

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“TITULO DE LA TESIS”

**“CAPACIDAD DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO PARA
DETECTAR DIABETES GESTACIONAL”**

Por

DR. (A) CAROLINA MEDRANO DE ÁVILA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

DICIEMBRE, 2019

**“CAPACIDAD DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO PARA
DETECTAR DIABETES GESTACIONAL”**

Aprobación de la tesis:



Dr. Leonardo G. Mancillas Adame
Director de la tesis



Dr. med José Gerardo González González
Co-Director de tesis



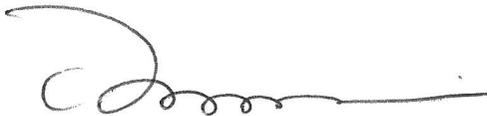
Dr. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación del Servicio de Endocrinología Clínica



Dr. Fernando J. Lavalle González
Jefe de Enseñanza del Servicio de Endocrinología Clínica



Dr. med. José Gerardo González González
Jefe del Servicio de Endocrinología Clínica



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme permitido llegar hasta aquí.

A mis abuelos por sus enseñanzas.

A mis padres por su apoyo y amor incondicional.

Al Dr. José Gerardo González González por haberme permitido ser parte de este programa.

Al Dr. Leonardo G. Mancillas Adame, mentor y maestro, por permitirme participar en este proyecto.

Al QCB Carlo Bonilla Báez, a MPSS Alexia González Vallejo, a MPSS Melissa Longoria y Est. Carlos de la Cruz de la Cruz quienes hicieron posible la captura y análisis de información de este proyecto.

Con especial dedicatoria a mi madre, quien es mi ejemplo y mi fortaleza.

A todos ustedes, gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN.	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.	21
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.	21
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	22
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	26
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.	27
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.	29

Capítulo IX

9. ANEXOS. 30

9.1 Carta de aceptación del protocolo. 30

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA. 31

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO. 47

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Criterios diagnósticos de DMG según las distintas organizaciones mundiales.....	48
2. Características clínicas basales de la población en estudio.....	49
3. Valores de corte glucosa plasmática en ayuno para diagnóstico de DMG.....	50
4. Desenlaces maternos y fetales por grupos.....	51

INDICE DE GRÁFICAS

Gráfica

1. Porcentaje de embarazadas por punto de corte de glucosa plasmática en ayuno....	52
--	----

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Reclutamiento y seguimiento.....	53
2. Curva ROC.....	53

“Capacidad de la glucosa plasmática en ayuno para detectar diabetes gestacional.”

RESUMEN.

Objetivo. Evaluar la capacidad de la glucosa plasmática en ayuno (GPA) para diagnosticar diabetes gestacional entre la semana 24 y 28 de gestación.

Diseño. Prospectivo observacional.

Participantes. Todas las embarazadas mayores de 18 años, con embarazo de producto único, que acuden a la realización de curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) de 75g entre la semana 24 y 28 de gestación en el laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario.

Desenlaces primarios y secundarios. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo, razón de verosimilitud positiva y negativa con un IC de 95% para los distintos puntos de corte de la glucosa plasmática en ayuno.

El objetivo secundario fueron los desenlaces materno-fetales en embarazadas con y sin Diabetes Mellitus Gestacional (DMG).

Resultados. Se diagnosticó DMG en 41 mujeres (24.46%). El 68% de los diagnósticos de DMG se hicieron con la glucosa plasmática en ayuno. La capacidad diagnóstica de la GPA para el punto de corte inferior de 80.5 mg/dL fue: sensibilidad 88.4%, especificidad 57.3%, VPN 93.8. El punto de corte superior fue de 90.5 mg/dL con una sensibilidad del 72.5% y especificidad del 97.2%, VPP 89.3. La probabilidad de no diagnosticar a las pacientes es de 11.6%. Con estos valores de corte, 125 mujeres (66%) pudieran evitar la CTOG de 75g.

Conclusiones. La GPA tiene una buena sensibilidad y valor predictivo negativo para ser utilizada en el tamizaje de DMG.

INTRODUCCIÓN.

En el 2017, se estima que había 204 millones de mujeres en el mundo viviendo con diabetes. Se proyecta que este número aumente a 308 millones para el año 2045.

Una de cada 3 de estas mujeres se encontraba en edad reproductiva (172).

Aproximadamente 21.3 millones o 16.2% de los nacidos vivos tuvieron alguna forma de hiperglucemia en el embarazo. Se estima que 85.1% eran por Diabetes Mellitus Gestacional. Uno de cada 7 nacimientos fue afectado por diabetes gestacional. La mayoría de los casos de hiperglucemia en el embarazo fueron en países de bajo y mediano ingreso donde la atención a la salud materna es limitada (IDF). Las mujeres latinas, incluyendo a las mexicanas, se consideran un grupo de alto riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus y diabetes gestacional (172).

La diabetes mellitus gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa que es identificada por primera vez durante el embarazo (5). También se define como diabetes diagnosticada durante el segundo y tercer trimestre del embarazo que no es diabetes franca. Este término fue utilizado por primera vez por Carrington en 1957 (1), pero no se volvió popular hasta 1961 con las publicaciones de John O'Sullivan (3). Sin embargo, este fenómeno de hiperglucemia en el embarazo que resuelve posterior al parto ya había sido notado previamente (4).

La diabetes gestacional ha cobrado gran importancia en los últimos años ya que se ha asociado a un aumento en el riesgo de complicaciones durante el embarazo tanto para la madre (en especial los trastornos hipertensivos del embarazo) como para el feto (sobre todo, los relacionados a crecimiento fetal y adiposidad excesivos). De igual manera, la diabetes gestacional identifica a un grupo de madres e hijos con mayor

riesgo para diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular prematura a largo plazo. Por lo tanto, el control glucémico en el embarazo es importante para lograr reducir el riesgo de desenlaces adversos que se relacionan con este padecimiento (10-12).

Sin embargo, a pesar de que se conocen los riesgos de esta enfermedad, no se ha logrado establecer un consenso a nivel mundial sobre los criterios diagnósticos lo cual dificulta poder realizar comparaciones (7) (8). Por ende, la prevalencia de esta enfermedad puede variar dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Esta confusión que se ha generado sobre los criterios diagnósticos nos ha llevado a cuestionar si estamos sobrediagnosticando esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia.

La prevalencia documentada de Diabetes Mellitus Gestacional varía de manera importante a nivel mundial desde 1 a >30%. Esto debido a la falta de consenso y uniformidad en las pruebas de tamizaje y criterios diagnósticos. Además, los criterios diagnósticos han cambiado con los años y es difícil diferenciar entre diabetes no diagnosticada y diabetes gestacional, lo cual complica aún más el cálculo de la prevalencia (13).

La Organización Mundial de la salud reportó la prevalencia mundial de diabetes gestacional de 2005-2018 por regiones. La prevalencia más alta se encuentra en los países del Medio Oriente y África del Norte con una mediana de 15.2% (rango intercuartil 8.8-20.0%), seguido por el Sureste de Asia (mediana 15%; rango de 9.6 a 18.3%), el Oeste del Pacífico (mediana de 10.3%, rango 4.5-20.3%), Sur y

Centroamérica (mediana de 11.2%; rango 7.1-16.6%), África Subsahariana (mediana 10.8%; rango 8.5-13.1%) y Norteamérica y el Caribe (mediana 7.0%; rango 6.5-11.9%). La prevalencia más baja diabetes gestacional con la variación más amplia se observó en Europa (mediana 6.1%; rango 1.8-31%). Sin embargo, existe importante variación entre los diferentes países de una región incluso entre las diferentes regiones de un mismo país. Por ejemplo, en la región del Oeste del Pacífico, la prevalencia varía de 4.5% en Japón a 18% en Singapur. A diferencia de los países de Norteamérica donde la prevalencia es más consistente. Existen pocos estudios para estimar la prevalencia en África y en centro y Suramérica (13).

FACTORES DE RIESGO.

Distintos estudios epidemiológicos han identificado múltiples factores de riesgo para diabetes gestacional. La mayoría coinciden que la edad materna avanzada, la etnicidad, historia de diabetes mellitus gestacional previa e historia familiar de Diabetes Mellitus tipo 2 son factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional. Sin embargo, recientemente han atraído la atención factores de riesgo asociados al periodo peri y preconcepcional (14,15).

Edad.

Existen estudios que han demostrado que la edad materna avanzada es un factor de riesgo para diabetes gestacional. En el estudio por Solomon y colaboradores en los Estados Unidos, se observó que las mujeres mayores de 40 años de edad

tenían el doble de riesgo de padecer diabetes gestacional en comparación con las menores de 30 años, con una prevalencia del 9.8% versus 4.1% respectivamente (16).

Etnicidad.

Como ya hemos mencionado antes, existe gran variabilidad en la prevalencia entre diferentes países. Lo cual nos indica que existen ciertas características inherentes a esa población que contribuyen a esta variabilidad. De igual manera, podemos observar variabilidad incluso en el mismo país. Sobre todo, en el caso de países multiétnicos. Tal es el caso de Australia, donde las mujeres de origen sudasiático tienen 4 veces más riesgo que las mujeres de origen australiano o neozelandés (21). De igual manera ocurre en California, Estados Unidos, donde las mujeres filipinas tienen la prevalencia más alta con 10.9% y las asiáticas con 10.2%. En cambio, la prevalencia más baja la tienen las mujeres blancas con un 4.5% y las afroamericanas con 4.4% (20). Estas diferencias entre etnias probablemente son multifactoriales e involucran las diferencias en la adiposidad, estilo de vida y la susceptibilidad genética.

Factores modificables en el estilo de vida.

El índice de masa corporal es un factor importante en el desarrollo de diabetes gestacional. El sobrepeso y obesidad antes del embarazo, definidos como un IMC $\geq 25 \text{Kg/m}^2$ son el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diabetes gestacional (22). El tabaquismo es otro factor importante. El que la madre fume durante el embarazo y si sus padres fumaron también están relacionados con un aumento en el

riesgo de diabetes gestacional (23). La actividad física antes y durante el embarazo disminuye el riesgo (24,25).

En cuanto a la dieta, no se han podido establecer conclusiones concretas de los estudios realizados (22). Sin embargo, existe evidencia de que una dieta deficiente en vitamina D (26) y C (27), así como un alto consumo de grasas durante el embarazo (28,29) se asocia con mayor riesgo de diabetes gestacional (22).

Estudios poblacionales han identificado que el consumo de bebidas azucaradas, papas, alimentos fritos, grasa animal y proteína pueden potencialmente elevar el riesgo de diabetes gestacional. De igual manera, una dieta baja en carbohidratos (36), pero alta en grasa animal y proteína, así como la tradicional dieta occidental (36) (con alto contenido de carne roja, carne procesada y productos de granos refinados, dulces, papas fritas y pizza) (25) se relacionan con un aumento en el riesgo de padecer diabetes gestacional.

En cuanto a los alimentos que pueden ser beneficiosos se encuentran: un mayor consumo de fibra (29), cacahuates (35) y un consumo prudente de fruta, vegetales de hoja verde, pollo y pescado (25), así como una dieta “mediterránea” (38).

Los hallazgos de estos estudios observacionales apuntan a que aproximadamente un 45% de los casos de diabetes gestacional pueden prevenirse al adoptar una dieta saludable antes del embarazo, mantener un IMC $<25 \text{ kg/m}^2$, realizar ejercicio más de 30 minutos al día y evitar fumar (39).

Factores de riesgo emergentes.

Así como en otras enfermedades multifactoriales, se ha encontrado evidencia que los factores ambientales y psicosociales también juegan un papel en el desarrollo de la diabetes gestacional. Por ejemplo, se ha asociado la exposición persistente a contaminantes orgánicos y disruptores endócrinos como los éteres difenil polibrominados (41) y el ácido perfluorooctanoico (42), con un aumento en el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. Así mismo, la depresión en el segundo y tercer trimestre también se ha asociado con un aumento en el riesgo (43).

Factores de riesgo genéticos.

Aunque existe evidencia de cierto componente de herencia en la etiología de la diabetes gestacional, son pocos los estudios que examinan estos factores genéticos y los hallazgos han sido inconsistentes. Se han encontrado nueve polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en 7 genes como el rs7903146 (en TCF7L2), rs12255372 (en TCF7L2), rs1799884 (-30G/A, en GCK) and rs5219 (E23K, en KCNJ11). La mayoría de éstos están involucrados en la regulación de la secreción de insulina y se asocian a un mayor riesgo de diabetes gestacional (44). En el único estudio de asociación genómica (GWAS) en la población asiática se identificaron dos variantes relacionadas rs10830962 (cerca MTNR1B) y rs7754840 (en CDKAL1) (45). En mujeres hispanas con DMG previa, el rs10830962, se asoció con compensación de la célula beta a la resistencia a insulina (46). Sin embargo, se requieren de más estudios en este aspecto.

FISIOPATOLOGÍA.

Las principales mecanismos fisiopatológicos de la diabetes mellitus gestacional son la resistencia a la insulina y los defectos en las células beta.

Para poder cumplir las necesidades energéticas en ayuno durante el embarazo, aumenta la producción de glucosa basal endógena en un 30% hacia el final de la gestación en mujeres sanas (51). Esto a pesar de que aumentan los niveles de insulina en ayuno. La sensibilidad periférica a la insulina disminuye hasta un 50% hacia el final de la gestación (52). En respuesta a esto, en mujeres sanas, se aumenta la producción de insulina 2 a 3 veces para poder mantener euglucemia.

CONSECUENCIAS.

La primera descripción de las consecuencias de la diabetes gestacional surgió de la observación de que las pacientes embarazadas con diabetes franca tenían las mismas complicaciones en embarazos previos al diagnóstico de su diabetes, por lo tanto, se especuló que estas mujeres tenían hiperglucemia prediabética no detectada en sus embarazos previos. Las consecuencias se dividen a corto y largo plazo, así como en maternas y fetales. Los criterios diagnósticos de diabetes gestacional derivan de los riesgos maternos a largo plazo (3).

Consecuencias a corto plazo.

Diversos estudios observacionales tanto retrospectivos como prospectivos demostraron que la diabetes gestacional se asocia con pobres desenlaces materno-fetales. Las complicaciones a corto plazo incluyen: preclampsia, polihidramnios, cesárea, distocia

de hombros, laceraciones del canal de parto, sobrecrecimiento fetal (macrosomía), hipoglucemia neonatal, ictericia y, en algunos estudios, mortalidad perinatal (97-102). Además, este riesgo de complicaciones materno-fetales es proporcional al aumento de la glucosa materna, aún estando dentro de rangos normales (103-106).

Sin embargo, las mujeres con DMG también tienen otros factores de riesgo para pobres desenlaces materno-fetales como sobrepeso, mayor edad, sedentarismo o pertenecer a un grupo étnico minoritario. Por lo tanto, por muchos años existió controversia sobre si el riesgo estaba asociado a estos factores o a la hiperglucemia materna (107). Posteriormente, el estudio de Hiperglucemia y Desenlaces Adversos en el Embarazo (HAPO, por sus siglas en inglés) (108), resolvió este dilema. En estudio grande multinacional que fue trascendental en el tema, documentando que la hiperglucemia materna aumenta el riesgo de manera lineal y progresiva de preclampsia, parto pretérmino, cesárea, producto grande para edad gestacional, distocia de hombros, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia e ingreso a terapia intensiva neonatal, sin establecer puntos de corte claros (108). El riesgo absoluto va desde 1.8% para distocia de hombros hasta 16.6% para adiposidad neonatal. Los valores de la CTOG de 75g que se asociaron más fuertemente con pobres desenlaces fueron la glucosa a 1 y 2 horas. El tratamiento de la DMG ha demostrado disminuir o, incluso prevenir, complicaciones maternas y fetales a corto plazo, particularmente reducción en la frecuencia de producto grande para edad gestacional y de preclampsia en un ~50% (109,110).

Consecuencias a largo plazo.

Desde la creación de los criterios diagnósticos originales por O' Sullivan, es bien reconocido que las mujeres con niveles elevados de glucosa durante el embarazo tienen un riesgo incrementado de desarrollar diabetes (principalmente DMT2) posteriormente (111). Por lo tanto, la DMG es el mejor factor de riesgo conocido para DMT2 (112). Algunos de los factores de riesgo para desarrollar DMT2 después de haber padecido DMG son: alto IMC, hiperglucemia en etapas tempranas del embarazo, niveles elevados de glucosa al diagnóstico, necesidad de tratamiento con insulina durante el embarazo e intolerancia a la glucosa en el postparto. En el 2018, el estudio de seguimiento del HAPO (HAPO-FUS) se pudo observar la historia natural de las mujeres que fueron diagnosticadas con DMG utilizando los criterios de la IADPSG y que no recibieron tratamiento en el embarazo índice (116). El seguimiento promedio de este estudio fue a 11.4 años. La DMG no tratada claramente se relacionó con riesgos a largo plazo para la madre y el producto. En algunas poblaciones, se relacionó con un riesgo aumentado de DMT1. Además, las mujeres con DMG previa tienen un aumento en el riesgo de padecer síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, renal, hepática y retiniana.

En un estudio de seguimiento en Dinamarca de los hijos de mujeres con DMG, el 21% de los hijos tenían prediabetes o diabetes con un aumento de 8 veces en el riesgo comparado con el resto de la población. Además, el riesgo de sobrepeso y síndrome metabólico es 2 a 4 veces mayor. La sensibilidad y secreción de insulina también se encontraron disminuidas en estos sujetos. En otro estudio de casi 100,000 mujeres embarazadas, los hijos de las mujeres que tuvieron DMG presentaron mayores niveles

de glucosa plasmática en ayuno, de resistencia a la insulina, de adiposidad y de perfil de riesgo cardiovascular (11).

A pesar de los beneficios demostrados en el tratamiento de la DMG al reducir complicaciones maternas y fetales inmediatas, no existe beneficio en los desenlaces fetales a largo plazo (133,134). Sin embargo, los estudios de seguimiento en el postparto son de corta duración relativamente (4-10 años) y aún se esperan los resultados a largo plazo.

DIAGNÓSTICO.

La definición que prevalece se basa en el artículo histórico de O'Sullivan y Mahan (3). Estos autores reportaron los resultados de un subgrupo de mujeres (752 mujeres) que recibieron la CTOG de 50g sin ayuno (prueba de reto de glucosa) en su primera visita de control prenatal y posteriormente una CTOG de 100g formal de 3 horas. Sus resultados son la base histórica de los criterios diagnósticos de DMG en EUA. Estos resultados dieron pie a los puntos de corte de glucosa en sangre para DMG (ayuno 90 mg/dL; 1 hora 165 mg/dL; 2 horas 145 mg/dL; 3 horas 125 mg/dL) con la decisión arbitraria de que dos niveles elevados eran requeridos para el diagnóstico.

Posteriormente, los criterios diagnósticos originales de O' Sullivan fueron modificados al final de los 80s y principios de los 90s por Carpenter y Coustan (160) y el Grupo Nacional de Datos de Diabetes (NDDG) (161) (**Tabla 1**) para compensar por los cambios en la metodología de laboratorio. Sin embargo, los criterios de la NDDG olvidaron corregir para la medición de otras sustancias diferentes a glucosa en los estudios originales de O'Sullivan y, por lo tanto, produjeron puntos de corte más

elevados. Sin embargo, estos criterios aún son reconocidos por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (162).

Después del estudio HAPO (108,163-165), el cual utilizó la CTOG de 75g entre las 24 y 32 semanas de gestación realizando mediciones de glucosa en ayuno, a la hora y a las 2 horas en una cohorte de 23,316 mujeres, la IADPSG publicó recomendaciones en el 2010 para la identificación y clasificación de hiperglucemia en el embarazo. La IADPSG recomendó el método de un solo paso con una CTOG entre las semanas 24 y 28 de gestación y propusieron nuevos puntos de corte para el diagnóstico basados en el riesgo de nacimiento de un producto afectado por las principales complicaciones fetales causadas por hiperglucemia materna (tamaño al nacimiento aumentado, aumento de adiposidad y niveles elevados de péptido C en sangre del cordón umbilical) según lo reportado por el estudio HAPO.

Las nuevas recomendaciones de la IADPSG publicadas en el 2010 (166) fueron ampliamente aceptadas y preferidas por los principales organismos internacionales. Sin embargo, algunos países se oponen a este cambio, principalmente por el aumento en el número de mujeres diagnosticadas con el cambio en los puntos de corte. Por este motivo, muchos países han optado por crear sus propios métodos de tamizaje. Incluso, en los últimos años, han surgido esfuerzos en diferentes partes del mundo por simplificar el tamizaje para DMG y disminuir la necesidad de tamizaje universal con CTOG (disminuyendo costos), utilizando únicamente la glucosa plasmática en ayuno para clasificar correctamente a las embarazadas en: DMG confirmada, descartada y en las que requieren realización de pruebas diagnósticas adicionales.

En el 2010, Agarwal y colaboradores (170), realizaron un estudio en los Emiratos Árabes para determinar el impacto de los criterios de la IADPSG y la ADA en el diagnóstico de DMG y determinar el punto de corte de la glucosa plasmática en ayuno para descartar o confirmar DMG. Realizaron CTOG de 75g a 10,283 embarazadas y establecieron puntos de corte para confirmar o descartar DMG. Concluyeron que el punto de corte de ≥ 92 mg/dl establecía el diagnóstico y < 80 mg/dl lo descartaba con una sensibilidad de 95.4%. Estableciendo estos puntos de corte, se hubieran evitado el 50.6% de las CTOG.

En 2013, Zhu et al. en China (168), evaluaron la utilidad de la glucosa plasmática en ayuno a las 24-28 semanas de gestación como tamizaje para DMG. Realizaron CTOG de 75g a 24,854 embarazadas sin DM previa en 15 hospitales. Reportaron que un valor de corte de ≤ 80 mg/dl descartó DMG en 15,369 (38.2%), con la posibilidad de no diagnosticar al 12.2%, con un VPP de 0.322 y VPN de 0.928.

En ese mismo año, Savona-Ventura (169) y su equipo realizaron un estudio en 11 países del Mediterráneo para determinar si la valoración de factores de riesgo para DMG puede sustituir la necesidad de la CTOG 75g como tamizaje universal en áreas de bajos recursos. Se realizó antropometría y se obtuvieron datos obstétricos y desenlaces fetales en 1368 embarazadas. Ellos observaron que un punto de corte de glucosa plasmática en ayuno de 90mg/dl identifica aprox. 73,9% de las pacientes con DMG, 9.8% falsos positivos.

Posteriormente, en 2014, Trujillo y su grupo (171), evaluaron el desempeño de la GPA para determinar la necesidad de CTOG 75g completa para diagnóstico de DMG por criterios de la IADPSG en los hospitales del sistema nacional de salud de 6 ciudades en

Brasil. Se les realizaron CTOG de 75g a 4,926 embarazadas entre la semana 24-28 de gestación. Determinaron que con un punto de corte de GPA de 80 mg/dl, sólo 38.7% de todas las embarazadas requieren CTOG 75g, y detectaría el 96.9% de todos los casos de DMG.

Debido a la alta prevalencia de DMG en la población mexicana y a la escasez de recursos económicos en algunas áreas del país, consideramos necesario la simplificación del diagnóstico de DMG con la finalidad de identificar a embarazadas con factores de riesgo y enfocar los recursos de manera más eficiente en este grupo. En este estudio, buscamos determinar un punto de corte para confirmar o descartar DMG acorde a nuestra población.

HIPÓTESIS.

En pacientes embarazadas entre la semana 24 y 28, la glucosa de ayuno será predictor de una CTOG anormal en el 85% de los casos con DMG.

OBJETIVO.

PRIMARIO.

Determinar los niveles de glucosa plasmática en ayuno que operen con los mejores VPP y VPN para nuestra población de estudio con la intención de proponer puntos de corte en los que se pueda evitar la realización de una CTOG de 75 gramos.

SECUNDARIO.

Determinar la precisión diagnóstica para los diferentes puntos de corte de la glucosa plasmática en ayuno a través del cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como razón de verosimilitud positiva y negativa.

Desenlaces perinatales en pacientes con y sin DMG.

ORIGINALIDAD.

Hasta la fecha, no existe un estudio prospectivo de las mismas características poblacionales realizado en la población mexicana.

JUSTIFICACIÓN.

La correcta identificación de un punto de corte con una simple glucosa plasmática en ayuno para determinación del riesgo de desarrollar DMG podría evitar la realización de un gran número de CTOG 75g y con esto, poder utilizar de manera más eficiente los recursos, así como simplificar el diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

TIPO DE ESTUDIO. Estudio de cohorte observacional prospectivo.

POBLACIÓN.

Embarazadas mayores de 18 años de edad a quienes se realizó la CTOG de 75g entre la semana 24 y 28 de gestación en el laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Pacientes embarazadas mayores de 18 años, con embarazo único, a quienes se les realizó la CTOG de 75g entre la semana 24 y 28 de gestación en nuestro hospital.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron a todas aquellas pacientes con embarazo múltiple, con cualquier patología previa incluyendo diabetes pregestacional, enfermedad autoinmune, hipotiroidismo, depresión, asma o hepatopatía. Se excluyeron además, a todas las pacientes a quienes no se les realizó la CTOG de 75g entre la semana 24 y 28 de gestación como lo establece la ADA y la ACOG en sus criterios diagnósticos de DMG, a las pacientes con CTOG de 75g incompleta o fueran menores de 18 años de edad.

PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Todas las participantes fueron referidas para su curva de tolerancia oral a la glucosa de 75g que se realiza de rutina en todas las embarazadas entre la semana 24 a 28 de la gestación. Las pacientes acudieron al laboratorio a las 08:00am aproximadamente, posterior a un ayuno nocturno de 8 a 10 horas. Se tomó una muestra sanguínea para glucosa plasmática basal. Posteriormente, se administró una carga de glucosa oral de 75g y se tomaron muestras sanguíneas a la hora y a las 2 horas para determinación de glucosa plasmática. La glucosa plasmática en ayuno fue determinada mediante un ensayo de glucosa oxidasa (Pointe Scientific, USA) con un coeficiente de varianza intra-ensayo del 1.4% y un coeficiente de varianza inter-ensayo del 0.6%). El

laboratorio cumple con la Norma Oficial Mexicana (NOM-007-SSA3-2011) para la organización y funcionamiento de laboratorios de análisis clínicos en México y está certificado por el Buró de Certificación Global para sistemas de calidad en acuerdo con la norma Internacional de Estándares de Organización 9001:2015.

MEDICIONES.

El peso y la talla de las participantes fueron medidas con báscula y estadiómetro (Tanita WB 3000). La presión arterial se midió en dos ocasiones utilizando un monitor automático BP3MS1-4K (Microlite, Taiwán).

La edad gestacional fue calculada con la fecha del último periodo menstrual. Si la paciente tenía periodos menstruales irregulares o la fecha no era confiable, se utilizaba la medida del ultrasonido del primer trimestre.

VARIABLES DEL ESTUDIO.

La glucosa plasmática en ayuno se midió como parte de la CTOG de 75g. El diagnóstico de DMG se estableció según dictan los criterios de la IADPSG con uno o más valores anormales de glucosa: en ayuno ≥ 92 mg/dl (5.1 mmol/L), a la hora ≥ 180 mg/dl (10mmol/L) y a las 2 horas ≥ 153 mg/dl (8.5mmol/L).

Los desenlaces perinatales se compararon entre mujeres con y sin DMG. Producto grande para edad gestacional se definió como un peso al nacer mayor a la percentila 90 para el sexo y edad gestacional en la población mexicana. Producto pequeño para edad gestacional se definió como un peso al nacer por debajo de la percentila 10 para sexo y edad gestacional en la población mexicana. Preclampsia se definió como una

presión arterial $\geq 140/90$ mmHg y proteinuria ≥ 300 mg/24 horas. En caso de no existir proteinuria, se consideró como una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg y uno o más criterios de severidad: trombocitopenia, alteración en las pruebas de función hepática, falla renal de reciente diagnóstico, edema pulmonar o alteraciones visuales o cerebrales. Hipertensión gestacional se definió como una presión arterial $\geq 140/90$ mmHg después de la semana 20 de gestación y ausencia de criterios de severidad. La restricción al crecimiento intrauterino se definió como la presencia de un peso fetal estimado menor a la percentila 3. Polihidramnios se definió como un índice de líquido amniótico >18 cm. Parto pretérmino se consideró aquél que fue posterior a las 20 semanas de gestación pero antes de la 37.

CÁLCULO DE LA MUESTRA.

Según la literatura la diabetes gestacional en México tiene una prevalencia del 8.7 a 17.7 (167), por lo que el cálculo de la muestra se realizó con la fórmula $(Na=(Za)^2(p)(q))/\delta^2$, asumiendo una prevalencia del 13% con un nivel de precisión de $\pm 5\%$ y un intervalo de confianza del 95%. El número mínimo de pacientes a evaluar es de 174. Sin embargo, se incluyeron en el análisis a todas las pacientes que cumplían criterios durante el periodo de estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.0 (IBM Inc., Armonk, NY) para realizar el análisis. Las variables categóricas se reportaron como porcentajes y frecuencias. Las variables continuas se reportaron como promedios y desviaciones

estándar. Se utilizó la prueba T de student o la U de Mann-Whitney para comparar variables continuas de acuerdo a la normalidad. Se consideró como significancia estadística $p \leq 0.05$. Se realizaron tablas de contingencia para calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa con intervalo de confianza de 95% con los diferentes valores de corte basado en una curva ROC y en el índice de Youden para cada uno. La diferencia en los desenlaces perinatales entre el grupo con DMG y el grupo sin DMG fue calculado con una razón de momios con un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS.

El grupo original de estudio constaba de 1280 embarazadas, de las cuales solamente 325 se encontraban entre la semana 24 a la 28 de gestación. De este grupo, 43 embarazadas fueron excluidas por no cumplir con los criterios de inclusión (23 eran menores de 18 años de edad, 12 tenían diabetes pregestacional, 4 tenían un embarazo múltiple y 4 tuvieron CTOG incompletas. El grupo de estudio final consistió de 282 embarazadas que fueron incluidas en el análisis primario (**Figura 1**).

Las características generales de la población se muestran en la **tabla 2**. En este análisis sólo se incluyeron 198 pacientes de las cuales contamos con su información completa. La edad promedio de las participantes fue de 24 años (20-28); las semanas de gestación promedio al momento de la CTOG fue de 25.5 semanas (24.5-27.0); la glucosa plasmática en ayuno promedio fue de 82.0 mg/dL \pm 10.9. Se diagnosticaron 41 (24.46%) embarazadas de 198 con DMG por criterios de la IADPSG. Las pacientes en el grupo de DMG tuvieron un mayor peso en comparación con las no diabéticas (76.8 \pm

17.6 vs 67.4 ± 13.3 Kg; P <0.001), al igual que un mayor IMC (30.4 ± 6.5 vs 27.4 ± 4.9 Kg; P = 0.002). De igual manera, las pacientes con DMG tuvieron una mayor presión arterial diastólica que las no diabéticas (69.6 ± 6.9 vs 64.9 ± 7.4 mmHg; P <0.001). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en cuanto a familiares de primer grado con diabetes mellitus. En cuanto a los niveles de glucosa, el grupo de las pacientes con DMG tuvieron valores de glucosa plasmática significativamente mayores en las 3 determinaciones en comparación con las pacientes no diabéticas (P <0.001).

En la **tabla 3**, se muestra la sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud positiva y negativa y valores predictivos positivos y negativos para los distintos puntos de corte de glucosa plasmática en ayuno. La figura 2 muestra la curva ROC para la glucosa plasmática en ayuno con un área bajo la curva de 0.886 (95% CI, 0.831 - 0.942, SE 0.028, P < 0.001). En la gráfica 1, se muestra el porcentaje de pacientes con los diferentes valores de glucosa plasmática en ayuno.

La prevalencia de ruptura prematura de membranas, polihidramnios, hipertensión gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, cesárea, neonato grande o pequeño para edad gestacional y malformaciones congénitas no mostraron diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (**Tabla 4**).

DISCUSIÓN.

En este estudio observacional de embarazadas entre la semana 24 y 28 de gestación, encontramos una prevalencia alta de DMG (24.46%) comparado con lo reportado previamente en nuestro país y por estudios en otros países. Esto probablemente,

debido a las diferencias étnicas de nuestra población. De acuerdo con nuestros hallazgos, en un punto de corte inferior de 80.5 mg/dL, 66% (125) de las embarazadas pudieran evitar la CTOG 75g (46.1% con valores <80.5 mg/dl y 19.9% > 90.5 mg/dl) con una sensibilidad del 88.4% y un valor predictivo negativo de 93.8% con la probabilidad de no diagnosticar al 11.6%. Consideramos que un valor de corte superior de 90.5 mg/dL es más apropiado para nuestra población con una especificidad del 97% y valor predictivo positivo 89%. Este punto de corte es menor que el propuesto por la IADPSG pero probablemente más apropiado para una población con una mayor prevalencia de DMG como la nuestra.

Nuestro punto de corte propuesto concuerda con el propuesto en otros estudios como el de Agarwal (170), Zhu (168) y Trujillo (171). La alta sensibilidad y valor predictivo positivo reportados en nuestro estudio hacen de esta prueba un ensayo preciso y accesible para detectar DMG. Nuestro estudio tiene múltiples fortalezas, incluyendo su diseño prospectivo y el reporte de los desenlaces materno-fetales. Sin embargo, también cuenta con múltiples limitaciones como la posibilidad de sesgo de selección por información o seguimiento incompletos aunque se lograron reportar los desenlaces para el 89.9% de las embarazadas. Además, nuestro estudio fue realizado en un solo centro de referencia y requiere de validación.

De acuerdo con nuestros resultados, proponemos como estrategia realizar GPA a todas las mujeres en su primera visita prenatal y, en la segunda visita, realizar CTOG de 75g a las que tuvieron una glucosa ≤ 90 mg/dL pero mayor a 80 mg/dL. Esta estrategia pudiera evitar la realización de más del 50% de las CTOG y es útil en áreas rurales de difícil acceso a atención especializada.

CONCLUSIONES.

La glucosa plasmática en ayuno es un buen marcador para DMG. Debido a su alta sensibilidad y valor predictivo negativo, se puede utilizar para detección de DMG, siendo más económica y sencilla de practicar disminuyendo el costo ejercido sobre el sistema de salud.

ANEXOS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. LEONARDO GUADALUPE MANCILLAS ADAME

Investigador principal
Servicio de Endocrinología
Presente.-

Estimado Dr. Mancillas:

En respuesta a su solicitud con número de Ingreso **PI18-00385** con fecha del **14 de Noviembre del 2018**, recibida en las Oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende el siguiente **DICTAMEN FAVORABLE** con fundamento en los artículos 4º párrafo cuarto y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; así como los artículos 14-16, 99 párrafo tercero, 102, 106 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud; así como de los artículos 111,112 y 119 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; Además Punto 4.4, 4.7, 6.2, 8 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de Nuestra Institución.

Se informa que el Comité de Investigación ha determinado que el Protocolo de Investigación clínica abajo mencionado cuenta con la calidad técnica, aspectos metodológicos y mérito científico requeridos.

Capacidad de predicción de la glucosa plasmática en ayuno para diagnóstico de diabetes gestacional", registrado con la clave **EN19-00005**.

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, V2.0 de fecha 09 de Enero del 2019.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior este debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente.-

"Alere Flamman Veritatis"

Monterrey, Nuevo León 11 de Marzo del 2019

DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RIOJAS
Presidente del Comité de Investigación

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN



Septiembre 15, 2014

Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
Teléfonos: (+52) 81 8329 4050. Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrington, E. R., Shuman, C. R. & Reardon, H. S. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 9, 664–669 (1957).
2. O’Sullivan, J. B. Gestational diabetes. Unsuspected, asymptomatic diabetes in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 264, 1082–1085 (1961).
3. O’Sullivan, J. B. & Mahan, C. M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13, 278–285 (1964).
4. Hadden, D. R. Prediabetes and the big baby. *Diabet Med.* 25, 1–10 (2008).
5. Metzger, B. E. & Coustan, D. R. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2), B161–B167 (1998).
6. Menke, A., Casagrande, S. & Cowie, C. C. Contributions of A1c, fasting plasma glucose, and 2-hour plasma glucose to prediabetes prevalence: NHANES 2011–2014. *Ann. Epidemiol.* 28, 681–685 (2018).
7. Metzger, B. E. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33, 676–682 (2010).
8. World Health Organization. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy* (WHO Press, Geneva, 2013).
9. Omori, Y. & Jovanovic, L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care* 28, 2592–2593 (2005).
10. Clausen, T. D. 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.* 94, 2464–2470 (2009).
11. Clausen, T. D. et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: the role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care* 31, 340–346 (2008).
12. Daly, B. et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLOS Med.* 15, e1002488 (2018).

13. Zhu, Y. & Zhang, C. Prevalence of gestational diabetes and risk of progression to type 2 diabetes: a global perspective. *Curr. Diab. Rep.* 16, 7 (2016).
14. Harville, E. W., Viikari, J. S. & Raitakari, O. T. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome. *Epidemiology* 22, 724–730 (2011).
15. Hedderson, M. M., Darbinian, J. A., Quesenberry, C. P. & Ferrara, A. Pregravid cardiometabolic risk profile and risk for gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205, 55.e1–55.e7 (2011).
16. Solomon, C. G. et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 278, 1078–1083 (1997).
17. Retnakaran, R. et al. Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care* 38, 844–851 (2015).
18. Rauh-Hain, J. A. et al. Risk for developing gestational diabetes in women with twin pregnancies. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 22, 293–299 (2009).
19. Morikawa, M. et al. Prevalence of hyperglycaemia in singleton versus twin pregnancy. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 31, 198–203 (2015).
20. Hedderson, M. et al. Racial/ethnic disparities in the prevalence of gestational diabetes mellitus by BMI. *Diabetes Care* 35, 1492–1498 (2012).
21. Anna, V., van der Ploeg, H. P., Cheung, N. W., Huxley, R. R. & Bauman, A. E. Sociodemographic correlates of the increasing trend in prevalence of gestational diabetes mellitus in a large population of women between 1995 and 2005. *Diabetes Care* 31, 2288–2293 (2008).
22. Zhang, C. & Ning, Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 1975S–1979S (2011).
23. Bao, W. et al. Parental smoking during pregnancy and the risk of gestational diabetes in the daughter. *Int. J. Epidemiol.* 45, 160–169 (2016).
24. Tobias, D. K., Zhang, C., van Dam, R. M., Bowers, K. & Hu, F. B. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Care* 34, 223–229 (2011).

25. Zhang, C., Solomon, C. G., Manson, J. E. & Hu, F. B. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.* 166, 543–548 (2006).
26. Zhang, C. et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLOS ONE* 3, e3753 (2008).
27. Zhang, C. et al. Maternal plasma ascorbic acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus. *Epidemiology* 15, 597–604 (2004).
28. Zhu, Y. et al. A prospective and longitudinal study of plasma phospholipid saturated fatty acid profile in relation to cardiometabolic biomarkers and the risk of gestational diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 107, 1017–1026 (2018).
29. Looman, M. et al. Pre-pregnancy dietary carbohydrate quantity and quality, and risk of developing gestational diabetes: the Australian longitudinal study on women's health. *Br. J. Nutr.* 120, 435–444 (2018).
30. Chen, L., Hu, F. B., Yeung, E., Willett, W. & Zhang, C. Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 32, 2236–2241 (2009).
31. Bao, W., Tobias, D. K., Hu, F. B., Chavarro, J. E. & Zhang, C. Pre-pregnancy potato consumption and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ* 352, h6898 (2016).
32. Bao, W., Tobias, D. K., Olsen, S. F. & Zhang, C. Pre-pregnancy fried food consumption and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia* 57, 2485–2491 (2014).
33. Bowers, K. et al. A prospective study of prepregnancy dietary iron intake and risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 34, 1557–1563 (2011).
34. Bowers, K., Tobias, D. K., Yeung, E., Hu, F. B. & Zhang, C. A prospective study of prepregnancy dietary fat intake and risk of gestational diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* 95, 446–453 (2012).
35. Bao, W., Bowers, K., Tobias, D. K., Hu, F. B. & Zhang, C. Prepregnancy dietary protein intake, major dietary protein sources, and the risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 36, 2001–2008 (2013).

36. Bao, W. et al. Prepregnancy low-carbohydrate dietary pattern and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 1378–1384 (2014).
37. Zhang, C., Liu, S., Solomon, C. G. & Hu, F. B. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 29, 2223–2230 (2006).
38. Tobias, D. K. et al. Prepregnancy adherence to dietary patterns and lower risk of gestational diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 96, 289–295 (2012).
39. Zhang, C. et al. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ* 349, g5450 (2014).
40. Zalbahar, N., Najman, J., McIntyre, H. D. & Mamun, A. Parental pre-pregnancy obesity and the risk of offspring weight and body mass index change from childhood to adulthood. *Clin. Obes.* 7, 206–215 (2017).
41. Smarr, M. M. et al. Persistent organic pollutants and pregnancy complications. *Sci. Total Environ.* 551–552, 285–291 (2016).
42. Zhang, C. et al. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil. Steril.* 103, 184–189 (2015).
43. Hinkle, S. N. et al. A longitudinal study of depression and gestational diabetes in pregnancy and the postpartum period. *Diabetologia* 59, 2594–2602 (2016).
44. Zhang, C. et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum. Reprod. Update* 19, 376–390 (2013).
45. Kwak, S. H. et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes* 61, 531–541 (2012).
46. Ren, J. et al. Genetic variation in MTNR1B is associated with gestational diabetes mellitus and contributes only to the absolute level of beta cell compensation in Mexican Americans. *Diabetologia* 57, 1391–1399 (2014).

47. Ding, M. et al. Genetic variants of gestational diabetes mellitus: a study of 112 SNPs among 8722 women in two independent populations. *Diabetologia* 61, 1758–1768 (2018).
48. Catalano, P. M., Tyzbir, E. D. & Sims, E. A. Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 13, 478–482 (1990).
49. Ellard, S., Bellanne-Chantelot, C. & Hattersley, A. T. Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetologia* 51, 546–553 (2008).
50. Hattersley, A. T. et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat. Genet.* 19, 268–270 (1998).
51. Catalano, P. M. et al. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 913–919 (1992).
52. Catalano, P. M., Tyzbir, E. D., Roman, N. M., Amini, S. B. & Sims, E. A. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165, 1667–1672 (1991).
53. Catalano, P. M., Huston, L., Amini, S. B. & Kalhan, S. C. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 903–916 (1999).
54. Buchanan, T. A. Pancreatic B cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 989–993 (2001).
55. DeFronzo, R. A. et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers* 1, 15019 (2015).
56. Friedman, J. E. et al. Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 48, 1807–1814 (1999).

57. McIntyre, Discovery H. D. knowledge, and action diabetes in pregnancy across the translational spectrum: the 2016 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 41, 227–232 (2018).
58. Hotamisligil, G. S. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271, 665–668 (1996).
59. Kirwan, J. P. et al. Reversal of insulin resistance postpartum is linked to enhanced skeletal muscle insulin signaling. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 4678–4684 (2004).
60. Waters, T. P. et al. Does maternal insulin sensitivity improve immediately after delivery or do we need to wait until six weeks postpartum? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212, S20 (2015).
61. Friedman, J. E., Kirwan, J. P., Jing, M., Presley, L. & Catalano, P. M. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- α and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes* 57, 606–613 (2008).
62. Berggren, E. K., Presley, L., Amini, S. B., Hauguel-de Mouzon, S. & Catalano, P. M. Are the metabolic changes of pregnancy reversible in the first year postpartum? *Diabetologia* 58, 1561–1568 (2015).
63. Peters, R. K., Kjos, S. L., Xiang, A. & Buchanan, T. A. Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 347, 227–230 (1996).
64. Lewis, R. M. et al. The placental exposome: placental determinants of fetal adiposity and postnatal body composition. *Ann. Nutr. Metab.* 63, 208–215 (2013).
65. Desoye, G. & Shafrir, E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes. *Mol. Aspects Med.* 15, 505–682 (1994).
66. Hauguel, S., Desmazieres, V. & Challier, J. C. Glucose uptake, utilization, and transfer by the human placenta as functions of maternal glucose concentration. *Pediatr. Res.* 20, 269–273 (1986).

67. Osmond, D. T., Nolan, C. J., King, R. G., Brennecke, S. P. & Gude, N. M. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia* 43, 576–582 (2000).
68. Desoye, G. & Nolan, C. J. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 59, 1089–1094 (2016).
69. Haggarty, P., Page, K., Abramovich, D. R., Ashton, J. & Brown, D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 18, 635–642 (1997).
70. Lewis, R. M., Wadsack, C. & Desoye, G. Placental fatty acid transfer. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 21, 78–82 (2018).
71. Dancis, J., Jansen, V., Kayden, H. J., Schneider, H. & Levitz, M. Transfer across perfused human placenta. II. Free fatty acids. *Pediatr. Res.* 7, 192–197 (1973).
72. Pagan, A. et al. Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 305, E826–E833 (2013).
73. Prieto-Sanchez, M. T. et al. Placental MFSD2a transporter is related to decreased DHA in cord blood of women with treated gestational diabetes. *Clin. Nutr.* 36, 513–521 (2017).
74. Sen, D. K., Kaufmann, P. & Schweikhart, G. Classification of human placental villi. II. Morphometry. *Cell Tissue Res.* 200, 425–434 (1979).
75. Gauster, M., Desoye, G., Totsch, M. & Hiden, U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab. Rep.* 12, 16–23 (2012).
76. Cvitic, S., Desoye, G. & Hiden, U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed. Res. Int.* 2014, 145846 (2014).
77. Lassance, L. et al. Hyperinsulinemia stimulates angiogenesis of human fetoplacental endothelial cells: a possible role of insulin in placental hypervascularization in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, E1438–E1447 (2013).
78. Loegl, J. et al. Hofbauer cells of M2a, M2b and M2c polarization may regulate fetoplacental angiogenesis. *Reproduction* 152, 447–455 (2016).

79. Loegl, J. et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF): a novel trophoblast-derived factor limiting feto-placental angiogenesis in late pregnancy. *Angiogenesis* 19, 373–388 (2016).
80. Sun, Y. et al. Gestational diabetes mellitus modulates cholesterol homeostasis in human fetoplacental endothelium. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids* 1863, 968–979 (2018).
81. Scholler, M. et al. Phospholipid transfer protein is differentially expressed in human arterial and venous placental endothelial cells and enhances cholesterol efflux to fetal HDL. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 2466–2474 (2012).
82. Desoye, G. The human placenta in diabetes and obesity: friend or foe? The 2017 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care* 41, 1362–1369 (2018).
83. Gauster, M. et al. Dysregulation of placental endothelial lipase in obese women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 60, 2457–2464 (2011).
84. Cvitic, S. et al. The human placental sexome differs between trophoblast epithelium and villous vessel endothelium. *PLOS ONE* 8, e79233 (2013).
85. Knabl, J. et al. GDM alters expression of placental estrogen receptor alpha in a cell type and gender-specific manner. *Reprod. Sci.* 22, 1488–1495 (2015).
86. Sedlmeier, E. M. et al. Human placental transcriptome shows sexually dimorphic gene expression and responsiveness to maternal dietary n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid intervention during pregnancy. *BMC Genomics* 15, 941 (2014).
87. Strutz, J. et al. Gestational diabetes alters microRNA signatures in human fetoplacental endothelial cells depending on fetal sex. *Clin. Sci.* 132, 2437–2449 (2018).
88. Desoye, G. & Hauguel-de Mouzon, S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2), S120–S126 (2007).
89. Watson, A. L., Skepper, J. N., Jauniaux, E. & Burton, G. J. Changes in concentration, localization and activity of catalase within the human placenta during early gestation. *Placenta* 19, 27–34 (1998).

90. Lappas, M. et al. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 3061–3100 (2011).
91. Hoch, D., Gauster, M., Hauguel-de Mouzon, S. & Desoye, G. Diabetes-associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta. *Mol. Aspects Med.* 66, 21–30 (2018).
92. Desoye, G. & van Poppel, M. The feto-placental dialogue and diabetes. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 29, 15–23 (2015).
93. Eder, M. et al. Sex differences in the association of cord blood insulin with subcutaneous adipose tissue in neonates. *Int. J. Obes.* 40, 538–542 (2016).
94. Houshmand-Oeregaard, A. et al. DNA methylation and gene expression of TXNIP in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *PLOS ONE* 12, e0187038 (2017).
95. Houshmand-Oeregaard, A. et al. Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *Clin. Epigenetics* 9, 37 (2017).
96. Hjort, L. et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight* 3, e122572 (2018).
97. Pettitt, D. J., Knowler, W. C., Baird, H. R. & Bennett, P. H. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 3, 458–464 (1980).
98. Beischer, N. A., Wein, P., Sheedy, M. T. & Steffen, B. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 36, 239–247 (1996).
99. Casey, B. M., Lucas, M. J., McIntire, D. D. & Leveno, K. J. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet. Gynecol.* 90, 869–873 (1997).
100. Aberg, A., Rydhstrom, H., Kallen, B. & Kallen, K. Impaired glucose tolerance during pregnancy is associated with increased fetal mortality in preceding sibs. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 76, 212–217 (1997).

101. Persson, B. & Hanson, U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 21(Suppl. 2), B79–B84 (1998).
102. Jensen, D. M. et al. Proposed diagnostic thresholds for gestational diabetes mellitus according to a 75-g oral glucose tolerance test. Maternal and perinatal outcomes in 3260 Danish women. *Diabet Med.* 20, 51–57 (2003).
103. Sermer, M. et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 173, 146–156 (1995).
104. Sacks, D. A. et al. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 172, 607–614 (1995).
105. Moses, R. G. & Calvert, D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level. Is there a continuum of risk? *Diabetes Care* 18, 1527–1533 (1995).
106. Jensen, D. M. et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 413–419 (2001).
107. Jarrett, R. J. Gestational diabetes: a non-entity? *BMJ* 306, 37–38 (1993).
108. Metzger, B. E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 358, 1991–2002 (2008).
109. Crowther, C. A. et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N. Engl. J. Med.* 352, 2477–2486 (2005).
110. Landon, M. B. et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N. Engl. J. Med.* 361, 1339–1348 (2009).
111. Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D. & Williams, D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373, 1773–1779 (2009).
112. Cheung, N. W. & Byth, K. Population health significance of gestational diabetes. *Diabetes Care* 26, 2005–2009 (2003).

113. Lauenborg, J. et al. Increasing incidence of diabetes after gestational diabetes: a long-term follow-up in a Danish population. *Diabetes Care* 27, 1194–1199 (2004).
114. Damm, P. Future risk of diabetes in mother and child after gestational diabetes mellitus. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 104 (Suppl. 1), S25–S26 (2009).
115. Damm, P., Kuhl, C., Bertelsen, A. & Molsted-Pedersen, L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 607–616 (1992).
116. Lowe, W. L. Jr. et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 320, 1005–1016 (2018).
117. Lauenborg, J. et al. 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.* 90, 4004–4010 (2005).
118. Retnakaran, R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 145, 193–199 (2018).
119. Retnakaran, R. & Shah, B. R. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 40, 101–108 (2017).
120. Kramer, C. K., Campbell, S. & Retnakaran, R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 62, 905–914 (2019).
121. Harder, T. et al. Pancreatic islet transplantation in diabetic pregnant rats prevents acquired malformation of the ventromedial hypothalamic nucleus in their offspring. *Neurosci. Lett.* 299, 85–88 (2001).
122. Aerts, L. & Van Assche, F. A. Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 38, 894–903 (2006).
123. Silverman, B. L. et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 40 (Suppl. 2), 121–125 (1991).

124. Dabelea, D. et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 49, 2208–2211 (2000).
125. Fraser, A. & Lawlor, D. A. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr. Diab. Rep.* 14, 489 (2014).
126. 126. Kelstrup, L. et al. Insulin resistance and impaired pancreatic beta-cell function in adult offspring of women with diabetes in pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 3793–3801 (2013).
127. Grunnet, L. G. et al. Adiposity, dysmetabolic traits, and earlier onset of female puberty in adolescent offspring of women with gestational diabetes mellitus: a clinical study within the Danish National Birth Cohort. *Diabetes Care* 40, 1746–1755 (2017).
128. Lowe, W. L. Jr. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 42, 372–380 (2019).
129. Lowe, W. L. Jr. et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia* 62, 598–610 (2019).
130. Clausen, T. D. et al. Cognitive function in adult offspring of women with gestational diabetes—the role of glucose and other factors. *PLOS ONE* 8, e67107 (2013).
131. Xiang, A. H. et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *Jama* 313, 1425–1434 (2015).
132. Xiang, A. H. et al. Maternal gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes, and type 2 diabetes during pregnancy and risk of ADHD in offspring. *Diabetes Care* 41, 2502–2508 (2018).
133. Gillman, M. W. et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on obesity in the next generation. *Diabetes Care* 33, 964–968 (2010).
134. Landon, M. B. et al. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care* 38, 445–452. (2015).

135. Luoto, R. et al. Primary prevention of gestational diabetes mellitus and large-for-gestational-age newborns by lifestyle counseling: a cluster-randomized controlled trial. *PLOS Med.* 8, e1001036 (2011).
136. Dodd, J. M. et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ* 348, g1285 (2014).
137. Zhang, C., Rawal, S. & Chong, Y. S. Risk factors for gestational diabetes: is prevention possible? *Diabetologia* 59, 1385–1390 (2016).
138. Song, C. et al. Long-term risk of diabetes in women at varying durations after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis with more than 2 million women. *Obes. Rev.* 19, 421–429 (2018).
139. Russo, L. M., Nobles, C., Ertel, K. A., Chasan-Taber, L. & Whitcomb, B. W. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 125, 576–582 (2015).
140. Sanabria-Martinez, G. et al. Effectiveness of physical activity interventions on preventing gestational diabetes mellitus and excessive maternal weight gain: a meta-analysis. *BJOG* 122, 1167–1174 (2015).
141. Song, C., Li, J., Leng, J., Ma, R. C. & Yang, X. Lifestyle intervention can reduce the risk of gestational diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes. Rev.* 17, 960–969 (2016).
142. Han, S., Crowther, C. A., Middleton, P. & Heatley, E. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 3, CD009275 (2013).
143. Bain, E. et al. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4, CD010443 (2015).
144. Celentano, C. et al. Myo-Inositol supplementation to prevent gestational diabetes mellitus. *Curr. Diab Rep.* 16, 30 (2016).
145. Santamaria, A. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 29, 3234–3237 (2016).

146. Farren, M. et al. The prevention of gestational diabetes mellitus with antenatal oral inositol supplementation: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 40, 759–763 (2017).
147. Crawford, T. J., Crowther, C. A., Alsweiler, J. & Brown, J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD011507 (2015).
148. Luoto, R., Laitinen, K., Nermes, M. & Isolauri, E. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.* 103, 1792–1799 (2010).
149. Callaway, L. K. et al. Probiotics for the prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese women: findings from the SPRING double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care* 42, 364–371 (2019).
150. Lindsay, K. L. et al. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (probiotics in pregnancy study). *Am. J. Clin. Nutr.* 99, 1432–1439 (2014).
151. Lindsay, K. L., Walsh, C. A., Brennan, L. & McAuliffe, F. M. Probiotics in pregnancy and maternal outcomes: a systematic review. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 26, 772–778 (2013).
152. Pellonpera, O. et al. Efficacy of fish oil and/or probiotic intervention on the incidence of gestational diabetes mellitus in an at-risk group of overweight and obese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Diabetes Care* 42, 1009–1017 (2019).
153. Jarde, A. et al. Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and metaanalysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 18, 14 (2018).
154. Zheng, J., Feng, Q., Zheng, S. & Xiao, X. The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: an evidence based meta-analysis. *PLOS ONE* 13, e0197771 (2018).

155. Barrett, H. L., Dekker Nitert, M., Conwell, L. S. & Callaway, L. K. Probiotics for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2, CD009951 (2014).
156. Chiswick, C. et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 3, 778–786 (2015).
157. Dodd, J. M. et al. Effect of metformin in addition to dietary and lifestyle advice for pregnant women who are overweight or obese: the GRoW randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 7, 15–24 (2019).
158. Glueck, C. J., Pranikoff, J., Aregawi, D. & Wang, P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 89, 625–634 (2008).
159. Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E. & Balen, A. H. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD003053 (2012).
160. Carpenter, M. W. & Coustan, D. R. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 144, 768–773 (1982).
161. Berggren, E. K., Boggess, K. A., Stuebe, A. M. & Jonsson Funk, M. National Diabetes Data Group versus Carpenter-Coustan criteria to diagnose gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 205, 253.e1–253.e7 (2011).
162. ACOG Committee on Practice Bulletins. Practice Bulletin No. 137: gestational diabetes mellitus. *Obstet. Gynecol.* 122, 406–416 (2013).
163. Metzger, B. E. et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) Study. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 78, 69–77 (2002).
164. Metzger, B. E. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics* 126, e1545–e1552 (2010).
165. Sacks, D. A. et al. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria:

- the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study. *Diabetes Care*. 35, 526–528 (2012).
166. Diabetes, I. Ao. et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33, 676–682 (2010).
167. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes en el Embarazo, México, Secretaría de Salud, 2009.
168. Zhu, W., Fan, L., Yang, H., Kong, L., Su, S., & Wang, Z. et al. (2013). Fasting Plasma Glucose at 24-28 Weeks to Screen for Gestational Diabetes Mellitus: New evidence from China. *Diabetes Care*, 36(7), 2038-2040. doi: 10.2337/dc12-2465
169. Savona-Ventura, C., Vassallo, J., Marre, M., & Karamanos, B. (2012). A composite risk assessment model to screen for gestational diabetes mellitus among Mediterranean women. *International Journal Of Gynecology & Obstetrics*, 120(3), 240-244. doi: 10.1016/j.ijgo.2012.10.016
170. Agarwal, M., Dhatt, G., & Shah, S. (2010). Gestational Diabetes Mellitus: Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*, 33(9), 2018-2020. doi: 10.2337/dc10-0572
171. Trujillo, J., Vigo, A., Reichelt, A., Duncan, B. B., & Schmidt, M. I. (2014). Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(3), 322-326.
172. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017.

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Soy originaria de Ensenada, BC. Realicé la carrera de medicina en la universidad del estado de Baja California, campus Tijuana. Posteriormente realicé mi internado de pregrado en el Hospital General Regional No. 20 del IMSS en Tijuana, BC. Mi servicio social lo llevé a cabo en la Unidad Médica Familiar No. 11 del IMSS en el Sauzal, BC. Realicé mi especialidad en Medicina Interna en el Hospital General del Estado de Sonora Dr. Ernesto Ramos Bours avalada por Universidad Nacional Autónoma de México. Estoy certificada por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Actualmente, me encuentro cursando el segundo año de la residencia de Endocrinología.

TABLAS

Tabla1. Criterios diagnósticos de DMG según las distintas organizaciones mundiales.

Organización	Carga de glucosa para CTOG	Valores de glucosa diagnósticos de DMG (mg/dL)			
		Ayuno	1 hora	2 horas	3 horas
ADA*	100g	95	180	155	140
ACOG*	100g	105	190	165	145
WHO+	75g	126	-	140	-
IADPSG+	75g	92	180	153	-

*** Diagnóstico de DMG con 2 o más valores de glucosa iguales o mayores que los establecidos
+ Diagnóstico de DMG con uno o más valores de glucosa iguales o mayores que los establecidos**

ADA Asociación Americana de Diabetes. ACOG Colegio Americano de Obstétricas y Ginecólogos. WHO Organización Mundial de la Salud. IADPSG Asociación Internacional de Grupos de Diabetes y Embarazo.

Tabla 2. Características clínicas basales de la población en estudio.

	Total	Pacientes sin DMG	Pacientes con DMG	P
	(198)	(157)	(41)	
Edad (años)	24 (20-28)	24 (20-28)	24 (20-27)	0.803
Peso (kg)	69.3 ± 14.8	67.4 ± 13.3	76.8 ± 17.6	<0.001
Estatura (m)	1.57 ± 0.06	1.56 ± 0.06	1.58 ± 0.05	0.066
Índice de masa corporal (kg/m²)	28.0 ± 5.4	27.4 ± 4.9	30.4 ± 6.5	0.002
Presión arterial a la CTOG				
Sistólica	106.5 ± 12.4	106.0 ± 13.0	108.7 ± 9.7	0.217
Diastólica	65.9 ± 7.5	64.9 ± 7.4	69.6 ± 6.9	<0.001
Edad gestacional al momento de CTOG	25.5 (24.5-27.0)	25.5 (24.5-27.1)	25.3 (24.5-27.0)	0.853
Glucosa (mg/dL)				
Ayuno	82.0 ± 10.9	78.9 ± 8.0	94.2 ± 11.8	<0.001
1 hora	132.9 ± 30.1	126.1 ± 25.1	158.7 ± 33.7	<0.001
2 horas	110.4 ± 23.8	104.0 ± 17.4	134.6 ± 29.4	<0.001
Número de embarazos				
1	70 (35.3%)	53 (33.8%)	17 (41.5%)	0.615
2	53 (26.7%)	44 (28%)	9 (22%)	
3 o más	41 (20.7%)	32 (20.4%)	9 (22%)	
Familiares de primer grado con DM	76 (38.3%)	55 (35%)	21 (51.2%)	0.058

Tabla 3. Valores de corte glucosa plasmática en ayuno para diagnóstico de DMG.

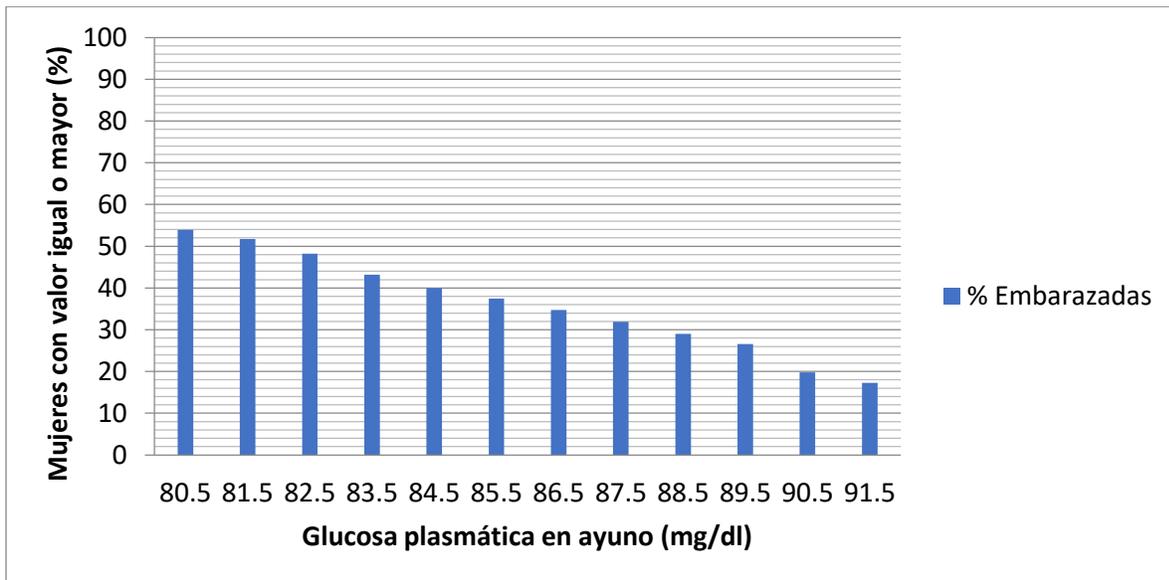
Punto de corte Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	Mujeres con valor igual o mayor al de n (%)	Sensibilidad	Especificidad	TFP	TFN	Índice de Youden	Razón de verosimilitud (+)	Razón de verosimilitud (-)	VPP	VPN
80.50	152.00 (53.90)	0.884	0.573	0.427	0.116	0.457	2.069	0.202	0.401	0.938
81.50	146.00 (51.77)	0.884	0.601	0.399	0.116	0.485	2.215	0.193	0.418	0.941
82.50	136.00 (48.23)	0.855	0.638	0.362	0.145	0.494	2.365	0.227	0.434	0.932
83.50	122.00 (43.26)	0.841	0.700	0.300	0.159	0.540	2.798	0.228	0.475	0.931
84.50	113.00 (40.07)	0.812	0.732	0.268	0.188	0.544	3.033	0.257	0.496	0.923
85.50	106.00 (37.59)	0.812	0.765	0.235	0.188	0.577	3.457	0.246	0.528	0.926
86.50	98.00 (34.75)	0.812	0.803	0.197	0.188	0.614	4.116	0.235	0.571	0.929
87.50	90.00 (31.91)	0.797	0.836	0.164	0.203	0.633	4.851	0.243	0.611	0.927
88.50	82.00 (29.08)	0.783	0.869	0.131	0.217	0.651	5.953	0.250	0.659	0.925
89.50	75.00 (26.60)	0.754	0.892	0.108	0.246	0.646	6.979	0.276	0.693	0.918
90.50	56.00 (19.86)	0.725	0.972	0.028	0.275	0.696	25.725	0.283	0.893	0.916
91.50	49.00 (17.38)	0.710	1.000	0.000	0.290	0.710		0.290	1.000	0.914

Tabla 4. Desenlaces maternos y fetales por grupos.

Desenlace	Total = 178	Con DMG	Sin DMG	P	OR (IC 95%)
Ruptura prematura de membranas	15 (8.4%)	3 (20%)	12 (80%)	>0.999	1.07 (0.28-4.03)
Polihidramnios	1 (0.6%)	1 (100%)	0 (0%)	0.191	NC
Hipertensión Gestacional	7 (3.9%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	>0.999	0.69 (0.08-5.98)
Restricción del crecimiento intrauterino	1 (0.6%)	0 (0%)	1 (100%)	>0.999	NC
Parto Pretérmino	10 (5.6%)	4 (40%)	6 (60%)	0.099	3.06 (0.81-11.54)
Cesárea	78 (43.8%)	18 (23.1%)	60 (76.9%)	0.233	1.57 (0.74-3.33)
Neonato grande para edad gestacional	4 (2.2%)	0 (0%)	4 (100%)	>0.999	1.24 (1.15-1.33)
Neonato pequeño para edad gestacional	17 (9.6%)	3 (17.6%)	14 (82.4%)	>0.999	0.89 (0.24-3.32)
Malformaciones congénitas	3 (1.7%)	0 (0%)	3 (100%)	>0.999	NC

GRÁFICAS

Gráfica 1. Porcentaje de embarazadas por punto de corte de glucosa plasmática en ayuno.



FIGURAS

Figura 1. Reclutamiento y seguimiento. Todas las embarazadas que cumplieron criterios fueron incluidas en el análisis primario.

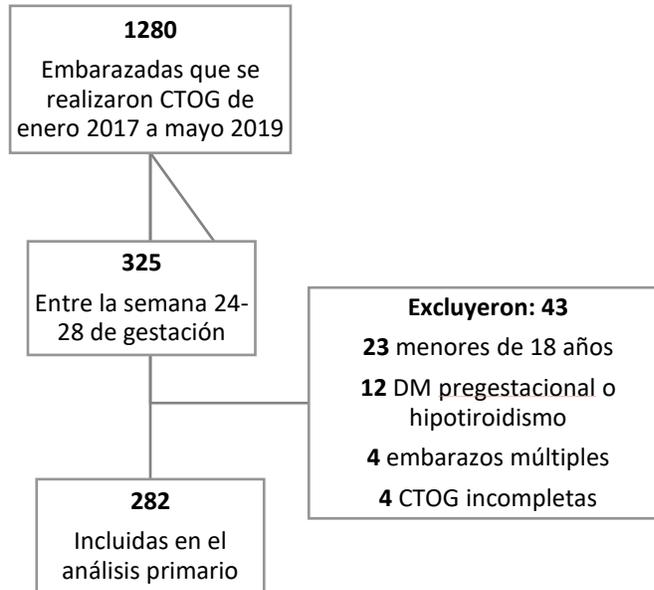


Figura 2. Curva ROC. El área bajo la curva fue de 0.886 (95% CI, 0.831 - 0.942, SE 0.028, $P < 0.001$).

