido a los daños ocasionados tanto a nivel macro como micro. (515) Dicha disfunción endotelial e hipercoagulabilidad parece producir una alteración tanto en las plaquetas respecto a número, morfología y función. (514,516,517)

No hay conclusiones firmes acerca de la relación del recuento plaquetario con la diabetes mellitus. El trabajo de Hekimsoy et al. con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 encontró un recuento de plaquetas significativamente menor en comparación con el grupo control. Los autores atribuían estos cambios a un tiempo de supervivencia más reducido y a una disfunción en la producción de las mismas.

(515) Sin embargo, hay trabajos menos recientes que arrojaban conclusiones opuestas, encontrando un mayor recuento plaquetario. El trabajo de Brown et al. utilizaba pacientes con diabetes mellitus tipo 2, dividiéndolos según la presencia de enfermedad vascular. (518)

Nuestro estudio ha mostrado una ligera elevación de la actividad plaquetaria, aunque significativa. Podríamos explicar las diferencias con otros trabajos en que la diabetes mellitus gestacional supone una patología metabólica demasiado corta en el tiempo como para la instauración de una enfermedad vascular que podría explicar las alteraciones plaquetarias. No obstante, las escasas diferencias observadas parecen indicar que no tenga una utilidad real como predictor de diabetes mellitus gestacional.

VI.1.2.10. VPM

El volumen plaquetar medio no ha mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional en ninguno de los tres modelos. Ni siquiera ha llegado a mostrar una asociación en los análisis de contraste.

La importancia del volumen plaquetar medio es que es un indicador indirecto de la actividad plaquetaria. (519) Como vimos en el apartado anterior, la diabetes es un estado de hipercoagulabilidad y podría repercutir en la alteración de la función y morfología plaquetaria (513,514) En este caso, las plaquetas más grandes se observa que son más reactivas y producen un mayor número de factores protrombóticos como el tromboxano A2. (516,520)

En la gestación parece existir una relación entre el volumen plaquetar medio y los estados hipertensivos del embarazo. (521,522) De hecho, Dundar et al. propone un punto de corte de 10.1 fL para identificar una disfunción plaquetaria con efectos en la circulación uteroplacentaria, lo que permitiría predecir el desarrollo de preeclampsia o retraso del crecimiento. (522)

Debido a la relación de la diabetes mellitus con la patología vascular, se ha intentado utilizar el volumen plaquetar medio también para la predicción de esta entidad. El trabajo de Hekimsoy et al. en pacientes diabéticos y los trabajos de distintos autores en gestantes con diabetes mellitus gestacional manifiestan unanimidad en cuanto a un aumento del volumen plaquetar medio en la diabetes mellitus. (515,523,524) El estudio de Iyidir et al. reveló incluso un descenso significativo del volumen plaquetar medio en el postparto de las gestantes

con diabetes mellitus gestacional, lo que reforzaría la relación con la actividad plaquetaria (524)

Nuestro trabajo no ha conseguido mostrar las conclusiones arriba mencionadas, ya que los resultados no han sido estadísticamente significativos. La significación de la variable de recuento plaquetario que ya hemos mencionado parece apoyar la idea de la alteración plaquetaria como marcador de diabetes mellitus, pero la escasa diferencia y la no significación del volumen plaquetar medio parece indicar que, en caso de que existiera dicha relación, aparenta bastante débil y no mostrar utilidad para su uso como predictor.

VI.1.2.11. PAPP-A

Los niveles de PAPP-A, al igual que con el otro marcador de aneuploidías de primer trimestre B-HCG, no han mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional en ninguno de los tres modelos. Ni siquiera han llegado a mostrar una asociación en los análisis de contraste.

Estos resultados no muestran las mismas conclusiones reportadas en la literatura. La mayoría de trabajos publicados sí han mostrado una disminución en los niveles de PAPP-A asociada al desarrollo de diabetes mellitus gestacional. Beneventi et al. realizó un estudio de casos y controles en proporción 1:1 con una muestra de 228 casos y 228 controles, mostrando unos niveles medios de 0.7 MoMs en gestantes con diabetes mellitus gestacional en comparación con el 1.2 MoMs de los controles.(391) Lovati et al. realizó un trabajo similar con 307 gestantes con DMG y 366 controles, mostrando unos niveles de 0.9 MoMs frente a 1.3 MoMs. (392) Otros trabajos como los de Spencer et al, Wells et al. y Sweeting et al. muestran conclusiones similares. (138,390,393)

Algunos de los estudios van más allá relacionando esa disminución en función de la severidad de la diabetes. Wells et al. estratifica los grados de diabetes mellitus en gestacional tardía, gestacional precoz y diabetes pregestacional. Las pacientes control tenían una concentración de 0.98 MoMs, disminuyendo a 0.94, 0.79 y 0.65 MoMs según fueran diabetes mellitus gestacional tardía, diabetes mellitus gestacional precoz o diabetes mellitus tipo 2, respectivamente. (393) En el trabajo de Sweeting et al., los niveles de PAPP-A en diabetes mellitus gestacional eran de 0.81 MoMs frente a 1.00 en controles, siendo el análisis de grupos un 0.83 MoMs en las diabetes mellitus gestacional tardía frente a 0.79

MoMs de la precoz. (390) De hecho, algunos autores recomiendan que la PAPP-A sea corregida en función del diagnóstico de diabetes a la hora de utilizarla en el cribado de aneuploidías. (371)

No obstante hay varios trabajos que, al igual que el nuestro, no muestran diferencias significativas entre ambos grupos. (147,368) El trabajo de Savvidou utilizó una muestra de más de 40.000 gestaciones incluyendo 779 diabetes mellitus gestacionales, 122 diabetes tipo 2 y 194 diabetes tipo 1, en las que se comparó el nivel de PAPP-A de acuerdo al tipo de diabetes. Se observó una disminución significativa del 25% en el caso de la diabetes mellitus tipo 2, en tanto que no hubo diferencias significativas en el caso de la diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus gestacional. (147) Nuestro trabajo ha incluido 150 casos y 4000 controles, no mostrando diferencias significativas.

Uno de los aspectos más interesantes de la PAPP-A es que se usa de manera sistemática en el cribado de aneuploidías, por lo que está disponible en prácticamente todos los sistemas sanitarios. Debería aprovecharse esa ventaja para poder continuar investigando las posibilidades de PAPP-A como un marcador del estado insulínico materno y su capacidad predictiva del mismo.

VI.1.2.12. B-HCG

Los niveles de BHCG, al igual que con el otro marcador de aneuploidías de primer trimestre PAPP-A, no han mostrado capacidad predictiva de diabetes mellitus gestacional en ninguno de los tres modelos. Ni siquiera han llegado a mostrar una asociación en los análisis de contraste.

La literatura sobre BHCG y diabetes mellitus gestacional es limitada y poco concluyente. Kevin Spencer es el principal referente ya que ha trabajado en esta línea de investigación durante más de una década. Es uno de los firmantes en los dos únicos trabajos que han mostrado una relación inversa significativa entre ambas entidades. El primer trabajo data del año 2000 y en él se utilizó una muestra de 49 gestantes con diabetes mellitus gestacional frente a 4297 controles, viéndose una importante reducción media en los niveles de BHCG de las pacientes afectas. (0.78 MoMs vs 1.01 MoMs).(370) El segundo trabajo data de 2013 y cuenta con una muestra mucho mayor de 870 gestantes con diabetes mellitus gestacional frente a 6559 controles. La reducción es menos pronunciada aunque reseñable, del 7-9% en comparación con los controles.(138)

Sin embargo, existen varios trabajos en los que no se han encontrado diferencias significativas, incluyendo dos en los que ha participado Kevin Spencer. (371,372). Tul et al. no mostró diferencias significativas con una muestra de 27 gestantes con diabetes mellitus gestacional y 1109 controles, (368), como tampoco lo mostró el trabajo de Savvidou con una muestra de 779 casos y 41.007 controles. (147) Nuestro trabajo tampoco ha mostrado diferencias con una muestra de 153 casos y 4252 controles.

El estudio de BHCG se basa entre otros factores por la disponibilidad debida a la realización sistemática del cribado de aneuploidías en la población, ya que la relación entre la hormona y los mecanismos de resistencia insulínica son más bien indirecto. Sería interesante la realización de mayor número de estudios aprovechando su coste nulo al reutilizarlo del cribado de primer trimestre.

VI.2. MODELOS DE PREDICCIÓN

VI.2.1. Modelo de predicción de diabetes mellitus gestacional

Las variables sociodemográficas y analíticas de primer trimestre han podido utilizarse para formar un modelo multivariante de predicción de resultado del test de O'Sullivan. Utilizando una selección de diez variables (altura, edad, glucosa en ayunas, creatinina, ácido úrico, hematocrito, leucocitos, plaquetas, grupo 0), hemos podido producir un algoritmo con moderadas capacidades diagnósticas que incluye un área bajo la curva de 0.802 y en su mejor punto de corte una sensibilidad del 76.7 y especificidad del 72.3%.

Pese a los esfuerzos durante años de los grupos internacionales de investigación en diabetes y embarazo, son escasos los modelos multivariantes de predicción que se han publicado. Destacamos los principales como el de Sweeting et al, el de Lovati et al (390,392), y especialmente los del grupo de Nicolaides que aportan una metodología sólida y grandes tamaños muestrales. (106,108,211,315)

El trabajo de Sweeting et al. de 2017 es el más recientemente publicado. (390) Se trata de un trabajo del grupo australiano utilizando una cohorte multi-étnica formada por una muestra de aproximadamente 1000 pacientes con 248 casos de diabetes mellitus gestacional. Sweeting consigue desarrollar un modelo con un área bajo la curva de 0.90 (0.87 – 0.92), con una tasa de detección del 82.7% para una tasa de falsos positivos del 20%. Este modelo surge de la suma de variables

sociodemográficas así como de las variables PAPP-A, BHCG, pulsatibilidad de las arterias uterinas y presión arterial media. Las variables de primer trimestre no han mostrado en nuestro trabajo capacidades predictivas, y los otros dos factores no se han estudiado en otros trabajos recientes. De hecho, todas estas variables aportan escasa capacidad al modelo basal que emplea únicamente las variables sociodemográficas (índice de masa corporal, historia familiar de diabetes mellitus, historia previa de diabetes mellitus gestacional o macrosomía, etnia) y que tiene una sorprendente área bajo la curva de 0.88 (0.85 – 0.92). Los trabajos de Syngelaki et al. muestran modelos similares con áreas de 0.84 y 0.82, mientras que otros como el de Van Leewen et al. es de 0.77 o el de Lovati de 0.60. (211,315,392,471) Nuestro modelo multivariante, con una muestra de 150 casos y más de 4000 controles, usando solo factores sociodemográficos tiene un área bajo la curva de 0.69 (0.65 – 0.74) y no incluye los predictores de historia obstétrica de diabetes mellitus gestacional o macrosomía previa y el de historia familiar de diabetes mellitus. Es posible que si se hubieran podido incluir, en lugar de ser una de las limitaciones señaladas por una recogida de datos incompleta, el modelo alcanzara capacidades tan altas como las reseñadas por Sweeting et al.

Con respecto a los trabajos de los grupos de Nicolaidis, encontramos los de Syngelaki y Nanda. Los trabajos de Syngelaki de los años 2015 y 2016, más recientes, muestran áreas bajo la curva ligeramente inferiores de 0.84 y 0.82, con tasas de detección del 71% para una tasa de falsos positivos del 20%. (211,315) Los dos trabajos usan muestras muy similares a las de Sweeting et al. y también concluye que las variables analíticas añadidas, marcadores de inflamación como TNF y PCR, incrementan marginalmente la capacidad predictiva. Nuestro trabajo sí logró, añadiendo los marcadores analíticos, un incremento significativo del área bajo la curva desde 0,69 a 0,80, de manera similar al incremento en el modelo de Lovati de 0.60 a 0.70 al añadir el marcador PAPP-A. (392) Lovati et al. aportan el modelo de menor capacidad, con una sensibilidad del 62.87% y una especificidad del 54.64%. También tiene un tamaño muestral reducido con un diseño de casos y controles 1:1 de aproximadamente 300 pacientes en cada rama, frente a nuestra muestra que utiliza a la población general, dando una proporción de 25 a 1 con 150 casos y unos 4000 controles.

El trabajo de Nanda et al. de 2011, también del grupo de Nicolaidis, es quizás el que mayores bases ha sentado con respecto a los modelados de algoritmos multivariantes de predicción de diabetes mellitus gestacional. (106)

Utilizando un diseño retrospectivo con más de 11.000 pacientes y casi 300 casos de diabetes mellitus gestacional, Nanda et al. consiguieron un modelo basado solo en características sociodemográficas con un área bajo la curva de 0.788, lo que daba una capacidad de detección del 61.6% con una tasa de falsos positivos del 20%. Como variables analíticas utilizaron tres de los nuevos marcadores que se estaban estudiando: folistatina, SHBG y adiponectina. Mientras que el primer marcador no tuvo capacidad predictiva suficiente, los dos posteriores sirvieron para aumentar el área bajo la curva hasta el 0.842 y aumentar la capacidad de detección hasta el 74.1% con la misma tasa de falsos positivos.

Por último, señalar el trabajo de Van Leeuwen et al. del año 2010, que se centró únicamente en los factores sociodemográficos. (471) Utilizando una muestra de 1000 pacientes con muy pocos casos de diabetes mellitus gestacional, consiguieron desarrollar un modelo con área bajo la curva de 0.77 (0.69 – 0.85) con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 57.8%. El objetivo principal de dicho trabajo era comparar el modelo matemático frente a sistemas de puntuación alternativos que se habían desarrollado hace más de una década.

Comparando nuestro trabajo con los modelos propuestos, destaca el reducido número de marcadores utilizados en ellos. Aparte de las cuatro variables sociodemográficas básicas, la gran mayoría utiliza uno o dos marcadores adicionales. El modelo de Sweeting es el que más elementos añade, incluyendo dos variables analíticas, una ecográfica y una medida fisiológica. Syngelaki incluye dos variables analíticas, al igual que Nanda, y Lovati solo incluye una variable analítica. Ello señala uno de los principales problemas metodológicos de esta corriente de investigación, y es el contraste entre la gran cantidad de predictores estudiados y el escaso número incluido en los modelos estudiados. El significativo incremento resultante en nuestro modelo es indicativo de la necesidad de profundizar en el uso de dichos biomarcadores.

Otro aspecto que habría de ser destacado sería el enfoque de estudio utilizado en los modelos sobre qué tipo de marcadores utilizar. Nuestro enfoque de aprovechamiento de variables obtenidas de manera sistemática en el control obstétrico es utilizado por los modelos de Lovati y de Sweeting con respecto a los marcadores de primer trimestre, aunque no analizan más variables analíticas. Los trabajos del grupo de Nicolaidis, en cambio, parecen estar más centrados en el estudio de los nuevos biomarcadores como son la SHBG o la TNFa que en la sinergia planteada en nuestro trabajo.

Por lo tanto, podemos concluir que los resultados obtenidos en nuestro modelo están en línea con los modelos descritos en la literatura reciente. Hemos podido profundizar en algunos aspectos interesantes que no se tratan habitualmente, como es el aprovechamiento de variables obtenidas de manera sistemática en el control obstétrico. El desarrollo de algoritmos diagnósticos se ha entendido principalmente como modelos teóricos a partir de ciertas variables, sin tener en cuenta que la integración del mismo en el control de embarazo puede proporcionarlas sin costes adicionales. Por ejemplo, la glucosa en ayunas no es suficiente para un modelo de cribado basado en una única variable, y también dificulta la realización del mismo al tener que estar en ayunas. Sin embargo, esa variable se obtiene de manera rutinaria en el control analítico de primer trimestre, por lo que su utilización sería un valor añadido.

Nuestro modelo proporciona resultados similares con un coste cero, por lo que se podría emplear como base para el desarrollo de futuros modelos. El objetivo ya no sería el desarrollo de un algoritmo concreto y que demuestre coste-eficiencia, sino la búsqueda de uno o varios marcadores que pudieran proporcionar la optimización de sensibilidad y especificidad a nuestro modelo y cuyo coste fuera equivalente a la sustitución del actual sistema de cribado en semana 24 – 28. Con esta premisa, podemos evaluar en el futuro nuestro modelo, actualizando aquellas variables sociodemográficas que han estado ausentes y son de gran importancia como los antecedentes familiares y obstétricos, añadiendo otras variables que se recogen igualmente de manera sistemática como es el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas o la tensión arterial media, y la inclusión de uno o dos marcadores bioquímicos noveles como son la adiponectina o el SHBG, lo que podría desembocar a conseguir el tan ansiado premio de un modelo de cribado precoz válido y funcional.

VI.2.2. Modelo de predicción del test de O'Sullivan

Las variables sociodemográficas y analíticas de primer trimestre han podido utilizarse para formar un modelo multivariante de predicción de resultado del test de O'Sullivan. Utilizando una selección de diez variables (altura, IMC, edad, glucosa, creatinina, ácido úrico, leucocitos, reproducción, grupo B, raza árabe), hemos podido producir un algoritmo con moderadas capacidades diagnósticas que incluye un área bajo la curva de 0.693 y, en su mejor punto de corte, una sensibilidad del 60.4 y 69.9%.

La función del test de O'Sullivan es la selección previa de una subpoblación de alto riesgo dentro del grupo total de gestantes a la que poder aplicar la curva de sobrecarga oral de glucosa. (5) Utilizando nuestra muestra, vemos que la prevalencia en la población general de diabetes mellitus gestacional fue del 3,47% frente a una prevalencia del 17,32% en el subgrupo del O'Sullivan positivo. Es decir, la función del primer paso es eliminar a cuatro de cada cinco mujeres a las que se considera de bajo riesgo y testear a la mujer restante con el último paso del cribado. Tal y como decían los resultados del estudio HAPO, la intolerancia a hidrocarbonados durante el embarazo sigue una distribución continua, sin haber una clara separación entre el grupo de diagnosticas como diabéticas y las que no. (472)

Siguiendo esa hipótesis, la naturaleza de la disfunción glucémica es esencialmente la misma tanto para las diabéticas gestacionales como para aquellas gestantes que dan positivo al test de O'Sullivan, y por tanto, las variables predictivas utilizadas en la predicción de la diabetes mellitus gestacional pueden servir igualmente para la predicción del primer paso del cribado. Nuestros resultados confirman esta hipótesis, al haber obtenido un modelo válido. No obstante, las capacidades predictivas que hemos obtenido en nuestro modelo son sorprendentemente inferiores a las del modelo de cribado de diabetes mellitus gestacional. Ello implica que deben existir al menos ciertos matices fisiopatológicos entre las poblaciones que dan positivo al test de O'Sullivan y las poblaciones que dan positivo al cribado completo, de manera que al utilizar variables más específicas del último grupo nos dé peores resultados al aplicarlo en el primero. Con el actual modelo obtenido que cuenta con una de tasa de falsos positivos del 30%, sería recomendable utilizarlo como base de futuras modificaciones para lograr un algoritmo más preciso en vez de validarlo en la práctica clínica de manera prematura.

No hay en la literatura ningún trabajo que haya intentado replicar un modelo predictivo del test de O'Sullivan. Ello obedece a dos motivos principales. Por una parte, el objetivo de la mayoría de los grupos de investigación sería lograr un modelo de cribado precoz de diabetes mellitus que sustituyese a la prueba entera, incluyendo el primer paso. La consecución de un modelo válido de predicción del test de O'Sullivan sería, por tanto, una solución temporal al problema de fondo del cribado actual que es su pobre ventana de intervención. Por otro lado, la idea de poder simplificar la prueba para que así sea más aceptada por las

pacientes ya se ha logrado mediante la práctica del cribado de un solo paso con la curva de sobrecarga de 75 gr. Sociedades y organismos científicos como la OMS, la Endocrine Society, la ADA, o la NICE ya recomiendan la realización de este sistema facilitado. (5,68) Pese a que la tendencia general es al traslado al sistema de un paso, tenemos sociedades que continúan recomendando la realización del cribado de dos pasos. Destaca especialmente entre ellas la ACOG (24), así como la propia sociedad científica de nuestro país. (72)

Por tanto, cabe asumir que no es probable que aparezcan en el futuro modelos enfocados en la misma línea que el nuestro y, en caso de que se plantearan, seguirían estando supeditados al objetivo principal que es la consecución del modelo predictivo del cribado completo.

VI.2.3. Modelo de predicción del test de sobrecarga oral de glucosa

Las variables sociodemográficas y analíticas de primer trimestre han podido utilizarse para formar un modelo multivariante de predicción de resultado del test de O'Sullivan. Utilizando una selección de cinco variables (altura, glucosa, hematocrito, leucocitos, tabaquismo), hemos podido elaborar un algoritmo con moderadas capacidades diagnósticas que incluye un área bajo la curva de 0.693 y en su mejor punto de corte una sensibilidad del 72,7 y 59.9%.

La función de la curva de sobrecarga oral de glucosa de 100 gramos es la de confirmar una disfunción en el metabolismo de hidratos de carbono en aquella población de alto riesgo preseleccionada con el test de O'Sullivan. Se trataría de confirmar finalmente el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional. (5) Pese a que la subpoblación que ha superado el primer paso tiene un alto grado de sospecha de diabetes mellitus gestacional, los resultados muestran que un 80% de estas pacientes darán negativo en el segundo paso. Es decir, realizaremos una prueba costosa, elaborada, de más de tres horas de duración para acabar rechazando a 8 de cada 10 mujeres. El objetivo de un modelo como el planteado por nosotros sería la eliminación de este segundo paso y que, junto con el resultado positivo del primer paso, fuera suficiente para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

Nuestro estudio muestra que, utilizando una selección de tan solo cinco variables, podemos conseguir un modelo válido que pueda confirmar el resultado del test de O'Sullivan sin necesidad de realizar una nueva prueba de sobrecarga.

El algoritmo diagnóstico es capaz de detectar 7 de cada 10 mujeres que hubieran sido etiquetadas como diabetes mellitus gestacional con el sistema actual. No obstante, esta sensibilidad se consigue a costa de una tasa de falsos positivos del 40%, lo que plantearía dudas sobre su validación en la población general. Sí nos serviría como un primer modelo base sobre el que poder trabajar mejoras y modificaciones que permitan aumentar sus capacidades diagnósticas.

No existe en la literatura ningún trabajo que haya intentado replicar un modelo predictivo de la curva de sobrecarga oral. Ello obedece a los dos mismos motivos citados previamente en el apartado del modelo de predicción del test de O'Sullivan: el enfoque de estudio en la prueba de cribado completa y la sustitución del modelo de dos pasos por el de un único paso. Ciertamente la obtención de un modelo clínicamente válido permitiría el ahorro de una nueva prueba de tolerancia, con los costes que ello implica, pero seguiríamos diagnosticando la diabetes mellitus gestacional de manera tardía. Podemos asumir, igualmente, que no es probable que aparezcan en el futuro modelos enfocados en la misma línea que el nuestro y que todos los esfuerzos estarán dirigidos a la consecución del algoritmo diagnóstico completo.

VII. CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

Conclusión 1: Los datos sociodemográficos y analíticos de primer trimestre nos permiten obtener un modelo de cribado precoz de diabetes gestacional válido, con buenas capacidades predictivas.

Conclusión 2: Los datos sociodemográficos y analíticos de primer trimestre nos permiten obtener un modelo de predicción del resultado del test de O'Sullivan, con moderadas capacidades predictivas.

Conclusión 3: Los datos sociodemográficos y analíticos de primer trimestre nos permiten obtener un modelo de predicción del resultado del test de sobrecarga oral de glucosa, con moderadas capacidades predictivas.

Conclusión 4: Se ha podido evaluar la capacidad predictiva individual de cada uno de los marcadores utilizados. La mayoría de variables estudiadas coinciden con lo descrito en la literatura. Algunas variables no han mostrado las capacidades predictivas esperadas, como por ejemplo la PAPP-A o la B-HCG. Igualmente, hemos encontrado variables con resultados muy prometedores que no habían sido descritas previamente, destacando principalmente los leucocitos.

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser comentadas:

1. El estudio es unicéntrico y el tamaño muestral viene limitado por el número de partos del centro así como la baja prevalencia de diabetes mellitus gestacional. Este efecto se observa en la falta de asociación de diferentes variables en el estudio de sobrecarga oral de glucosa, que sí la han presentado en los otros modelos, y que probablemente la falta de significación esté provocada por la escasa muestra.

2. Debido a las limitaciones presupuestarias no hemos podido contar con alguno de los nuevos biomarcadores que se están estudiando y que podría haber arrojado mejores resultados a nuestro modelo, como por ejemplo la adiponectina. No obstante, ello nos ha servido también para hacer un enfoque de la creación de modelos multivariantes de predicción de diabetes mellitus gestacional a un coste cero, con las ventajas que ello conlleva.

3. La ausencia de algunas variables maternas que son factores de riesgo reconocidos, como puede ser el antecedente familiar de diabetes mellitus o bien el antecedente personal de macrosomía previa. Las razones de no incluir estos factores son debidas a una recogida subóptima de los mismos en las historias clínicas, lo que imposibilitaba su aplicación en una muestra tan grande de pacientes.

4. La falta de cumplimiento del cribado de diabetes mellitus gestacional por un porcentaje significativo de la población. Hemos tenido que excluir a muchas pacientes porque no se ha aplicado de manera adecuada el protocolo de estudio, bien sea por negación de la paciente, datos inconclusos o por fallos del propio sistema.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sweeting A, Park F, Hyett J. The first trimester : Prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):183–93.
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 1998;21(S2):161–7.
3. World Health Organization. Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva. Vol. 727, WHO - Technical Report Series;727. 1985. p. 1–113.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its complications. 1999. 1-59.
5. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care in diabetes - 2017. *Diabetes Care.* 2017;40 (sup 1)(January):s4–128.
6. Instituto Clínic de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). Protocolo de Diabetes Mellitus Gestacional. 2011;1–6. Available from: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/diabetes%20gestacional.pdf>
7. Galtier F. Definition , epidemiology , risk factors. *Diabetes & Metabolism.* 2010;36:628–51.
8. Hunt KJ, Schuller KL. The Increasing Prevalence of Diabetes in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(2):173–99.
9. Benhalima K, Mathieu C, Damm P, Van Assche A, Devlieger R, Desoye G, et al. A proposal for the use of uniform diagnostic criteria for gestational diabetes in Europe: an opinion paper by the European Board & College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Diabetologia.* 2016;59(8):1791.
10. Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. Gestational diabetes mellitus in Europe : prevalence , current screening practice and barriers to screening . A review. *Diabet Med.* 2012;29:844–54.
11. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the Prevalence of Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus Among a Racially / Ethnically Diverse Population of Pregnant Women . *Diabetes Care.* 2008;31(5):899–904.
12. Benhalima K, Mathieu C, Van Assche A, Damm P, Devlieger R, Mahmood T, et al. Survey by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology

- on screening for gestational diabetes in Europe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:197–202.
13. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes : the need for a common ground. *Lancet.* 2009;373(9677):1789–97.
 14. Yilmaz E, Kelekci KH, Kelekci S. Skin Tag and Acanthosis Nigricans : Do they have a Predictive Value for Gestational Diabetes Mellitus ? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011;119:419–22.
 15. Kalra P, Kachhwaha CP, Singh HV. Prevalence of gestational diabetes mellitus and its outcome in western Rajasthan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):677–80.
 16. Nilofer AR, Raju VS, Dakshayini BR, Zaki SA. Screening in high-risk group of gestational diabetes mellitus with its maternal and fetal outcomes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:74–8.
 17. Wahi P, Dogra V, Jandial K, Bhagat R, Gupta R, Gupta S, et al. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and its Outcomes in Jammu Region. *JAPI.* 2011;59:227–30.
 18. Seshiah V, Balaji V, Balaji MS, Sanjeevi CB, Green A. Gestational Diabetes Mellitus in India. *J Assoc Physicians India.* 2004;52:707–11.
 19. Neelakandan R, Sethu PS. Early Universal Screening for Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(4):12–4.
 20. Persson M, Winkvist A, Mogren I. Surprisingly low compliance to local guidelines for risk factor based screening for gestational diabetes mellitus - A population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9(1):53.
 21. Jelsma JGM, van Poppel MNM, Galjaard S, Desoye G, Corcoy R, Devlieger R, et al. DALI: Vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus (GDM) prevention: An European multicentre, randomised trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:142.
 22. MI Schmidt, BB Duncan, AJ Reichelt, L Branchtein, MC Matos, A Costa e Forti, et al. Gestational Diabetes Mellitus Diagnosed With a 2-h 75-g Oral Glucose Tolerance Test and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1151–5.
 23. Dabelea D, Snell-Bergeon J, Hartsfield C, Bischoff K, Hamman R, McDuffie R. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Over Time and by Birth Cohort. *Diabetes Care.* 2005;28(3):579–84.

24. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):49-64;
25. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus : A public health perspective. *Diabetes Care.* 2007;30:141-6.
26. Editorial. The global challenge of diabetes. *Lancet.* 2008;371:1723.
27. Getahun D, Nath C, Ananth CV, Chavez M, Smulian J. Gestational diabetes in the United States : temporal trends 1989 through 2004. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(525):1-5.
28. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health.* 2005;95(9):1536-9.
29. Ignell C, Claesson R, Anderberg E, Berntorp K. Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003-2012. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(4):420-4.
30. Gabbay-benziv R, Baschat A. Gestational diabetes as one of the “great obstetrical syndromes” e the maternal , placental , and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(2):150-5.
31. Correa PJ, Vargas J, Sen S, Illanes SE. Prediction of Gestational Diabetes Early in Pregnancy : Targeting the Long-Term. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77:145-9.
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(S2):112-9.
33. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 2005; 115(3):485-91.
34. Kirwan J, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J, Huston-Presley L, Friedman J, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002;51(7):2207-13.
35. Glass R, Kase N. *Clinical Gynecology Endocrinology & Metabolism.* 1984. 271-305.
36. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(4):343-56.

37. 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):756–64.
38. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Focus Review on Obesity. Reproduction*. 2010;140:365–71.
39. Powe CE. Early Pregnancy Biochemical Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):12.
40. Wier LM, Witt E, Burgess J, Elixhauser A. Hospitalizations Related to Diabetes in Pregnancy , 2008. 2010. 1-10.
41. Gajjar F, Maitra N. Intrapartum and perinatal outcomes in women with gestational diabetes and mild gestational hyperglycemia. *J Obstet Gynecol india*. 2005;55(2):135–7.
42. Sibai BM, Ross MG. Hypertension in gestational diabetes mellitus : Pathophysiology and long-term consequences. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(3):229–33.
43. Hawthorne G, Diabetologist C. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25(1):77–90.
44. Chamberlain C, Mcnamara B, Williams ED, Yore D, Oats J, Eades S. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia , Canada , New Zealand and the United States : a systematic review of the evidence for screening in early pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29:241–56.
45. Chew WF, Rokiah P, Chan SP, Chee W, Lee LF, Chan YM. Prevalence of glucose intolerance, and associated antenatal and historical risk factors among Malaysian women with a history of gestational diabetes mellitus. *Singapore Med J*. 2012;53(12):814–20.
46. Bellamy L, Casas J, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773–9.
47. Engeland A, Bjørge T, Dalveit A, Skurtveit S, Vangen S, Vollset S, et al. Risk of diabetes after gestational diabetes and preeclampsia . A registry-based study of 230,000 women in Norway. *Eur J Epidemiol*. 2011;26:157–63.

48. Mukerji G, Chiu M, Shah BR. Impact of gestational diabetes on the risk of diabetes following pregnancy among Chinese and South Asian women. *Diabetologia*. 2012;55:2148–53.
49. Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862–8.
50. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Impact of Maternal Diabetes on Epigenetic Modifications Leading to Diseases in the Offspring. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012:538474.
51. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glu C, Jørgensen T. The Prevalence of the Metabolic Syndrome in a Danish Population of Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus Is Three-Fold Higher than in the General Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4004–10.
52. Retnakaran R, Shah BR. Mild glucose intolerance in pregnancy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2009; 181:371–6.
53. Odar E, Wandabwa J, Kiondo P. Maternal and fetal outcome of gestational diabetes mellitus in Mulago Hospital , Uganda. *Afr Health Sci*. 2004;4(1):9–14.
54. Moore TR. Glyburide for the Treatment of Gestational Diabetes : A critical appraisal. *diabet*. 2007;30:209–13.
55. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter M, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(14):1339–48.
56. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of Diabetes in Pregnancy Diabetes Control and Complications Trial. *Curr Diab Rep*. 2012;12:33–42.
57. Creasy RK, Resnik R. *Creasy and Resnik’s maternal-fetal medicine : principles and practice*. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013.
58. Kjos S, Walther F, Montoro M, Paul R, Diaz F, Stabler M. Prevalence of respiratory distress at diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):898–903.
59. Hod M, Merlob P, Friedman S, Schoenfeld A, Ovadia J. Gestational Diabetes Mellitus A Survey of Perinatal Complications in the 1980s. *Diabetes*. 1991;40:74–8.

60. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. BMC Pregnancy and Childbirth Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2008;8(31):1–7.
61. Catalano PM, Thomas A, Huston-presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity : A very sensitive marker of abnormal in utero development. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(6):1698–704.
62. Ministry of Health. Screening , Diagnosis and Management of Gestational Diabetes in New Zealand A clinical practice guideline. Wellington: Ministry of Health; 2014
63. Opara PI, Jaja T, Onubogu UC. Morbidity and mortality amongst infants of diabetic mothers admitted into a special care baby unit in Port Harcourt, Nigeria. Ital J Pediatr. 2010;36(1):77.
64. Madi JM, Viecceli C, Barazzetti DO, Pavan G, Triches C, Araujo B. Gestational diabetes and perinatal outcomes : A case control study . J Med Med Sci. 2011;2(8):1022–7.
65. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. Overweight and the Metabolic Syndrome in Adult Offspring of Women with Diet-Treated Gestational Diabetes Mellitus or Type 1 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2464–70.
66. Yajnik CS. Fetal Programming of Diabetes : Still So Much to Learn ! Diabetes Care. 2010;33(5):4–6.
67. Nesbitt T, Gilbert W, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic born in california. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(2):476–80.
68. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy : management from preconception to the postnatal period. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3/resources/diabetes-in-pregnancy-management-from-preconception-to-the-postnatal-period-pdf-51038446021>
69. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2008;148(10):759–66.
70. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee A, Jeffries W, Robinson J. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2005;352(24):2477–86.

71. Hjelm K, Berntorp K, Frid A, Aberg A, Apelqvist J. Beliefs about health and illness in women managed for gestational diabetes in two organisations. *Midwifery*. 2008;24:168–82.
72. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE), Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Asistencia a la gestante con diabetes . Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av Diabetol*. 2015;31(2):45-59.
73. Minsart A, Lescrainier J, Vokaer A. Selective versus Universal Screening for Gestational Diabetes Mellitus : An Evaluation of Naylor ' s Model. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68:154–9.
74. Vitoratos N, Salamalekis E, Bettas P, Kalabokis D, Chrisikopoulos A. Which is the threshold glycose value for further investigation in pregnancy? 1997; *24(3):171-3*.
75. Juntarat W, Rueangchainikhom W, Promas S. 50-Grams Glucose Challenge Test for Screening of Gestational Diabetes Mellitus in High Risk Pregnancy. *J Med Assoc Thail*. 2007;90(4):617–23.
76. Punthumapol C, Tekasakul P. 50 Grams Glucose Challenge Test for Screening of Gestational Diabetes Mellitus in Each Trimester in Potential Diabetic Pregnancy. *J Med Assoc Thail*. 2008;91(6):787–93.
77. Tanir HM, Sener T, Gürer H, Kaya M. A ten-year gestational diabetes mellitus cohort at a university clinic of the mid-Anatolian region of Turkey. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(4):241-4.
78. Soheilykhah S, Rashidi M, Mojibian M, Dara N, Jafari F. An appropriate test for diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2011;270(10):785–8.
79. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and pregnancy. *Can J Diabetes*. 2013;37:343–6.
80. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 1).
81. Coustan DR, Lowe L, Metzger BE, Dyer A. The HAPO Study: paving the way for new diagnostic criteria for GDM. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):1–12.
82. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Interdonato ML, Pintaudi B, Di Benedetto A. Correspondence between first-trimester fasting glycaemia, and oral

- glucose tolerance test in gestational diabetes diagnosis. *Diabetes Metab J*. 2012;38(5):458–61.
83. Blackwell SC, Rouse DJ. SMFM Debates Gestational diabetes — Staying with old or marrying new guidelines Staying with old guidelines Marry old and new guidelines. *Am J Epidemiol*. 2011;204(5):371–2.
 84. Long H. Diagnosing gestational diabetes : can expert opinions replace scientific evidence ? *Diabetologia*. 2011;54:2211–3.
 85. Dahanayaka NJ, Agampodi SB, Ranasinghe ORJC, Jayaweera PMED, Wickramasinghe WAND, Adhikari ANCWB, et al. Inadequacy of the risk factor based approach to detect gestational diabetes mellitus. *Ceylon Med J*. 2012;57(1):5–9.
 86. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglucemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3).
 87. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Jiwani A, et al. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *J Matern Neonatal Med*. 2015;25(6):600–10.
 88. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus : systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:1–18.
 89. Alwan N, Tuffnell DJ, West J. Treatments for gestational diabetes (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3).
 90. Hawkins JS. Glucose Monitoring During Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2010;10:229–34.
 91. Goldstein D, Little R, Lorenz R, Malone J, Nathan D, Peterson C, et al. Tests of Glycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1761–73.
 92. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and Treatment of Gestational Diabetes. Scientific Impact Paper No. 23. 2011. Available from: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_23.pdf
 93. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. Brussels; 2009.

94. Langer O, Yegorov Y, Most O, Xenakis E. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:989–97.
95. Coustan DR. Pharmacological Management of Gestational Diabetes : An overview. *Diabetes Care.* 2007;30:206–8.
96. Elliot B, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T. Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: A model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;653–60.
97. Wei Z, Cao Y, Cong L, Zhou P, Zhang Z, Li J. Effect of metformin pretreatment on pregnancy outcome of in vitro matured oocytes retrieved from women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;(11):1149–54.
98. Ramos-Arroyo M, Rodriguez-Pinilla E, Cordero J. Maternal diabetes: the risk for specific birth defects. *Eur J Epidemiol.* 1992;8(4):503–8.
99. Tieu J, Crowther CA, Middleton P. Dietary advice in pregnancy for preventing gestational diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2).
100. Oostdam N, van Poppel MNM, Wouters MGAJ, van Mechelen W. Interventions for Preventing Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Women’s Heal.* 2011;20(10):1551–1563 13p.
101. Nicolaidis KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks’ assessment. *Prenat Diagn.* 2011;(31):3–6.
102. Huhn EA, Fischer T, Göbl CS, Todesco Bernasconi M, Kreft M, Kunze M, et al. Screening of gestational diabetes mellitus in early pregnancy by oral glucose tolerance test and glycosylated fibronectin: study protocol for an international, prospective, multicentre cohort trial. *BMJ Open.* 2016;6(10):e012115.
103. Salomon C, Scholz-Romero K, Sarker S, Sweeney E, Kobayashi M, Correa P, et al. Gestational diabetes mellitus is associated with changes in the concentration and bioactivity of placenta-derived exosomes in maternal circulation across gestation. *Diabetes.* 2016;65(3):598–609.
104. Ferreira AFA, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaidis KH. Maternal Serum Visfatin at 11 – 13 Weeks of Gestation in Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Chem.* 2011;613:609–13.
105. Ravnsborg T, Andersen LLT, Trabjerg ND, Rasmussen LM, Jensen DM, Overgaard M. First-trimester multimarker prediction of gestational diabetes mellitus using targeted mass spectrometry. *Diabetologia.* 2016;59(5):970–9.

106. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:135–41.
107. Theriault S, Forest J, Masse J, Gigue Y. Validation of early risk-prediction models for gestational diabetes based on clinical characteristics. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:419–25.
108. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow C, Sattar N, Nicolaides KH. First-Trimester Prediction of Gestational Diabetes Mellitus : Examining the Potential of Combining Maternal Characteristics and Laboratory Measures. *Diabetes.* 2010;59:3017–22.
109. Virjee S, Robinson S, Johnston DG. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med.* 2001;94:502–9.
110. Kim C, Berger D, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* 2007;30:1314–9.
111. McLean M, Chipps D, Cheung NW. Mother to child transmission of diabetes mellitus: does gestational diabetes program Type 2 diabetes in the next generation? *Diabet Med.* 2006;23:1213–5.
112. Williams MA, Qiu C, Dempsey J, Luthy DA. Familiar aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med.* 2003;48:955–62.
113. Kim C, Liu T, Valdez R, Beckles G. Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes? *Am J Obstet Gynecol.* 2009;
114. Hoseini S, Hantoushzadeh S, Shoar S. Evaluating the Extent of Pregravid Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus in Women in Tehran. *Iran Red Crescent Med Journal.* 2011;13(6):407–14.
115. Dahiya K, Sahu J, Dahiya A. Maternal and Fetal Outcome in Gestational Diabetes Mellitus — A Study at Tertiary Health Centre in Northern India. *Open access Libr J.* 2014;1:1–5.
116. Cheung NW, Wasmer G, Al-Ali J. Risk for gestational diabetes among Asian women. *Diabetes Care.* 2001;24:955–6.
117. Svare J, Pedersen H, Pedersen L. Perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obs Gynecol Scand.* 2001;80:899–904.

118. Kiani F, Naz M, Sayehmiri F, Sayehmiri K, Zali H. The Risk Factors of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis Study. *Int J women's health Reprod Sci.* 2017;5:253–63.
119. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25.
120. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes E, Visser GHA, Fauser BCJM, Maclon N. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12(6):673–83.
121. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipour A, Ahmadi J, Chehrazi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol.* 2014;176:149–52.
122. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome : Purposes and Pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59(2):141–54.
123. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A Unique Disorder of Insulin Action Associated With an Increased Risk of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med.* 1995;98:33–9.
124. Toulis KA, Goulis DG, Kolibianakis E, Venetis C, Tarlatzis B, Papadimas I. Risk of gestational diabetes mellitus in women with polycystic ovary syndrome : a systematic review and a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2009;92(2):667–77.
125. Mikola M, Hiilesmaa V, Halttunen M, Suhonen L, Tiitinen A. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16(2):226–9.
126. Reyes-Muñoz E, Castellanos-Barroso G, Ramirez-Eugenio BY, Ortega-Gonzalez C, Parra A, Castillo-Mora A, et al. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1467–71.
127. Radon P, McMahon M, Meyer W. Impaired Glucose Tolerance in Pregnant Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 1998;7844(99):194–7.
128. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care.* 2006;29(8):1915–7.

129. Szymanska M, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuroendocrinol Lett.* 2011;32(6):885–8.
130. Crane JMG, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Maternal and Perinatal Outcomes of Extreme Obesity in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2013;35(7):606–11.
131. Huidobro A, Prentice A, Fulford A, Rozowski J. Antropometría como predictor de diabetes gestacional: Estudio de cohorte. *Rev Med Chil.* 2010;138:1373–7.
132. Madhavan A, Kumari RB, Sanal MG. A pilot study on the usefulness of body mass index and waist hip ratio as a predictive tool for gestational diabetes in Asian Indians. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(12):701–7.
133. Forsum E, Sadurskis A, Wager J. Estimation of body fat in healthy swedish women during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 1989;50(3):465–73.
134. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(July):2725–33.
135. Stagnaro-green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease. *Thyroid.* 2011;21(10):1081–125.
136. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppas M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:785–90.
137. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham F. Relationship of Subclinical Thyroid Disease to the Incidence of Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol.* 2012;119(5):983–8.
138. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem.* 2013;50(6):603–10.
139. Leipold H, Worda C, Ozbal A, Husslein P, Krampfl E. First-Trimester Nuchal Translucency Screening in Pregnant Women Who Subsequently Developed Gestational Diabetes. *J Soc Gynecol Investig.* 2005;12(7):529–32.
140. Gur EB, Ince O, Turan GA, Karadeniz M, Tatar S, Celik E, et al. Ultrasonographic visceral fat thickness in the first trimester can predict metabolic syndrome and gestational diabetes mellitus. *Endocrine.* 2014;47:478–84.

141. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy : normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1256–61.
142. Neeland IJ, Ayers CR, Powell-wiley TM, Vega GL, Mcguire DK, De Lemos JA. Dysfunctional Adiposity and the Risk of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Obese Adults. *JAMA.* 2012;308(11):1150–9.
143. Kong AS, Williams RL, Smith M, SUSSMAN A, Skipper B, Hsi A, et al. Acanthosis Nigricans and Diabetes Risk Factors : Prevalence in Young Persons Seen in Southwestern US Primary Care Practices. *Ann Fam Med.* 2007;5(3):202–8.
144. Hermanns-le T, Scheen A, Pierard G. Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance. *Am J dermatology.* 2004;5(3):199–203.
145. Varthakavi PK, Waingankar A, Patel KL, Wadhwa SL, Khopkar U, Sengupta RA et al. Acanthosis nigricans: A dermatologic marker of metabolic disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002; 68 (2); 67 - 72
146. Lopez-alvarenga JC, Garcia-Hidalgo L, Landa-Anell M, Santos-Gomez R, Gonzalez-Barranco J, Comuzzie A. Influence of Skin Color on the Diagnostic Utility of Clinical Acanthosis Nigricans to Predict Insulin Resistance in Obese Patients. *Arch Med Res.* 2006;37:744–8.
147. Savvidou M, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaidis KH. First trimester maternal serum free b -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2012;119:410–6.
148. Mills J, Jovanovic L, Knopp R, Aarons J, Conley M, Park E, et al. Physiological Reduction in Fasting Plasma Glucose Concentration in the First Trimester of Normal Pregnancy: The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Metabolism.* 1998;47:1140–4.
149. Riskin-mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1639–43.
150. 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.* 2010;152(2):163–7.
151. 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):512–8.
152. Hivert MF, Allard C, Menard J, Ouellet A, Ardilouze JL. Impact of the Creation of a Specialized Clinic for Prenatal Blood Sampling and Follow-up Care in Pregnant Women. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2012;34(3):311–242.
153. Nielsen L, Ekblom P, Damm P, Glumer C, Frandsen M, Jensen DM, et al. HbA1c Levels Are Significantly Lower in Early and Late Pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200–1.
154. Mosca A, Paleari R, Dalfra MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006;52(6):1138–43.
155. O'Connor C, O'Shea PM, Owens LA, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for haemoglobin A1c (HbA1c) in pregnancy. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(5):905–9.
156. Greene M, Hare J, Cloherty J, Benacerraf B, Soeldner J. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology*. 1989;39:225–31.
157. Lapolla A, Dalfra MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, et al. Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77:465–70.
158. Osmundson SS, Norton ME, El-Sayed Y, Carter S, Faig JC, Kitzmiller JL. Early Screening and Treatment of Women with Prediabetes: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol*. 2016;33(2):172–9.
159. Iberg N, Fluckiger R. Nonenzymatic glycosylation of albumin in vivo. Identification of multiple glycosylated sites. *J Biol Chem*. 1986;261:13542–5.
160. Huang Y, Hu Y, Ma Y, Ye G. Glycated albumin is an optimal biomarker for gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2015;10(6):2145–9.
161. Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Katakami N, Nakatani Y, Sakamoto K, Matsuoka T, et al. Glycated Albumin is a Better Indicator for Glucose Excursion than Glycated Hemoglobin in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Endocr J*. 2008;55(3):503–7.
162. Gungor ES, Danisman N, Mollamahmutog L. Relationship between serum uric acid, creatinine, albumin and gestational diabetes mellitus. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(8):974–7.

163. Maged AM, Moety GAF, Mostafa WA, Hamed DA. Comparative study between different biomarkers for early prediction of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med.* 2013;1–5.
164. To WS, Midwood KS. Plasma and cellular fibronectin: distinct and independent functions during tissue repair. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2011;4(1):21.
165. Peters K, Greasby T, Lane N, Woolf A. Correlations between plasma levels of a fibronectin isoform subpopulation and C-reactive protein in patients with systemic inflammatory disease. *Biomarkers.* 2009;14(4):250–7.
166. Ylatupa S, Haglund C, Mertaniemi P, Vahtera E, Partanen P. Cellular fibronectin in serum and plasma: a potential new tumour marker? *British J Cancer.* 1995;71(9):578–582.
167. Kanters S, Banga J, Algra A, Frijns R. Plasma levels of cellular fibronectin in diabetes. *Diabetes Care.* 2001;24(2):323–7.
168. Rasanen J, Girsen A, Lu X. Comprehensive maternal serum proteomic profiles of preclinical and clinical preeclampsia. *J Proteome Res.* 2010;
169. Rasanen JP, Snyder CK, Rao P V, Mihalache R, Heinonen S, Gravett MG, et al. Glycosylated Fibronectin as a First-Trimester Biomarker for Prediction of Gestational Diabetes. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2013;122(3):586–94.
170. Rasanen J, Quinn MJ, Laurie A, Bean E, Roberts CT, Nagalla SR, et al. Maternal serum glycosylated fibronectin as a point-of-care biomarker for assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):82.e1–82e9.
171. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2015;12(1):14–9. s
172. Selvin E, Rawlings A, Grams M, Klein R, Sharret A, Steffes M, et al. Prognostic utility of fructosamine and glycated albumin for incident diabetes and microvascular complications. *Lancet diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):279–88.
173. Nouya AY, Nansseu JRN, Moor VJA, Pieme CA, Noubiap JJN, Tchoula CM, et al. Determinants of fructosamine levels in a multi-ethnic Sub-Saharan African population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;107(1):123–9.
174. Christensen BL, Williams M. Assessing postprandial glucose using 1 , 5-anhydroglucitol : An integrative literature review. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21:542–8.

175. Kim WJ, Park CY. 1,5-Anhydroglucitol in diabetes mellitus. *Endocrine*. 2013;43:33–40.
176. Kishimoto M, Yamasaki Y, Kubota M, Arai K, Morishima T. 1,5-Anhydro-D-glucitol evaluates daily glycaemic excursions in well-controlled NIDDM. *Diabetes Care*. 1995;18(8):1156–9.
177. Buse JB, Freeman JLR, Edelman S V, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycaemic marker. *Diabetes Technol Ther*. 2003;5(3):355–63.
178. Dungan K, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, et al. 1,5-Anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jun;29(6):1214–9.
179. Tam W, Scott M, Lau T, Arumanayagam M. The predictive value of serum 1,5-anhydro-D-glucitol in pregnancies at increased risk of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance. *Br J Obstet Gynaecol*. 2001;108(July):754–6.
180. Dworacka M, Wender-Ozegowska E, Winiarska H, Borowska M, Zawiejska A, Pietryga M, et al. Plasma anhydro-D-glucitol (1,5-AG) as an indicator of hyperglycaemic excursions in pregnant women with diabetes. *Diabet Med*. 2005;23:171–5.
181. Boritza KC, Castilhos I, Silva A, Alves C, Réa RR, Pedrosa FO, et al. 1,5-Anhydroglucitol serum concentration as a biomarker for screening gestational diabetes in early pregnancy. *Clin chem lab med*. 2014;52(8):179–81.
182. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981;68(6):1456–67.
183. Grewal E, Kansara S, Kachhawa G, Ammini A, Kriplani A, Aggarwal N, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects. *Metabolism*. 2012;61(5):715–20.
184. 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;22:1434–9.

185. 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):293–8.
186. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Fujii M, Ito K, Tsuchihashi K, et al. Acute and chronic regulation of serum sex hormone-binding globulin levels by plasma insulin concentrations in male noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(7):2515–9.
187. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):83–9.
188. Ding EL, Song Y, Manson J, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex Hormone–Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men. *N Engl J Med.* 2009;361:1152–63.
189. Kerlan V, Nahoul K, Le Martelot M, Bercovici J. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstanediol glucuronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;40:263–7.
190. 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(410):1–7.
191. Li S, Shin H, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin Levels and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2009;302(2):179–88.
192. Caglar GS, Ozdemir EDU, Cengiz SD, Demirtas S. Sex-hormone-binding globulin early in pregnancy for the prediction of severe gestational diabetes mellitus and related complications. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012;38(11):1286–93.
193. Cottrell H, Karnitis J. Sex Hormone – Binding Globulin Levels as a Predictor for Developing Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):143.
194. Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA, Quesenberry CP, Sridhar S, Kim C, et al. Prepregnancy SHBG Concentrations and Risk for Subsequently Developing Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37:1296–303.
195. Veltman-Verhulst S, Van Haeften TW, Eijkemans MJC, Valk HW De, Fauser BCJM, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before

- conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25(12):3123–8.
196. Berggren EK, Roeder HA, Boggess KA, Moss K, Offenbacher S, Campbell E, et al. First-Trimester Maternal Serum C-reactive Protein as a Predictor of Third-Trimester Impaired Glucose Tolerance. *Reprod Sci.* 2015;22(1):90–3.
 197. Ridker PM, Buring J, Cook NR, Rifai N. C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: An 8-Year Follow-Up of 14 719 Initially Healthy American Women. *Circulation.* 2003;107(3):391–7.
 198. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults 1. *Jama.* 1999;282:2131–5.
 199. Pradhan a D, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Assoc.* 2001;286(3):327–34.
 200. Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, Gaw A, Ford I, Lowe GDO, et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of Risk for the Development of Diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes.* 2002;51(5):1596–600.
 201. Ozgu-Erdinc AS, Yilmaz S, Yeral MI, Seckin KD, Erkaya S, Danisman AN. Prediction of gestational diabetes mellitus in the first trimester: comparison of C-reactive protein, fasting plasma glucose, insulin and insulin sensitivity indices. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;7058:1–6.
 202. 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):819–24.
 203. Bossick AS, Peters RM, Burmeister C, Kakumanu N, Shill JE, Cassidy-Bushrow AE. Antenatal inflammation and gestational diabetes mellitus risk among pregnant African-American women. *J Reprod Immunol.* 2016;115(2016):1–5.
 204. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-Reactive Protein and Gestational Diabetes : The Central Role of Maternal Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3507–12.
 205. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: Differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia.* 2006;49(6):1292–302.

206. Olszewski MB, Groot AJ, Dastyh J, Knol EF. TNF Trafficking to Human Mast Cell Granules: Mature Chain-Dependent Endocytosis. *J Immunol.* 2007;178(9):5701–9.
207. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993 ;259(5091):87-91.
208. González F, Minium J, Rote NS, Kirwan JP. Altered tumor necrosis factor α release from mononuclear cells of obese reproductive-age women during hyperglycemia. *Metabolism.* 2006;55(2):271–6.
209. Bo S, Signorile A, Menato G, Gambino R, Bardelli C, Gallo M, et al. C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in gestational hyperglycemia. *J Endocrinol Invest.* 2005;28:779–86.
210. Altinova AE, Toruner F, Bozkurt N, Bukan N, Karakoc A, Yetkin I, et al. Circulating concentrations of adiponectin and tumor necrosis factor- α in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(3):161–5.
211. Syngelaki A, Visser GHA, Krithinakis K, Wright A, Nicolaidis KH. First trimester screening for gestational diabetes mellitus by maternal factors and markers of inflammation. *Metabolism.* 2016;65(3):131–7.
212. Guillemette L, Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Moreau J, Menard J, et al. TNF dynamics during the oral glucose tolerance test vary according to the level of insulin resistance in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1862–9.
213. van der Poll T, Keogh C V, Guirao X, Buurman WA, Kopf M, Lowry SF. Interleukin-6 Gene – Deficient Mice Show Impaired Defense against Pneumococcal Pneumonia. *J Infect Dis.* 1997;176:439–44.
214. Lain KY, Daftaryt AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:407–11.
215. 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):524–30.
216. Abell SK, Shorakae S, Harrison CL, Hiam D, Moreno-Asso A, Stepto NK, et al. The association between dysregulated adipocytokines in early pregnancy and development of Gestational Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;e2926.

217. Hassiakos D, Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinoudaki I, Kappou D, Lavranos D, 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.* 2016 Jan;48(1):35-41.
218. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, Marita A, Bryant V, Hiscock R, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2008;45:157-65.
219. Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, Hsu YM, Scott H, Hession C, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis. *J Biol Chem.* 1997;272(51):32401-10.
220. Burkly LC, Michaelson JS, Hahm K, Jakubowski A, Zheng TS. TWEAKing tissue remodeling by a multifunctional cytokine: Role of TWEAK/Fn14 pathway in health and disease. *Cytokine.* 2007;40(1):1-16.
221. Feng F, Wang L, Albanese N, Holmes A, Xia P. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis attenuates the action of insulin in hepatocytes. *Endocrinology.* 2008;149(4):1505-13.
222. Vazquez-Carballo A, Ceperuelo-Mallafre V, Chacon MR, Maymo-Masip E, Lorenzo M, Porrás A, et al. TWEAK prevents TNF- α -induced insulin resistance through PP2A activation in human adipocytes. *AJP Endocrinol Metab.* 2013;305(1):E101-12.
223. Llauradó G, González-Clemente JM, Maymó-Masip E, Subías D, Vendrell J, Chacón MR. Serum levels of TWEAK and scavenger receptor CD163 in type 1 diabetes mellitus: Relationship with cardiovascular risk factors. A case-control study. *PLoS One.* 2012;7(8):1-8.
224. Kralisch S, Ziegelmeier M, Bachmann A, Seeger J, Lössner U, Blüher M, et al. Serum levels of the atherosclerosis biomarker sTWEAK are decreased in type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Atherosclerosis.* 2008;199(2):440-4.
225. Simón-Muela I, Llauradó G, Chacón MR, Olona M, Näf S, Maymó-Masip E, et al. Reduced circulating levels of TWEAK are associated with Gestational Diabetes Mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(1):27-35.
226. Fasshauer M, Bluher M, Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):488-99.

227. Görkem Ü, Küçükler FK, Toğrul C, Güngör T. Are adipokines associated with gestational diabetes mellitus? *J Turkish Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(4):186–90.
228. Haghiac M, Basu S, Presley L, Serre D, Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Patterns of adiponectin expression in term pregnancy: Impact of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3427–34.
229. Mazaki-tovi S, Kanety H, Sivan E. Adiponectin and Human Pregnancy. *Curr Diab Rep.* 2005;5:278–81.
230. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in Type 2 diabetic patients. *Arter Thrombo Vasc Biol.* 2000;20(1):1595–9.
231. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, Carr DB, Sinha MK, Boyko EJ, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetolog.* 2003;46:459–69.
232. Sattar N, Wannamethee SG, Forouhi NG. Novel biochemical risk factors for type 2 diabetes: pathogenic insights or prediction possibilities? *Diabetologia.* 2008;51:926–40.
233. Tsai P-J, Yu C-H, Hsu S-P, Lee Y-H, Huang I-T, Ho S-C, et al. Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition [Internet].* 2005;21(12):1095–9.
234. Retnakaran R, Conelly P, Maguire G, Sermer M, Zinman B, Hanley AJG. Decreased high molecular weight adiponectin in gestational diabetes: implications for the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24:245–52.
235. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Menard J, Ardilouze J-L, Perron P, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1577–83.
236. Williams MA, Qiu C, Muiy-rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA, et al. Plasma Adiponectin Concentrations in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2306–11.
237. 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):692–9.

238. Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016;45(3):633–45.
239. Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. Association between Serum Leptin Concentrations and Insulin Resistance: A Population-Based Study from China. *PLoS One.* 2013;8(1).
240. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):671–80.
241. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased Maternal Plasma Leptin in Early Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):519–25.
242. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* 2005 Jan 21;307(5708):426–30.
243. Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci.* 2009;16(10):921–37.
244. Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R, et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: Increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia.* 2006;49(4):744–7.
245. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an Adipocytokine with Proinflammatory and Immunomodulating Properties. *J Immunol.* 2007;178(3):1748–58.
246. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Holstein OD, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* 2004;113(9):1318–27.
247. Wojcik M, Chmielewska-Kassassir M, Grzywnowicz K, Wozniak L, Cypryk K. The relationship between tissue-derived hormones and gestational diabetes mellitus (GDM). *Endokrynol Pol.* 2014;65(2):134–42.
248. López-Bermejo A, Chico-Julià B, Fernández-Balsells M, Recasens M, Esteve E, Casamitjana R, et al. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration. *Diabetes.* 2006;55(10):2871–5.
249. Ma Y, Cheng Y, Wang J, Cheng H, Zhou S, Li X. The changes of visfatin in serum and its expression in fat and placental tissue in pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(1):60–5.

250. Lewandowski KC, Stojanovic N, Press M, Tuck S, Szosland K, Bienkiewicz M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes : a comparative study across various degrees of glucose tolerance. *Diabetologia*. 2007;50:1033–7.
251. Coskun A, Ozkaya M, Kiran G, Kilinc M, Arikan D. Plasma visfatin levels in pregnant women with normal glucose tolerance , gestational diabetes and pre-gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med*. 2010;23(9):1014–8.
252. Krzyzanowska K, Zemani L, Krugluger W, Schernthaner G, Mittermayer F, Schnack C, et al. Serum concentrations of retinol-binding protein 4 in women with and without gestational diabetes. *Diabetologia*. 2008;51:1115–22.
253. Gok DE, Yazici M, Uckaya G, Bolu SE, Basaran Y, Ozgurtas T, et al. The role of visfatin in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. *J endocrin*. 2011;3–7.
254. Mazaki-tovi S, Romero R, Kusanovic J, Vaisbuch E, Erez O, Than N, et al. Visfatin in human pregnancy: maternal gestational diabetes vis-a-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med*. 2009;37(3):218–31.
255. Rezvan N, Hosseinzadeh-Attar MJ, Masoudkabar F, Moini A, Janani L, Mazaherioun M. Serum visfatin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(5):1257–62.
256. Chan T, Chen Y, Lee C, Chou F, Wu L, Jong S, et al. Decreased Plasma Visfatin Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *J Soc Gynecol Investig*. 2006;10:364–7.
257. Akturk M, Altinova AE, Mert I, Buyukkagnici U, Sargin A, Arslan M, et al. Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:610–3.
258. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Szamatowicz J, Kretowski A, Gorska M. Visfatin in gestational diabetes : Serum level and mRNA expression in fat and placental tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;84:68–75.
259. Haider D, Handisurya A, Storck A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, et al. Visfatin Response to Glucose Is Reduced in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1889–91.
260. 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):13442–73.

261. Brandt B. Omentin, an adipokine with insulin-sensitizing properties, is negatively associated with insulin resistance in normal gestation. *J Perinat Med.* 2015;325–31.
262. Barker G, Lim R, Georgiou HM, Lappas M. Omentin-1 Is Decreased in Maternal Plasma, Placenta and Adipose Tissue of Women with Pre-Existing Obesity. *PLoS One.* 2012;7(8):1–8.
263. Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: A potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine.* 2012;42(2):243–51.
264. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrigs A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes.* 2009;58(12):2731–40.
265. Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Ramírez B, Rotellar F, Valentí V, et al. Increased levels of chemerin and its receptor, chemokine-like receptor-1, in obesity are related to inflammation: Tumor necrosis factor- α stimulates mRNA levels of chemerin in visceral adipocytes from obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(2):306–14.
266. Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, Vassart G, Parmentier M, Communi D. Neutrophil-Mediated Maturation of Chemerin: A Link between Innate and Adaptive Immunity. *J Immunol.* 2005;175(1):487–93.
267. Hare KJ, Bonde L, Svare J a, Randeve HS, Asmar M, Larsen S, et al. Decreased plasma chemerin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014;936–40.
268. Li X-M, Ji H, Li C-J, Wang P-H, Yu P, Yu D-M. Chemerin expression in Chinese pregnant women with and without gestational diabetes mellitus. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(1):19–24.
269. Barker G, Lim R, Rice GE, Lappas M. Increased chemerin concentrations in fetuses of obese mothers and correlation with maternal insulin sensitivity. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(11):2274–80.
270. Garces MF, Sanchez E, Ruiz-Parra AI, Rubio-Romero JA, Angel-Müller E, Suarez MA, et al. Serum chemerin levels during normal human pregnancy. *Peptides.* 2013;42:138–43.
271. Nanda S, Nikolettakis G, Markova D. Maternal serum retinol-binding protein-4 at 11–13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Metabolism.* 2013;62(6):814–9.

272. McGarry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2001;51(1):7–18.
273. Muoio D, Newgard C. A is for adipokine. *Nature*. 2005;436:337–8.
274. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Zdun D, Bozentowicz-Wikarek M, Sikora J, Chudek J, et al. Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass , metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome ? *Eur J Obstet Gynecol*. 2012;162:55–61.
275. Lin C, Lai M, Li T, Li C, Liu C-S, Chen C-C, et al. Relationship between serum retinol-binding protein 4 and visfatin and the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:24–9.
276. Graham T, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi T, Henry R, et al. Retinol-Binding Protein 4 and Insulin Resistance in Lean, Obese, and Diabetic Subjects. *N Engl J Med*. 2006;354:2552–63.
277. 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.
278. Chan T, Chen H, Chen Y, Lee C, Chou F, Chen I, et al. Increased Serum Retinol-Binding Protein 4 Concentrations in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2007;14(2):169–74.
279. Tepper BJ, Kim YK, Shete V, Shabrova E, Quadro L. Serum Retinol-Binding Protein 4 (RBP4) and retinol in a cohort of borderline obese women with and without gestational diabetes. *Clin Biochem*. 2010;43(3):320–3.
280. Khovidhunkit W, Pruksakorn P, Plengpanich W, Tharavanij T. Retinol-binding protein 4 is not associated with insulin resistance in pregnancy. *Metabolism*. 2012;61(1):65–9.
281. Tomedi L, Simhan H, Bodnar L. Early-pregnancy maternal vitamin D status and maternal hyperglucaemia. *Diabet Med*. 2013;30(9):1033–9.
282. Zavalza-Gómez AB, Anaya-Prado R, Rincón-Sánchez AR, Mora-Martínez JM. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(1):8–15.
283. Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal

- adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol*. 2005;186(3):457–65.
284. Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, et al. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine*. 2008;33(2):135–43.
285. Yang Y, Xiao M, Mao Y, Li H, Zhao S, Gu Y, et al. Resistin and insulin resistance in hepatocytes: Resistin disturbs glycogen metabolism at the protein level. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(5):366–74.
286. Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, Zonenberg A, Nikolajuk A, Kretowski A, et al. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(4):258–63.
287. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001;409(6818):307–12.
288. Siddiqui K, George TP. Resistin role in development of gestational diabetes mellitus. *Biomark Med*. 2017;11(7):579–86.
289. Takhsid MA, Zare Z. Resistin – 420 C/G polymorphism and serum resistin level in Iranian patients with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14(1):37.
290. Zhou Y, Zhang M, Guo W, Yu M, Xue K, Huang S, et al. Expression of resistin protein in normal human subcutaneous adipose tissue and pregnant women subcutaneous adipose tissue and placenta 1603. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2006;26:288–91.
291. Chen D, Fang Q, Chai Y, Wang H, Huang H, Dong M. Serum resistin in gestational diabetes mellitus and early postpartum. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(2):208–11.
292. Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A, Hassiakos D, Panoulis C, Deligeoroglou E, et al. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(2):112–8.
293. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, et al. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;76(3):351–7.

294. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, Pelle F, Marconi A, Cozzi V, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(3):447–53.
295. Noureldeen AFH, Qusti SY, Al-Seeni MN, Bagais MH. Maternal leptin, adiponectin, resistin, visfatin and tumor necrosis factor-alpha in normal and gestational diabetes. *Indian J Clin Biochem*. 2014;29(4):462–70.
296. Lobo TF, Torloni MR, Gueuvoghlian-Silva BY, Mattar R, Daher S. Resistin concentration and gestational diabetes: A systematic review of the literature. *J Reprod Immunol*. 2013;97(1):120–7.
297. Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N. Sfrp5 Is an Anti-Inflammatory Adipokine That Modulates Metabolic dysfunction in obesity. *Science (80-)*. 2011;329(5990):454–7.
298. Almario RU, Karakas SE. Roles of circulating WNT-signaling proteins and WNT-inhibitors in human adiposity, insulin resistance, insulin secretion, and inflammation. *Horm Metab Res*. 2015;47(2):152–7.
299. Hu Z, Deng H, Qu H. Plasma SFRP5 levels are decreased in Chinese subjects with obesity and type 2 diabetes and negatively correlated with parameters of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(3):391–5.
300. Hu W, Li N, Yang M, Luo X, Ran W, Liu D, et al. Circulating Sfrp5 is a signature of obesity-related metabolic disorders and is regulated by glucose and liraglutide in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):290–8.
301. Carstensen M, Herder C, Kempf K, Erlund I, Martin S, Koenig W, et al. Sfrp5 correlates with insulin resistance and oxidative stress. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(4):350–7.
302. Oztas E, Ozler S, Ersoy E, Ersoy AO, Tokmak A, Ergin M, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzle-related protein-5 levels. *J Matern Neonatal Med*. 2015;0(0):1–5.
303. Bobrow C, Holmes R, Muttukrishna S, Mohan A, Groome N, Murphy D, et al. Maternal serum activin A, inhibin A, and follistatin in pregnancies with appropriately grown and small-for-gestational-age fetuses classified by umbilical artery Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(2):283–7.
304. Zaragosi L, Wdziekonski B, Villageois P, Keophiphath M, Maumus M, Tchkonja T, et al. Activin A Plays a Critical Role in Proliferation and Differentiation of Human Adipose Progenitors. *Diabetes*. 2010;59(October):2513–21.

305. Florio P, Luisi S, Ciarmela P, Severi FM, Bocchi C, Petraglia F. Inhibins and activins in pregnancy. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;225:93–100.
306. Flanagan JN, Linder K, Mejhert N, Dungner E, Wahlen K, Decaunes P, et al. Role of Follistatin in Promoting Adipogenesis in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):3003–9.
307. Sidis Y, Mukherjee A, Keutmann H, Delbaere A, Sadatsuki M, Schneyer A. Biological Activity of Follistatin Isoforms and Follistatin-Like-3 Is Dependent on Differential Cell Surface Binding and Specificity for Activin, Myostatin, and Bone Morphogenetic Proteins. *Endocrinology*. 2006;147(October):3586–97.
308. Hu D, Tian T, Guo J, Wang H, Chen D, Dong M. Decreased maternal and placental concentrations of follistatin-like 3 in gestational diabetes. *Clin Chim Acta*. 2012;413(5–6):533–6.
309. Ciarmela P, Florio P, Toti P, Franchini A, Ginanneschi C, Ottaviani E, et al. Human placenta and fetal membranes express follistatin-related gene mRNA and protein. *J Endocrinol Invest*. 2003;26:641–5.
310. Gallinella A, Gallo R, Genazzani A, Matteo M, Caruso A, Woodruff T, et al. Episodic activin A in pregnant women. *Eur J Endocrinol*. 1996;135:340–4.
311. Muttukrishna S. Changes in peripheral serum levels of total activin A during the human menstrual cycle and pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Sep;81(9):3328–34.
312. Näf S, Escote X, Ballesteros M, Yañez RE, Simón-Muela I, Gil P, et al. Serum activin A and follistatin levels in gestational diabetes and the association of the activin A-follistatin system with anthropometric parameters in offspring. *PLoS One*. 2014;9(4).
313. Thadhani R, Powe CE, Tjoa M, Khankin E, Ye J, Ecker JL, et al. First-trimester follistatin-like-3 levels in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(3):664–9.
314. Petraglia F, De Vita D, Gallinelli A, Aguzzoli L, Genazzani AR, Romero R, et al. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Feb;80(2):558–61.
315. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. *Fetal Diagn Ther*. 2015;38:14–21.

316. Ong C, Lao T, Spencer K, Path F, Nicolaides KH. Maternal serum level of placental growth factor in diabetic pregnancies. *J Reprod Med*. 2004;(49):477–80.
317. Eleftheriades M, Papastefanou I, Lambrinouadaki I, Kappou D, Lavranos D, Akalestos A, et al. Elevated placental growth factor concentrations at 11–14 weeks of gestation to predict gestational diabetes mellitus. *Metabolism*. 2014;63(11):1419–25.
318. Mosimann B, Amylidi S, Risch L, Wiedemann U, Surbek D, Baumann M, et al. First-Trimester Placental Growth Factor in Screening for Gestational Diabetes. *Fetal Diagn Ther* . 2015;1–5.
319. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(5):591–8.
320. Mincheva-Nilsson L, Baranov V. The Role of Placental Exosomes in Reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):520–33.
321. Cuffe J, Xu Z, Perkins A V. Biomarkers of oxidative stress in pregnancy complications. *Biomark Med*. 2017;11(3):295–306.
322. Redman CWG, Sargent IL. Circulating Microparticles in Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia. *Placenta*. 2008;29:73–7.
323. Rice GE, Scholz-Romero K, Sweeney E, Peiris H, Kobayashi M, Duncombe G, et al. The effect of glucose on the release and bioactivity of exosomes from first trimester trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(10):1280–8.
324. Sarker S, Scholz-Romero K, Perez A, Illanes SE, Mitchell MD, Rice GE, et al. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy. *J Transl Med*. 2014;12(204):1–19.
325. Krauss R. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1496–504.
326. Bao W, Dar S, Zhu Y, Wu J, Rawal S, Li S, et al. Plasma concentrations of lipids during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus: A longitudinal study. *J Diabetes*. 2018 Jun;10(6):487-495;
327. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow C, Nicolaides KH, Sattar N. First-Trimester Circulating and Development of Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:1091–3.

328. Kumru P, Arisoy R, Erdogdu E, Demirci O, Kavrut M, Ardic C, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at first trimester in low-risk pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(6):815–20.
329. Zhou J, Zhao X, Wang Z, Hu Y. Combination of lipids and uric acid in mid-second trimester can be used to predict adverse pregnancy outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(12):2633–8.
330. Enquobahrie DA, Williams MA, Qiu C, Luthy DA. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70:134–42.
331. Diareme M, Karkalousos P, Theodoropoulos G, Strouzas S, Lazanas N. Lipid profile of healthy women during normal pregnancy. *J Med Biochem.* 2009;28(3):152–60.
332. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. High Uric Acid Level During the First 20 Weeks of Pregnancy is Associated with Higher Risk for Gestational Diabetes Mellitus and Mild Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(3):307–15.
333. Nakagawa T, Tuttle KR, Short R a, Johnson RJ. Hypothesis: fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2005;1(2):80–6.
334. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31(2):361–2.
335. C R, Samal S, Ghose S. Association of Elevated first Trimester Serum Uric Acid Levels with Development of GDM. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(12):OC01-5.
336. Laughon SK, Catovr J, Provins T, Roberts JM, Gandley RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;201(4):1–9.
337. Bateman DA, Thomas W, Parravicini E, Polesana E, Locatelli C, Lorenz JM. Serum creatinine concentration in very-low-birth-weight infants from birth to 34-36 wk postmenstrual age. *Pediatr Res.* 2015;77(5):696–702.
338. Bentley-Lewis R, Huynh J, Xiong G, Lee H, Wenger J, Clish C, et al. Metabolomic profiling in the prediction of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2015;58(6):1329–32.

340. Qiu C, Enquobahrie DA, Frederick IO, Sorensen TK, Fernandez MAL, David RM, et al. Early pregnancy urinary biomarkers of fatty acid and carbohydrate metabolism in pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;104(3):393–400.
341. Tai E, Tan M, Stevens R, Low Y, Muehlbauer M, Goh D, et al. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia.* 2010;53(4):757–67.
342. Wurtz P, Soinen P, Kangas AJ, Rönnemaa T, Lehtimäki T, Kähönen M, et al. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care.* 2013;36(3):648–55.
343. Shearer J, Fueger PT, Wang Z, Bracy DP, Wasserman DH, Rottman JN. Metabolic implications of reduced heart-type fatty acid binding protein in insulin resistant cardiac muscle. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2008;1782(10):586–92.
344. Tiikkainen M. Effects of identical weight loss on body composition and features of insulin resistance in obese women with high and low liver fat content. *Diabetes.* 2003;52(3):701.
345. Kunutsor SK, Apekey TA, Walley J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2013;178(2):159–71.
346. Yarrington CD, Cantonwine DE, Seely EW, McElrath TF, Zera CA. The Association of Alanine Aminotransferase in Early Pregnancy with Gestational Diabetes. *Metab Syndr Relat Disord.* 2016;14(5):254–8.
347. Leng J, Zhang C, Wang P, Li N, Li W, Liu H, et al. Plasma Levels of Alanine Aminotransferase in the First Trimester Identify High Risk Chinese Women for Gestational Diabetes. *Sci Rep.* 2016;6:27291.
348. Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HJ. γ -Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1994;11(5):586–92.
349. Zhang H, Forman HJ, Choi J. Γ -Glutamyl Transpeptidase in Glutathione Biosynthesis. *Methods Enzymol.* 2005;401(5):468–83.
350. Doi Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Iwase M, Tanizaki Y, et al. Liver enzymes as a predictor for incident diabetes in a Japanese population: the Hisayama study. *Obesity.* 2007;15(7):1841–50.

351. Lee D-H, Ha M-H, Kim J-H, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study. *Diabetologia*. 2003;46(3):359–64.
352. Sridhar SB, Xu F, Darbinian J, Quesenberry CP, Ferrara A, Hedderon MM. Pregravid liver enzyme levels and risk of gestational diabetes mellitus during a subsequent pregnancy. *Diabetes Care*. 2014;37(7):1878–84.
353. Papastefanou I, Eleftheriades M, Kappou D, Lambrinouadaki I, Lavranos D, Pervanidou P, et al. Maternal serum osteocalcin at 11-14 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(10):1025–31.
354. Bullo M, Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM, Salas-Salvado J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:249–55.
355. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton. *Cell*. 2007;130:456–69.
356. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):45–9.
357. Aoki A, Muneyuki T, Yoshida M, Munakata H, Ishikawa S e., Sugawara H, et al. Circulating osteocalcin is increased in early-stage diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(2):181–6.
358. Hossein-nezhad A, Mirzaei K, Maghbooli Z, Rahmani M, Larijani B. Resistin , adiponectin and visfatin ; can adipocytokines predict gestational diabetes mellitus and early post partum metabolic syndrome ? *Iran J Diabetes Lipid Disord*. 2010;9(21):1–8.
359. Winhofer Y, Handisurya A, Tura A, Bittighofer C, Klein K, Schneider B, et al. Osteocalcin Is Related to Enhanced Insulin Secretion in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):139–43.
360. Tabatabaei N, Giguère Y, Forest J, Rodd CJ, Kremer R, Rd HAW. Osteocalcin is Higher Across Pregnancy in Caucasian Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes*. 2014;38(5):307–13.
361. Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL. Pathophysiology Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early

- pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(7):25–32.
362. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes . A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;92(6):2017–29.
363. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Williams MA. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2008;3(11):1–6.
364. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei A-R, Larijani B. Correlation between vitamin D 3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:27–32.
365. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(5):524–7.
366. Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Menard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014;51:609–16.
367. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC, Mcneil RB, Ebeling M, Hollis BW. Vitamin D Deficiency and Insufficiency is Common during Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2011;28(1):7–12.
368. Tul N, Pušenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolič Ž. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-βhCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003;23(12):990–6.
369. Wright D, Papadopoulos S, Silva M, Wright A, Nicolaides KH. Serum free B-human chorionic gonadotropin in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46(1):51–9.
370. Ong C, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free p human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107:1265–70.
371. Spencer K, Cowans NJ, Spencer E, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness

- and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2010;30:937–40.
372. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949–53.
373. Madsen HN, Ekelund CK, Tørring N, Ovesen PG, Friis-Hansen L, Ringholm L, et al. Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(1):57–61.
374. Andersson. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM. *Diabetes Care.* 1994;
375. Ding EL. Sex Differences of Endogenous Sex Hormones and Risk of Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2006;295(11).
376. Oh J-YY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care.* 2002;25:55–60.
377. Morisset A, Dubé M, Drolet R, Robitaille J, Weisnagel J, Tchernof A. Sex hormone-binding globulin levels and obesity in women with gestational diabetes : relationship with infant birthweight. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(11):905–9.
378. Dokras A, Spaczynski RZ, Behrman HR, Duleba AJ. Testosterone levels in pregnant women correlate with the insulin response during the glucose tolerance test. *Fertil Steril.* 2003;79(3):492–7.
379. Gozukara YM, Aytan H, Ertunc D, Tok EC, Demirturk F, Sahin S, et al. Role of first trimester total testosterone in prediction of subsequent gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(2):193–8.
380. Thadhani R, Wolf M, Hsu-blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(1):171–6.
381. Usluogullari B, Usluogullari CA, Balkan F, Orkmez M. Role of serum levels of irisin and oxidative stress markers in pregnant women with and without gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2017;0(0):1–3.

382. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1a dependent myokine that derives browning of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–8.
383. Zhao D, Shen L, Wei Y, Xie J, Chen S, Liang Y, et al. Identification of candidate biomarkers for the prediction of gestational diabetes mellitus in the early stages of pregnancy using iTRAQ quantitative proteomics. *Proteomics Clin Appl*. 2017;11(7-8).
384. Zhang C, Ding Z, Lv G, Li J, Zhou P, Zhang J. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: A case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*. 2016;8(1):56–62.
385. Krop M, Lu X, Danser AHJ, Meima ME. The (pro)renin receptor. A decade of research: What have we learned? *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2013;465(1):87–97.
386. Gokulakrishnan K, Maheswari K, Mahalakshmi M, Kalaiyarasi G, Bhavadharini B, Pandey G, et al. Association of Soluble (PRO) Renin Receptor with Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract*. 2015;21(1):7–13.
387. Bonakdaran S, Kiafar B, Barazandeh Ahmadabadi F. Evaluation of insulin resistance in idiopathic hirsutism compared with polycystic ovary syndrome patients and healthy individuals. *Australas J Dermatol*. 2016;57(1):e1–4.
388. Watanabe N, Morimoto S, Fujiwara T, Suzuki T, Taniguchi K, Mori F, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus by soluble (pro)renin receptor during the first trimester. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2528–35.
389. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Oxvig C. Biology of pregnancy-associated plasma protein-A in relation to prenatal diagnostics : an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:1118–25.
390. Sweeting AN, Wong J, Appelblom H, Ross GP, Kouru H, Williams PF, et al. A first trimester prediction model for gestational diabetes utilising aneuploidy and pre-eclampsia screening markers. *J Matern Neonatal Med*. 2017;0(0):1–27.
391. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn*. 2011;(March):523–8.
392. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma

- protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(3):340–7.
393. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, et al. Maternal diabetes, large-for-gestational-age births, and first trimester pregnancy-associated plasma protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2372–9.
394. Fernandez M. Iron and copper chelation by flavonoids: an electrospray mass spectrometry study. *J Inorg Biochem.* 2002 Nov 11;92(2):105-11.
395. Swinkels DW, Janssen MCH, Bergmans J, Marx JJM. Hereditary hemochromatosis: Genetic complexity and new diagnostic approaches. *Clin Chem.* 2006;52(6):950–68.
396. Chen X, Scholl T, Stein T. Association of Elevated Serum Ferritin Levels and the Risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women. *Diabetes Care.* 2006;29(5):1077–82.
397. Harrison P, Arosio P. The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta.* 1996;1313:239–45.
398. Bao W, Rong Y, Rong S, Liu L. Dietary iron intake, body iron stores, and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2012;10(1):119.
399. White D, Collinson A. Red Meat , Dietary Heme Iron , and Risk of Type 2 Diabetes : The Involvement of Advanced. *Adv Nutr.* 2013;4:403–11.
400. Tuomainen T, Nyysönen K, Salonen R, Tervahauta A, Korpela H, Lakka T, et al. Body iron stores are associated with serum insulin and blood glucose concentrations. *Diabetes Care.* 1997;3:426–8.
401. Bowers KA, Olsen SF, Bao W, Halldorsson TI, Strom M, Zhang C. Plasma Concentrations of Ferritin in Early Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr.* 2016;146(9):1756–61.
402. Khambalia AZ, Aimone A, Nagubandi P, Roberts CL, McElduff A, Morris JM, et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabet Med.* 2016;33(9):1211–21.
403. Bao W, Rong S, Zhang M, Yu X, Zhao Y, Xiao X, et al. Plasma heme oxygenase-1 concentration in relation to impaired glucose regulation in a non-diabetic chinese population. *PLoS One.* 2012;7(3).

404. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. Microsomal heme oxygenase. Characterization of the enzyme. *J Biol Chem.* 1969;244(23):6388-94.
405. Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, Samukawa S, Hama M, Tanaka M, et al. Expression of heme oxygenase-1 in human leukemic cells and its regulation by transcriptional repressor Bach1. *Cancer Sci.* 2010;101(6):1409–16.
406. Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and Clinical Aspects of Heme Oxygenase. *Pharmacol Rev.* 2008;60(1):80–116.
407. Caselli C. Heme oxygenase-1 in patients with idiopathic left ventricular and coronary microvascular dysfunction: relationship with diabetes/insulin resistance. *Eur Heart J.* 2011;(S1).
408. Okuhara K, Kisaka T, Ozono R, Kurisu S, Inoue I, Soga J, et al. Change in bilirubin level following acute myocardial infarction is an index for heme oxygenase activation. *South Med J.* 2010;103(9):876–81.
409. Saukkonen K, Lakkisto P, Kaunisto M a, Varpula M, Voipio-Pulkki L-M, Varpula T, et al. Heme oxygenase 1 polymorphisms and plasma concentrations in critically ill patients. *Shock* 2010;34(6):558–64.
410. Sato T, Takeno M, Honma K, Yamauchi H, Saito Y, Sasaki T, et al. Heme oxygenase-1, a potential biomarker of chronic silicosis, attenuates silica-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(8):906–14.
411. Schmidt JE, Morgan JI, Rodriguez-Galindo C, Webb DL, Liang H, Tamburro RF. Heme oxygenase-1 messenger RNA expression is induced in peripheral blood mononuclear cells of pediatric cancer patients with systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5(6):554–60.
412. Jonas JC, Guiot Y, Rahier J, Henquin JC. Haeme-oxygenase 1 expression in rat pancreatic beta cells is stimulated by supraphysiological glucose concentrations and by cyclic AMP. *Diabetologia.* 2003;46(9):1234–44.
413. Bao W, Song F, Li X, Rong S, Yang W, Zhang M, et al. Plasma Heme Oxygenase-1 Concentration Is Elevated in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2010;5(8):1–7.
414. Qiu C, Hevner K, Enquobahrie DA, Williams MA. Maternal serum heme-oxygenase-1 (HO-1) concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2012;7(11):e48060.

415. Xin G, Du J, Wang Y-T, Liang T-T. Effect of oxidative stress on heme oxygenase-1 expression in patients with gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2014;7(2):478–82.
416. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson J. Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA*. 2004;291(16):1978–86.
417. Albertini J, Valensi P. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM: effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care*. 1998 Jun;21(6):1008-13.
418. Caballero AE, Arora S, Saouaf R, Lim SC, Smakowski P, Park JY, et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999;48(9):1856–62.
419. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Prikoszovich T, Tura A, Pacini G, et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in relation to impaired carbohydrate metabolism following pregnancy with gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):138.
420. Dudzik D, Knas M, Gocal M, Borzym-Kluczyk M, Szajda S, Knas-Karaszewska K, et al. Activity of N-acetyl- b -D-hexosaminidase (HEX) and its isoenzymes A and B in human milk during the first 3 months of breastfeeding. *Adv Med Sci*. 2008;53(2):300–4.
421. Arciuch L, Bielecki D. Isoenzymes of N-acetyl-b-hexosaminidase in complicated pregnancy. *Acta Biochim Pol*. 1999;46(4):977-83.
422. Magini A, Mencarelli S, Tancini B, Ciccarone V, Urbanelli L, Hasilik A, et al. Identification and characterization of mature beta-hexosaminidases associated with human placenta lysosomal membrane. *Biosci Rep*. 2008;28(4):229–37.
423. Dudzik D, Skotnicki M, Zarzycki W, Wisniewska R, Gorska M, Zwierz K. N-Acetyl-β-D-hexosaminidase in gestational diabetes mellitus - a preliminary study. *Adv Med Sci*. 2011;56(1):44–7.
424. Zwierz K, Zalewska a, W Z-Z. Isoenzymes Hex. Vol. 46, *Acta Biochimica Polonica*. 1999. p. 739–51.
425. Pitkanen E. beta-N-acetylglucosaminidase and beta-glucuronidase activities in insulin-dependent diabetic subjects with retinopathy. *Diabetologia*. 1980 Apr;18(4):275-8.
426. Whiting P. N-Acetyl-beta-D-glucosaminidase levels and the onset of diabetic microangiopathy. *Ann Clin Biochem*. 1983;20:15-9.

427. Severini G, Aliberti LM, Di Girolamo M. N-acetyl-beta-glucosaminidase isoenzymes in serum and urine of patients with diabetes mellitus. *Clin Chem.* 1988;34(12):2430–2.
428. Goren M, Sibai BM, El-Nazar A. Increased tubular enzyme excretion in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(4):906–8.
429. Kelly CJG, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JMC, Rumley A, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3287–90.
430. Eliasson MC, Jansson JH, Lindahl B, Stegmayr B. High levels of tissue plasminogen activator (tPA) antigen precede the development of type 2 diabetes in a longitudinal population study. The Northern Sweden MONICA study. *Cardiovasc Diabetol.* 2003;2:19.
431. Wannamethee S, Sattar N, Rumley A, Whincup P, Lennon L, Lowe G. Tissue Plasminogen Activator, von Willebrand Factor, and Risk of Type 2 Diabetes in Older Men. *Diabetes Care.* 2008;31(9):995–1000.
432. Tang X, Asano M, O'Reilly A, Farquhar A, Yang Y, Amar S. p53 is an important regulator of CCL2 gene expression. *Curr Mol Med.* 2012;12(8):929–43.
433. Inoue S, Egashira K, Ni W, Kitamoto S, Usui M, Otani K, et al. Anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy limits progression and destabilization of established atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation.* 2002;106(21):2700–6.
434. De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibson CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107(5):690–5.
435. Klein K, Satler M, Elhenicky M, Brix J, Krzyzanowska K, Scherthaner G. Circulating levels of MCP-1 are increased in women with gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2008;28:845–51.
436. Telejko B, Kuzmicki M, Zonenberg A, Niedziolko-Bagniuk K, Nikolajuk A, Szamatowicz J, et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 in women with gestational diabetes. *Folia Histochem Cytobiol.* 2007;45 Suppl 1:S153–6.
437. Fanos V, Atzori L, Makarenko K, Melis GB, Ferrazzi E. Metabolomics application in maternal-fetal medicine. *Biomed Res Int.* 2013;2013:720514.

438. Huynh J, Xiong G, Bentley-lewis R. A systematic review of metabolite profiling in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57:2453–64.
439. Roberts LD, Koulman A, Griffin JL. Towards metabolic biomarkers of insulin resistance and type 2 diabetes: Progress from the metabolome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):65–75.
440. Ho JE, Larson MG, Vasan RS, Ghorbani A, Cheng S, Rhee EP, et al. Metabolite Profiles During Oral Glucose Challenge. *Diabetes*. 2013;62:2689–98.
441. Horgan RP, Clancy OH, Myers JE, Baker PN. An overview of proteomic and metabolomic technologies and their application to pregnancy research. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2009;116(2):173–81.
442. Akturk M, Altinova A, Mert I, Dincel A, Sargin A, Buyukkagnici U, et al. Asymmetric dimethylarginine concentrations are elevated in women with gestational diabetes. *Endocrine*. 2010;38(1):134–41.
443. Graca G, Duarte I, Barros A, Goodfellow B, Diaz S, Pinto J, et al. Impact of prenatal disorders on the metabolic profile of second trimester amniotic fluid: a nuclear magnetic resonance metabolomic study. *J Proteome Res*. 2010;
444. Sertkaya AC, Kafkasli A, Turkcuoglu I, Karabulut AB. Asymmetric dimethylarginine level in hyperglycemic gestation. *Endocrine*. 2011;40(2):237–42.
445. Sachse D, Sletner L, Mørkrid K, Jenum AK, Birkeland KI, Rise F, et al. Metabolic Changes in Urine during and after Pregnancy in a Large, Multiethnic Population-Based Cohort Study of Gestational Diabetes. *PLoS One*. 2012;7(12):1–12.
446. Telejko B, Zonenberg A, Kuzmicki M, Modzelewska A, Niedziolko-Bagniuk K, Ponurkiewicz A, et al. Circulating asymmetric dimethylarginine, endothelin-1 and cell adhesion molecules in women with gestational diabetes. *Acta Diabetol*. 2009;46(4):303–8.
447. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1455–9.
448. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Poludasu S, Yanamadala S, Frishman WH, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular

- morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):226–31.
449. Toutouzias K, Riga M, Stefanadi E, Stefanadis C. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and other endogenous nitric oxide synthase (NOS) inhibitors as an important cause of vascular insulin resistance. *Horm Metab Res*. 2008;40(9):655–9.
450. Mittermayer F, Mayer B, Meyer A, Winzer C, Pacini G, Wagner O, et al. Circulating concentrations of asymmetrical dimethyl-L-arginine are increased in women with previous gestational diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(10):1372–8.
451. Chen X, Scholl TO, Leskiw M, Savaille J, Stein TP. Differences in maternal circulating fatty acid composition and dietary fat intake in women with gestational diabetes mellitus or mild gestational hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2010;33(9):2049–54.
452. Idzior-Walu B, Cyganek K, Sztefko K, Seghieri G, Breschi MC, Walu-Miarka M, et al. Total plasma homocysteine correlates in women with gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(4):309–13.
454. Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, et al. A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that. 2013;9(4):311–26.
455. McCormack SE, Shaham O, Mccarthy MA, Deik AA, Wang TJ, Gerszten RE, et al. Circulating Branched-chain Amino Acid Concentrations Are Associated with Obesity and Future Insulin Resistance in Children and Adolescents. *Pediatr Obes*. 2013;8(1):52–61.
456. Cetin I. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):610-7.
457. Sundsten T, Eberhardson M, Göransson M, Bergsten P. The use of proteomics in identifying differentially expressed serum proteins in humans with type 2 diabetes. *Proteome Sci*. 2006;4:22.
458. Liu X, Feng Q. Proteomics-based identification of differentially-expressed proteins including galectin-1 in the blood plasma of type 2 diabetic patients. *J Proteome Res*. 2009;8(3):1255-62.

459. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, Lee SM, Kim BJ, Park C, et al. Identification of Proteomic Biomarkers in Maternal Plasma in the Early Second Trimester That Predict the Subsequent Development of Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2012;19(2):202–9.
460. Davidsson P, Hulthe J, Fagerberg B, Olsson B-M, Hallberg C, Dahllöf B, et al. A proteomic study of the apolipoproteins in LDL subclasses in patients with the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *J Lipid Res.* 2005;46(9):1999–2006.
461. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell.* 2004;116(2):281–97.
462. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004;431:350–5.
463. Lycoudi A, Mavreli D, Mavrou A, Papantoniou N, Kolialexi A. miRNAs in pregnancy-related complications. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15(8):999–1010.
464. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum : a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res.* 2008;18:997–1006.
465. Zhu Y, Tian F, Li H, Zhou Y, Lu J, Ge Q. International Journal of Gynecology and Obstetrics Pro fi ling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus. *Int J Gynecol Obstet .* 2015;130(1):49–53.
466. Zhao C, Dong J, Jiang T, Shi Z, Yu B, Zhu Y, et al. Early Second-Trimester Serum MiRNA Profiling Predicts Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2011;6(8).
467. Li J, Song L, Zhou L, Wu J, Sheng C, Chen H, et al. A MicroRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia. *Cell Physiol Biochem.* 2015;37(1):243–52.
468. Guay C, Roggli E, Nesca V, Jacovetti C, Regazzi R. Diabetes mellitus, a microRNA-related disease? *Transl Res.* 2011;157(4):253–64.
469. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, et al. Plasma MicroRNA profiling reveals loss of endothelial MiR-126 and other MicroRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010;107(6):810–7.
470. Cao Y-L, Jia Y-J, Xing B-H, Shi D-D, Dong X-J. Plasma microRNA-16-5p, -17-5p and -20a-5p: Novel diagnostic biomarkers for gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(6):974–81.

471. van Leeuwen M, Opmeer BC, Zweers EJK, Ballegooie E Van, Brugge HG, de Valk HW, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus : a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2010;117:69–75.
472. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med.* 2008;358(19):1991–2002.
473. Osterman MJK, Martin JA, Menacker F. Expanded health data from the new birth certificate, 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2009;58(5):1–24.
474. Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou M, Souvatzoglou A. Decreased stature in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1998;41(9):997–1001.
475. Rudra C, Sorensen TK, Leisenring W, Dashow E, Williams M. Weight characteristics and height in relation to risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* 2007;165(3):302–8.
476. Moses RG, Mackay M. Gestational diabetes: Is there a relationship between leg length and glucose tolerance? *Diabetes Care.* 2004 May;27(5):1033-5
477. Branchtein L, Schmidt MI, Matos MC, Yamashita T, Pousada JM, Duncan BB. Short stature and gestational diabetes in Brazil. Brazilian Gestational Diabetes Study Group. *Diabetologia.* 2000;43(7):848–51.
478. Ogonowski J, Miazgowski T. Are short women at risk for gestational diabetes mellitus? *Eur J Endocrinol.* 2010;162(3):491–7.
479. Ganer Herman H, Dekalo A, Jubran L, Schreiber L, Bar J, Kovo M. Obstetric outcomes and placental findings in gestational diabetes patients according to maternal prepregnancy weight and weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 May;32(10):1682-1687.
480. Berlin I. Smoking-induced metabolic disorders: A review. *Diabetes Metab.* 2008;34(4):307–14.
481. Carlsson S, Midthjell K, Grill V. Smoking is associated with an increased risk of type 2 diabetes but a decreased risk of autoimmune diabetes in adults: An 11-year follow-up of incidence of diabetes in the Nord-Trøndelag study. *Diabetologia.* 2004;47(11):1953–6.
482. Manson JE, Ajani U, Liu S, Nathan D, Hennekens C. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med.* 2000 Nov;109(7):538-42.

483. Wendland EM, Pinto ME, Duncan BB, Belizán JM, Schmidt MI. Cigarette smoking and risk of gestational diabetes: A systematic review of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2008;8:1–8.
484. Dode MA, Santos Ida S. [Risk factors for gestational diabetes mellitus in the birth cohort in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004]. *Cad Saude Publica*. 2009;25(5):1141–52.
485. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Paries J, Valensi P, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Metabolism*. 2006;32(2):140–6.
486. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(3):551–63.
487. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol*.
488. Meo SA, Rouq FA, Suraya F, Zaidi SZ. Association of ABO and Rh blood groups with type 2 diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(2):237–42.
489. Berg K, Aarseth S, Lundevall J, Reinskou T. Blood groups and genetic serum types in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1967;3(1):30–4.
490. Sidhu L, Malhotra P, Singh S. ABO and Rh blood groups in diabetes mellitus. *Anthropol Anzeiger*. 1988;46(3):269–75.
491. Huidobro A, Torres D, Paredes F. Diabetes gestacional: asociación con grupo ABO. *Rev Med Chil [Internet]*. 2017;431–5.
492. Paré G, Chasman DI, Kellogg M, Zee RYL, Rifai N, Badola S, et al. Novel association of ABO histo-blood group antigen with soluble ICAM-1: Results of a genome-wide association study of 6,578 women. *PLoS Genet*. 2008;4(7):1–8.
493. Kamil M, Al-Jamal AN, Yusoff NM. Association of ABO blood groups with diabetes mellitus. *Lybian J Med*. 2010;5:1–4.
494. Bener A, Yousafzai MT. The distribution of the ABO blood groups among the diabetes mellitus patients. *Niger J Clin Pract*. 2014;17(5):567–8.
495. Zhang C, Li Y, Wang L, Sun S, Liu G, Leng J, et al. Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based study in Tianjin, China. *Diabetes Metab Res Rev*. 2015;31:627–37.

496. Karagoz H, Erden A, Ozer O, Esmeray K, Cetinkaya A, Avci D, et al. The role of blood groups in the development of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1613–7.
497. Modan M, Halkin H, Karasik A, Lusky A. Elevated serum uric acid - a facet of hyperinsulinaemia. *Diabetologia.* 1987;30:713–8.
498. Hamamoto S, Kaneto H, Kamei S, Shimoda M, Tawaramoto K, Kanda-Kimura Y, et al. Low bilirubin levels are an independent risk factor for diabetic retinopathy and nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2015;41(5):429–31.
499. Abbasi A, Deetman PE, Corpeleijn E, Ron T, Gans ROB, Hillege HL, et al. Europe PMC Funders Group Bilirubin as a potential causal factor in type 2 diabetes risk : a Mendelian randomization study. 2015;64(4):1459–69.
500. Liu C, Zhong C, Zhou X, Chen R, Wu J, Wang W, et al. Higher direct bilirubin levels during mid-pregnancy are associated with lower risk of gestational diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017;165–72.
501. Cleary-Goldman J. Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome. *Obs Gynecol.* 2008;112(1):85–92.
502. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55(2):171–5.
503. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Enfermedad tiroidea y gestación. *Progresos Obstet y Ginecol.* 2015;58:101–11.
504. Hanley AJG, Retnakaran R, Qi Y, Gerstein HC, Perkins B, Raboud J, et al. Association of Hematological Parameters with Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Nondiabetic Subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3824–32.
505. Wannamethee SG, Perry I. Hematocrit and risk of NIDDM. *Diabetes.* 1996;45(5):576–9.
506. Tamariz LJ, Young JH, Pankow JS, Yeh H-C, Schmidt MI, Astor B, et al. Blood Viscosity and Hematocrit as Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol.* 2008;168(10):1153–60.

507. 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):1192–6.
508. Moan A, Nordby G, Os I, Birkeland KI, Kjeldsen S. Relationship between hemorrheologic factors and insulin sensitivity in healthy young men. *Metabolism.* 1994;43(4):423–7.
509. Wójcik M, Mac-marcjanek K, Nadel I, Woźniak L, Cypryk K. Gestational diabetes mellitus is associated with increased leukocyte peroxisome proliferator-activated receptor γ expression. *Arch Med Sci.* 2015 Aug 12;11(4):779-87
510. Wojcik M, Zieleniak A, Zurawska-klis M, Cypryk K. Increased expression of immune-related genes in leukocytes of patients with diagnosed gestational diabetes mellitus (GDM). *Exp Biol Med.* 2016 Mar;241(5):457-65.
511. Gueuvoghlian-silva Y, Torloni MR, Mattar R, Oliveira LS De. Profile of Inflammatory Mediators in Gestational Diabetes Mellitus : Phenotype and Genotype. 2011;6:(241–50).
512. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Mar;287(3):421-7.
513. Kebapcilar L, Kebapcilar AG, Ilhan TT, Ipekci SH, Baldane S, Pekin A, et al. Is the mean platelet volume a predictive marker of a low Apgar score and insulin resistance in gestational diabetes mellitus? A retrospective case-control study. *J Clin Diagnostic Res.* 2016;10(10):6-10.
514. Sobel BE, Schneider DJ. Platelet function, coagulopathy, and impaired fibrinolysis in diabetes. *Cardiol Clin.* 2004;22(4):511–26.
515. Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2004;18(3):173–6.
516. Srivastava S, Joshi C, Sethi P, Agrawal A, Srivastava S. Altered platelet functions in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Thromb Res.* 1994;76(5):451–61.
517. Anfossi G, Russo I, Doronzo G, Trovati M. Contribution of insulin resistance to vascular dysfunction. *Arch Physiol Biochem.* 2009;115(4):199–217.
518. Brown A, Hong Y, Belder A, Beacon H. Megakaryocyte Ploidy and Platelet Changes in Human Diabetes and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:802–7.

519. Bessman J, Williams L, Gilmer P. Mean platelet volume. The inverse relation of platelet size and count in normal subjects, and an artifact of other particles. *Am J Clin Pathol.* 1981 Sep;76(3):289-93.
520. Martin J, Trowbridge T, Slater D. Mean platelet volume in myocardial infarction. *Br Med J.* 1983;287:1798.
521. Guzin K, Tomruk S, Tuncay YA, Naki M, Sezginsoy S, Zemheri E, et al. The relation of increased uterine artery blood flow resistance and impaired trophoblast invasion in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;272(4):283–8.
522. Dundar O, Yoruk P, Tutuncu L, Erikci A, Muhcu M, Ergur A, et al. Longitudinal study of platelet size changes in gestation and predictive power of elevated MPV in development of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008;28:1052–6.
523. Erikci A, Muhcu M, Dundar O, Ozturk A. Could mean platelet volume be a predictive marker for gestational diabetes mellitus? *Hematology.* 2008;13(1):46–8.
524. Iyidir OT, Degertekin CK, Yilmaz BA, Toruner FB, Akturk M, Arslan M. Elevated mean platelet volume is associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):640–3.

