

Controversias na cribaxe da diabetes xestacional

M^a Reyes Luna Cano
XI Xornada de Saúde Perinatal y Reproductiva
Santiago de Compostela, 24 de outubro de 2017

ADAPTACIÓN ENDOCRINO-METABOLICA A LA GESTACIÓN



Adaptación endocrino-metabólica a la gestación

Adecuado desarrollo fetal
Asegurar correcta nutrición materna
Preparar la lactancia

- ❑ PLACENTA
- ❑ MADRE
- ❑ FETO



FASE PRECOZ

(0-20ª sem)

Estrógenos
Progestágenos



Célula β



Insulina \uparrow



\uparrow Glucógeno hep.
 \uparrow Util. perif. glucosa
 \downarrow Prod. hep. glucosa



ANABOLISMO

FASE TARDÍA

(20-40ª sem)

L placentario

Cortisol

PRL



Insulina \uparrow (IR)



\downarrow Glucógeno hep.
 \downarrow Util. perif. glucosa
 \uparrow Prod. hep. glucosa



ANABOLISMO FACILITADO
CATABOLISMO ACELERADO

Adaptaciones Metabólicas a la gestación

- ❑ ↓ glucemia en ayunas
- ❑ ↑ glucemia postprandial
- ❑ ↑ progresivo de las necesidades de insulina
- ❑ ↑ facilidad para fabricar c. cetónicos
- ❑ Se modifican criterios habituales de dx y control
- ❑ Aparición de muchas intolerancias y diabetes durante gestación.



Repercusión de la diabetes en la gestación sobre la madre

- ❑ MORTALIDAD MATERNA

- ❑ MORBILIDAD MATERNA:
 - Abortos de repetición
 - Hidramnios
 - HTA-Preeclampsia (9.7 vs 2%)
 - Cesárea (46 vs 12%)
 - Parto pretérmino (<37 sem 21 vs 5%; < 32: 2.3 vs 0.7)
 - Infecciones (3-5 veces más frecuentes; urinarias)
 - Infartos hipofisarios
 - Alteraciones psíquicas



Repercusión de la diabetes en la gestación sobre el hijo

- ❑ MORTALIDAD FETAL (\uparrow 4-5 veces; 80% + intraútero, CEMACH (1.5 vs 0.3%))
- ❑ MORBILIDAD FETAL:
 - Malformaciones congénitas (4.7 vs 1.8 %)
 - Fetopatía diabética
 - Macrosomía (12.9 vs 3.9%) /GEG (31 vs 3.6%)
 - Hipoglucemia
 - Hipocalcemia
 - Poliglobulia
 - Hiperbilirrubinemia
 - Distress respiratorio (3 vs 0.2%)
 - CIR
 - Traumatismo obstétrico (D Hombro:13.7 vs 0.2%)
 - Repercusiones futuras.



DIABETES GESTACIONAL



EVIDENCIA

- Hiperglucemia franca \Rightarrow \uparrow complicaciones materno-fetales
 - GEG
 - Hiperinsulinismo e hipoglucemia neonatal
 - Preeclampsia
- Diagnóstico y Tratamiento \Rightarrow \downarrow complicaciones maternas fetales

INCERTIDUMBRE

- Diagnóstico y Tratamiento ⇒ ¿↓? riesgos materno-fetales a largo plazo
 - DM2 futura
 - Enfermedad cardiovascular
- ¿Existe un momento o un nivel glucémico crítico en el desarrollo fetal? ⇒ ↑ riesgos a corto/largo plazo
- Factores no-glucémicos implicados en el riesgo
 - Obesidad, edad materna
 - Estratificación de las pacientes con DG
- Empleo de antidiabéticos orales/análogos de insulina

EVIDENCIAS

- ACHOIS

Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women

NEJM 2005; 352: 2477-86

- HAPO

Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes

NEJM 2008; 358: 1991-2002

- MFMUN-GDM

Maternal-Fetal Medicine Units Network treatment of mild gestational diabetes

NEJM 2009; 361: 1339-48

- Hiperglucemia moderada \Rightarrow \uparrow complicaciones materno-fetales
 - GEG
 - Hiperinsulinismo e hipoglucemia neonatal
 - Preeclampsia
- Diagnóstico y Tratamiento \Rightarrow \downarrow complicaciones maternas fetales
- DM pre-existente no dx \Rightarrow \uparrow tasa de complicaciones
 - \uparrow Riesgo malformaciones congénitas
 - Riesgo complicaciones diabéticas (ND o RD) que requieran tto en la gestación
 - Screening y tto precoz

CONTROVERSIAS

- DEFINICIÓN
- DIAGNÓSTICO



Definición

IADPSG- Diabetes dx en gestación

Diabetes franca

- ✓ ↑ Proporción de mujeres con factores de riesgo DM2
- ✓ 10% mujeres DG, autoinmunidad +, DM1 latente

Diabetes gestacional

Factores de riesgo (ADA)

- Edad \geq 45 años, sin factores de riesgo
- A cualquier edad con sobrepeso/obesidad y otro factor de riesgo:
 - A1C \geq 5.7% o dx previo de GBA o IHC
 - AF de DM en familiares de primer grado.
 - Etnias de alto riesgo: etnia gitana, originarios de Indostán, Magreb, Oriente Medio y Centroamérica.
 - AP de D Gestacional.
 - Dx previo de trastorno del metabolismo de la glucosa: GBA, IHC o HbA1c \geq 5.7%
 - Sedentarismo.
 - AP de enfermedad cardiovascular, dislipemia (HDL $<$ 35 y/o Tg $>$ 250 mg/dl), HTA, SOP o acantosis nigricans.

Criterios diagnósticos (ADA)

- Glucemia basal ≥ 126 mg/dl *
- Glucemia a las 2h de una Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 75 gr ≥ 200 mg/dl*
- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl acompañada de sintomatología cardinal.
- HbA1c ≥ 6.5 % *

* requiere confirmación

CONTROVERSIAS

- DEFINICIÓN
- DIAGNÓSTICO



Diagnóstico DG

Falta de consenso internacional

Cribado

- Sí/No
- Universal/Selectivo
- Punto de corte

	Umbral mg/dl		
	130	135	140
Sensibilidad %	88-99	98	70-88
Especificidad %	66-77	80	69-89

Prueba diagnóstica

- Metodología analítica
- Cantidad de glucosa administrada
- Duración de la prueba
- Cifras diagnósticas

Diagnóstico DG

Recuerdo histórico

- **O'Sullivan y Mahan (1964)**
 - SOG (100 gr) – 3 horas – sangre total
 - Umbral dx media+2DS
 - Valor predictivo \Rightarrow desarrollo futuro DM en madre
- **NDDG (1979)**
 - Variación metodológica: \uparrow cifras 15% (plasma)
- **Carpenter y Coustan (1982)**
 - Variación metodológica: \downarrow 5 mg/dl (Cambio Somogy-Nelson a M enzimáticos)
 \uparrow 14% (Paso de sangre total a plasma)

Diagnóstico DG (SOG 100gr)

Origen	Recomendado por	Ayunas mg/dl mmol/l	1 h	2h	3h	Puntos
O' Sullivan (1964)		90 5,0	170 9,5	145 8,1	125 7	≥2
NDDG (1979)	1st-3rd IWC GEDE	105 5,8	190 10,6	165 9,2	145 8,1	≥2
Carpenter (1982)	4th IWC 5th IWC	95 5,3	180 10	155 8,6	140 7,8	≥2

**Toronto Tri-Hospital
Gestational Diabetes Study**

n 3.836

Macrosomía (%)

Cribado negativo 13,7

Falsos positivos 14,0

DG-criterios CyC **28,7**

DG-criterios NDDG 10,5

Cesárea (%)

Cribado negativo 20,2

Falsos positivos 23,9

DG-criterios CyC **29,6**

DG-criterios NDDG 33,6

DIAGNÓSTICO

GEDE-SED

- Estudio de la intolerancia a la glucosa leve en la gestación y sus repercusiones fetales
- 9270 partos (2000-01)- 16 hospitales
- Adopción de criterios de Carpenter y Coustan (ADA 2000)
 - Macrosomía fetal
 - Cesárea
 - Otros

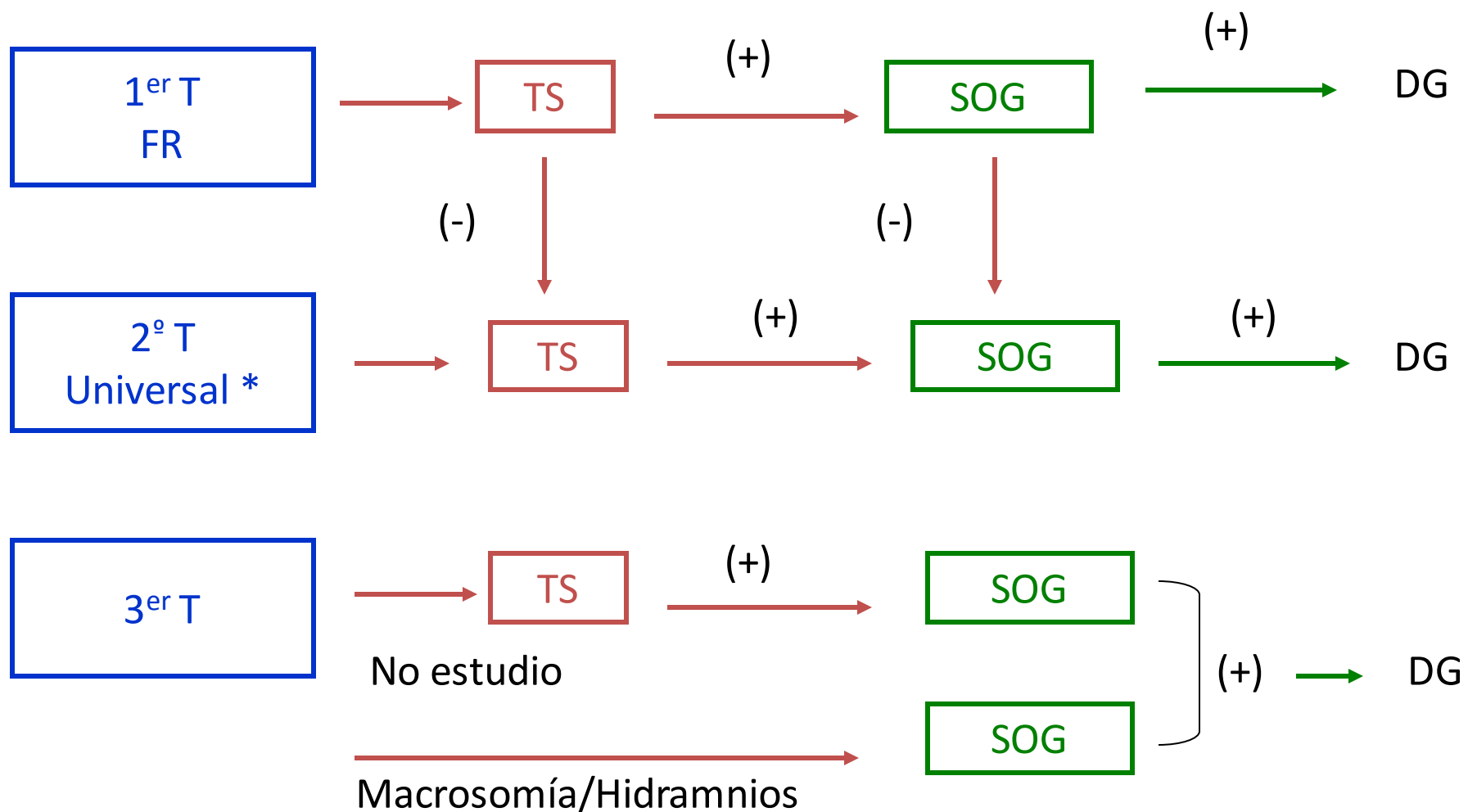
Estudio de la intolerancia a la glucosa leve en la gestación y sus repercusiones fetales

↑ dx 31.8 %

	SC -	SC+ SOG-	SOG+ CC	DG
Macrosomía	4.6	7.1 ^b	8 ^b	7.4 ^b
GEG	13.3	16.5 ^b	20.5 ^b	16.5 ^b
Cesárea	19.2	21.4	22.5	24.8 ^b
Prematuridad	5.3	5	2.7 ^b	7 ^{b,c y d}
HIG	1.7	2.3	3.8 ^b	4.2 ^{b,c}

	Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Study	Estudio Multicéntrico Español
n	3.836	9.260
Macrosomía (%)		
Cribado negativo	13,7	4,6
Falsos positivos	14,0	7,1
DG-criterios CyC	28,7	8
DG-criterios NDDG	10,5	7,4
Cesárea (%)		
Cribado negativo	20,2	19,2
Falsos positivos	23,9	21,4
DG-criterios CyC	29,6	22,5
DG-criterios NDDG	33,6	24,8

Estrategia actual



TS 50 gr (1h \geq 140); **SOG** (100gr): 105-190-165-145

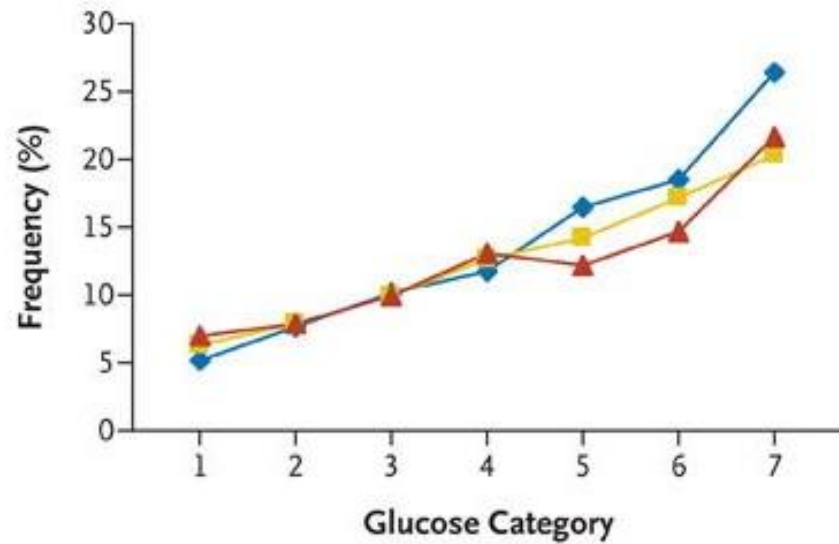
HAPO

Establecer nivel de glucemia que predice efectos adversos

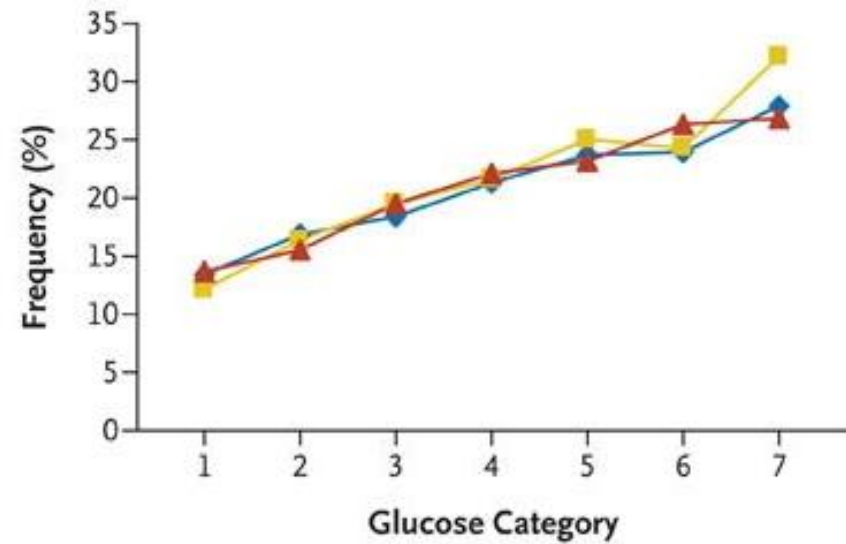
- 25505 - 15 centros - 9 países
- 24-32^a sem \Rightarrow SOG 75 gr
 - GB \leq 105 + G 2h \leq 200 (23.316)
 - TTO obstétrico standard (G al azar en 3^{er}T)
 - Objetivos primarios: Peso RN >P90, cesárea, hipoglucemia neonatal y péptido C cordón >P90
 - Objetivos secundarios: parto prematuro, distocia de hombro, trauma, hiperBi, preeclampsia e tto intensivo neonatal

◆ Fasting glucose
 ■ 1-Hr glucose
 ▲ 2-Hr glucose

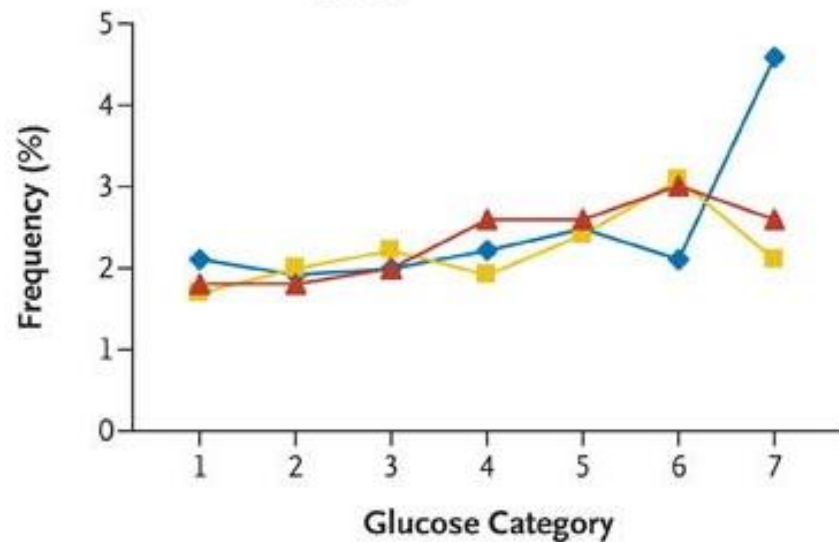
A Birth Weight >90th Percentile



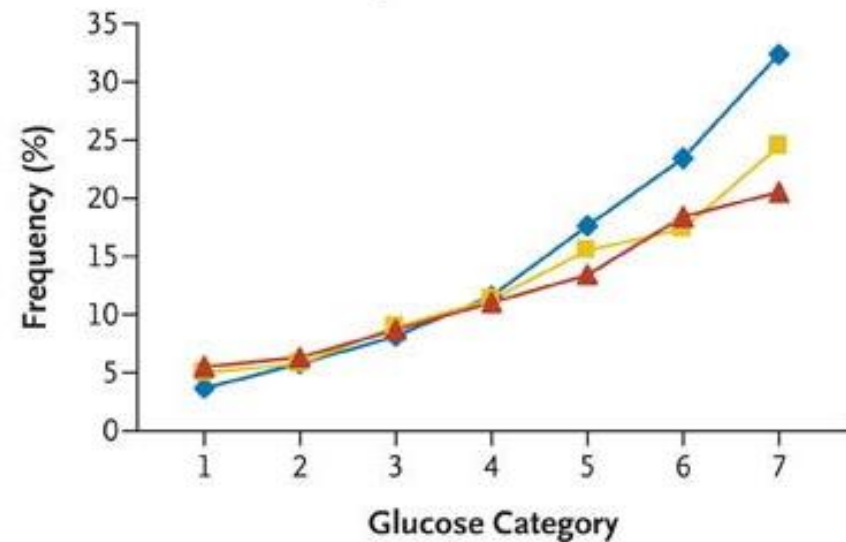
B Primary Cesarean Section



C Clinical Neonatal Hypoglycemia



D Cord-Blood Serum C Peptide >90th Percentile



HAPO

	GB	1h	2h
1	≤ 75	≤ 105	≤ 90
2	75-79	106-132	91-108
3	80-84	133-155	109-125
4	85-89	156-171	126-139
5	90-94	172-193	140-157
6	95-99	194-211	158-177
7	≥ 100	≥ 212	≥ 178

HAPO

¿Establecer nivel de glucemia que predice efectos adversos?

- Relación continua glucemia \Leftrightarrow efecto adverso
- Consenso IADPGS (2008)
 - Punto de corte arbitrario consensuado
 - OR 1.75
 - Peso fetal >P90
 - Péptido C cordón >P90
 - Porcentaje grasa corporal fetal >P90
 - No screening
 - Incidencia esperada 16-18%

HAPO

Glucemia plasmática asociada a odds ratio

OR	1.5	1.75	2.0
GB	90	92	95
G 1h	167	180	191
G 2h	142	153	162

IADPSG

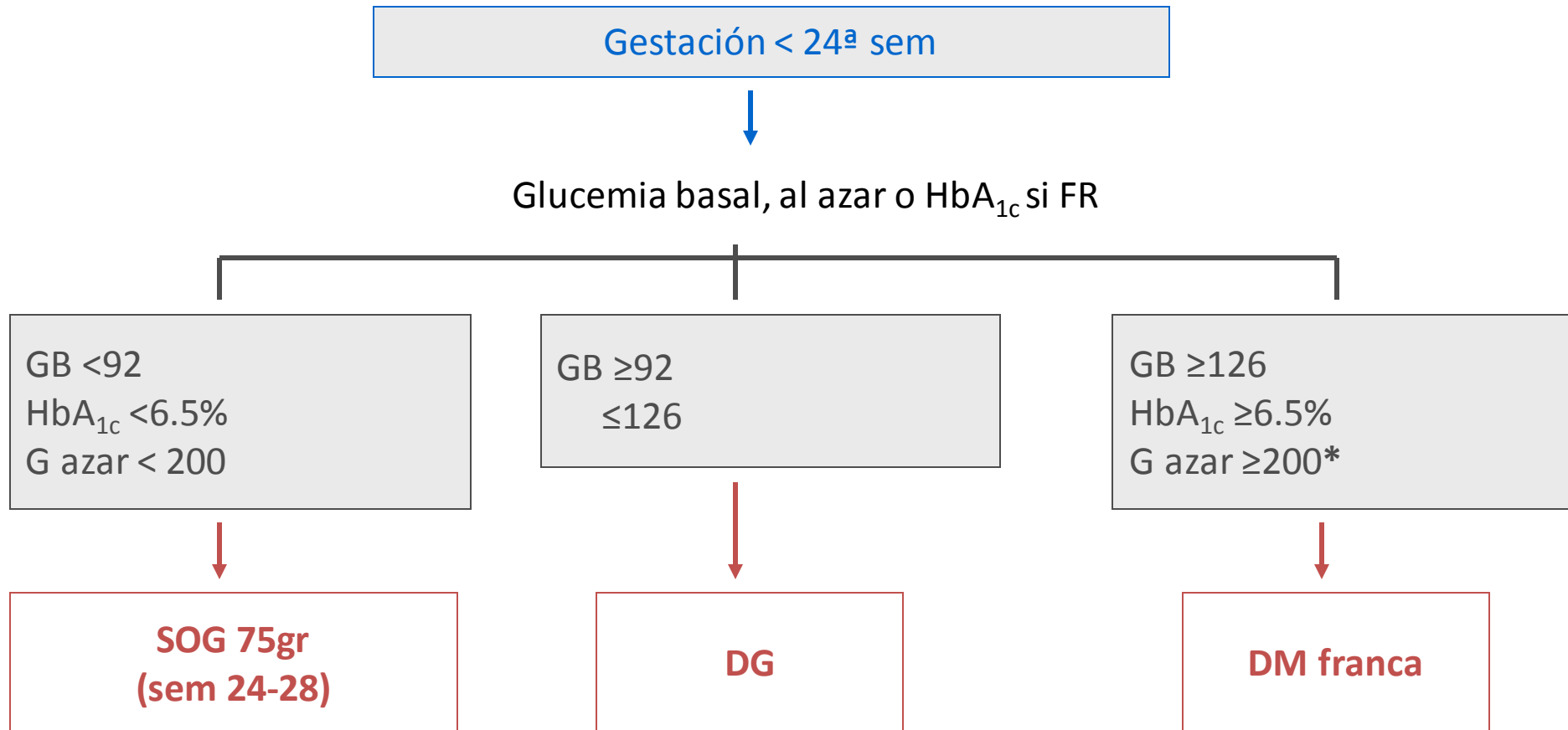
Criterios diagnósticos

SOG 75 gr	Puntos de corte diagnósticos de DG	
	mmol/l	mg/dl
Basal	5.1	92
1h	10.0	180
2h	8.5	153
	Diabetes Franca en gestación*	
GB	>7#	126
HbA_{1c}	>6.5%	
Glucemia azar	>11.1	200
		+confirmación

*Primera visita prenatal

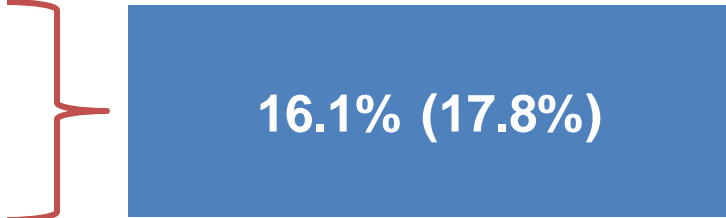
#GB >5.1 y < 7mmol es dx de DG (no admitido HbA_{1c} 5.7-6.4%)

Protocolo IADPSG



* Confirmar con GB elevada o HbA_{1c}

Criteria IADPSG

- Applied cut points to HAPO cohort
 - GB 8.3% dx
 - G1h.....+ 5.7%
 - G2h.....+ 2.1%
 - 11.1% 1 value +; 3.9% 2 values; 1.1% 3 values +
- 
- | Category | Percentage |
|---|----------------------|
| GB | 8.3% |
| G1h.....+ | 5.7% |
| G2h.....+ | 2.1% |
| 11.1% 1 value +; 3.9% 2 values; 1.1% 3 values + | 11.1% |
| Total (GB, G1h, G2h) | 16.1% (17.8%) |

IADPSG

Criterios diagnósticos

PROs

- Vinculados al riesgo de efectos adversos en la gestación
- Contempla el dx precoz de la DM pre-existente
- Consenso internacional que permite comparar prevalencias y resultados

CONTRAs

- Incremento del diagnóstico (doble)
- No considera otros aspectos no relacionados con la glucemia
- No estratifica el riesgo en el abordaje terapéutico (yatrogenia).
- No se conoce el riesgo de DM futura en las mujeres dx

GEDE

Disyuntiva

Aceptar criterios IADPGS

- Calculados para predecir resultados perinatales a partir de datos poblacionales amplios y multiétnicos.
- Consenso internacional. No sostenible mantenerse aislado.

No aceptar criterios IADPSG

- Aumento de prevalencia
 - Implicaciones económicas para el sistema sanitario
- Identificar como DG una población con morbilidad perinatal inferior a su objetivo
 - Intol: OR de macrosomía y GEG en el grupo CyC fue de 1.45 y 1.44 respectivamente \Rightarrow yatrogenia por tto.
- Dificultad para modificar protocolos bien instalados en la práctica actual.

Estudio de la intolerancia a la glucosa leve en la gestación y sus repercusiones fetales

	Macrosomía	GEG	Cesárea	HIG
Hiper glucemia				
SC-	1	1	1	1
SC+/SOG-	1.33*	1.15	1.06	1.25
CyC	1.45	1.44*	0.95	2.34*
DG	1.47*	1.10	1.21	2.03*
Obesidad				
Q1 (<21.5)	1	1	1	1
Q2 (21.5-23.6)	1.51*	1.24*	1.08	2.69*
Q3 (23.7-26.1)	1.66*	1.44*	1.14	2.21*
Q4 (>26.1)	2.52*	2.08*	1.44*	5.77*

	DG NDDG	DG IADPSG	
Población	Prevalencia (%)	Prevalencia (%)	↑ Relativo (%)
Global	7	14.6	108.6
A (3155)	7.6	16.2	113.2
B (3730)	6.4	13.2	106.3

Tesis Doctoral: Evaluación de las distintas estrategias diagnósticas para la diabetes gestacional.
Irene Rodríguez Rodríguez, 2011.

PREVALENCIA DE DMG CON CRITERIOS IADPSG vs NDDG

GE-DMG: 36,3% (n:81)

▪ **GE-1T: 24,7% (n:55)**

- GE-BR: 9,4% (n: 21)
- GE-AR: 15,3 % (n: 34)

▪ **GE-SOG: 11,6% (n:26)**

- 1 punto alterado: 73,1% (n:19)
 - Glucemia basal: 38,5% (n:10)
 - Glucemia a la hora: 23,1% (n:6)
 - Glucemia a las dos horas: 11,5% (n:3)
- 2 puntos alterados: 23,1% (n:6)
- 3 puntos alterados: 3,8% (n:1)

GC-DMG TOTAL: 11,3% (n:50)

Diagnóstico de DG (ADA)

Estrategias

Un paso

SOG 75 gr (sem 24-28): Basal \geq **92** mg/dl; 1 h \geq **180** mg/dl y/o 2h \geq **153** mg/dl

- Modesto beneficio del tratamiento de hiperglucemia leve en gestación
 - ↓ Macrosomía (10% vs 21%) Riesgos perinatales severos (muerte, distocia de hombro, fractura ósea o parálisis nerviosa): 1 vs 4%. *Crowther et al. NEJM 2005; 352:2411-86.*
 - ↓ Macrosomía (6 vs 14%); cesárea (27 vs 34%) distocia de hombro (1.5 vs 4%) y Preeclampsia e HIG (9 vs 14%) *Landon et al. NEJM 2009; 361: 1339-48*
- Falta de ensayos clínicos que demuestren el beneficio de esta estrategia.
- 80-90% sólo cambios en estilo de vida.

Diagnóstico de DG (ADA)

Estrategias

Dos pasos

1º Cribado: SOG 50 (sem 24-28): Glucemia 1 h \geq 140 (135) mg/dl

2º SOG 100 gr diagnóstica: 2 ó más valores \geq de :

❖ **Carpenter y Coustan:**

Basal \geq **95** mg/dl; 1 h \geq **180** mg/dl; 2h \geq **153** mg/dl; 3 h \geq **140** mg/dl

❖ **National Diabetes Data Group:**

Basal \geq **105** mg/dl; 1 h \geq **190** mg/dl; 2h \geq **165** mg/dl; 3 h \geq **140** mg/dl

- 0-90% sólo cambios en estilo de vida.

Factores de riesgo (NICE)

- $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$
- Diabetes gestacional previa (30-84%; 75% si insulina)
- Hijo macrosómico previo de 4.5 kg o más
- AF de DM en familiares de primer grado.
- Etnias de alto riesgo: etnia gitana, originarios de Indostán, Magreb, Oriente Medio y Centroamérica.

Crterios diagn3sticos (NICE)

Mujeres con D Gestacional previa

- Monitorizaci3n precoz de glucemia capilar.
- Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 75 gr
 - Basal ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
 - 2 horas ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Mujeres con Factores de riesgo (sem 24-28)

- Sobrecarga Oral de Glucosa (SOG) de 75 gr
 - Basal ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l)
 - 2 horas ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)

Edad materna avanzada

- **¿Umbral?**

- Históricamente ≥ 35 años
- ≥ 40 años
- Edad muy avanzada ≥ 45 ó 50 años
 - ✓ > 48 años: x 3 cesárea; x 4 diabetes gestacional; x 6 transfusión y x 33 ingreso UCI
(Fitzpatrick et al. BJOG 2016)

- **Riesgos**

- Aborto espontáneo: 12 % 30 a; 15 % 35 a; 25% 40 a; 51% 45 a y 93% si + 45 a
- Embarazo ectópico: ≥ 35 años (aumenta 4-8 veces)
- Anomalías cromosómicas/genéticas/malformaciones congénitas (OR 1.4-1.7)
- HTA \uparrow 2-4 veces si + 35 a). Preeclampsia 5-10 % + 40 a y 35 % + 50)
- Diabetes: \uparrow 3-6 veces si + 40 a.
- Problemas placentarios
- Morbi mortalidad perinatal (PEG, Prematuridad, Muerte intraútero)

Obesidad materna

- **Riesgos**

- Subfertilidad y Aborto espontáneo (OR 1.89)
- Diabetes gestacional y Pregestacional
- HTA –preeclampsia
- Infecciones urinarias.
- Anomalías congénitas (defectos del tubo neural OR 1.87-3.11)
- Muerte fetal intraútero (OR 1.47-2.07)
- Macrosomía

Estudio de la intolerancia a la glucosa leve en la gestación y sus repercusiones fetales

	Macrosomía	GEG	Cesárea	HIG
Hiper glucemia				
SC-	1	1	1	1
SC+/SOG-	1.33*	1.15	1.06	1.25
CyC	1.45	1.44*	0.95	2.34*
DG	1.47*	1.10	1.21	2.03*
Obesidad				
Q1 (<21.5)	1	1	1	1
Q2 (21.5-23.6)	1.51*	1.24*	1.08	2.69*
Q3 (23.7-26.1)	1.66*	1.44*	1.14	2.21*
Q4 (>26.1)	2.52*	2.08*	1.44*	5.77*

Table 3—ORs for birth weight >90th percentile and mean differences in birth weight for combinations of plasma glucose and BMI with Model II adjustment*

BMI	Glucose		
	Normal	Intermediate	GDM
ORs for birth weight >90th percentile: plasma glucose and BMI combined			
Normal, underweight	1.00	1.77	2.58
Overweight	1.75	3.09	4.52
Obese	2.07	3.66	5.35
Mean difference in birth weight: plasma glucose and BMI combined (g)			
Normal, underweight	0	90	164
Overweight	124	214	288
Obese	174	264	339

*Adjusted for gestational age at delivery, ethnicity, baby's sex, parity, maternal age, height and gestational age at the OGTT, smoking, alcohol use, hospitalization before delivery, family history of diabetes, and mean arterial pressure. All ORs and differences in birth weight compared with the referent group were significant ($P < 0.001$).

IADPSG

Criterios diagnósticos

Se necesitan nuevos estudios:

- Estrategias terapéuticas costo-efectivas en DG
- Objetivos de control glucémico óptimos
- Seguimiento apropiado a largo plazo:
 - Materno: riesgo futuro de diabetes y ECV
 - Hijos: asociación de glucemia materna y riesgo de obesidad, intolerancia a la glucosa y/o ECV



