

TESIS DOCTORAL

DIABETES GESTACIONAL:

RIESGO DE DESARROLLAR DIABETES MELLITUS

Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR A

MEDIO PLAZO

M^a Mercè Albareda i Riera

Directora: Dra. Rosa Corcoy

Tutor: Dr. Alberto de Leiva

Al Domènec

Als meus pares

A la Dolors

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	I
ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
ÍNDICE DE TABLAS	XI
I. INTRODUCCIÓN	1
1. Fisiología y fisiopatología del metabolismo de los hidratos de carbono en la gestante con metabolismo normal de los hidratos de carbono y en aquella con diabetes gestacional	4
1.1. Modificaciones de la glucemia durante la gestación.....	4
1.2. Función pancreática.....	5
1.2.1. Secreción de insulina.....	5
1.2.2. Secreción de glucagón.....	8
1.3. Sensibilidad a la insulina.....	9
1.3.1. Unión de la insulina a su receptor.....	12
1.3.2. Acción periférica de la insulina.....	14
2. Alteraciones de la tolerancia a la glucosa	17
2.1. Riesgo de DMG en gestaciones posteriores.....	17
2.2. Riesgo de desarrollar ATG en el postparto y a largo plazo.....	22
2.2.1. Alteraciones de la secreción y la sensibilidad a la insulina	29
2.2.2.1. Alteraciones de la sensibilidad a la insulina.....	29
2.2.2.2. Alteraciones de la secreción insulínica.....	31
2.2.2. Variables relacionadas con el riesgo posterior de ATG.....	32

2.2.2.1. Criterios diagnósticos de DMG.....	36
2.2.2.2. Gravedad de la DMG.....	37
2.2.2.3. Alteración de la tolerancia a la glucosa pregestación.....	41
2.2.2.4. Grado de alteración de la tolerancia a la glucosa en el postparto.....	42
2.2.2.5. Historia familiar.....	44
2.2.2.6. Susceptibilidad genética.....	44
2.2.2.7. Obesidad.....	53
2.2.2.8. Distribución de la grasa corporal.....	54
2.2.2.9. Edad.....	56
2.2.2.10. Etnia.....	56
2.2.2.11. Paridad.....	57
2.2.2.12. Marcadores de autoinmunidad.....	58
A. Autoinmunidad y DM1.....	60
B. Autoinmunidad y DMG.....	63
2.2.2.13. Características del neonato y del parto.....	70
2.2.2.14. Otros.....	71
3. Diabetes gestacional: otros factores de riesgo de patología cardiovascular.....	76
3.1. Factores de riesgo cardiovascular.....	76
3.1.1. Diabetes Mellitus.....	76
3.1.2. Dislipemia.....	78
3.1.3. Hipertensión arterial.....	79
3.1.4. Obesidad.....	79
3.1.5. Hábito tabáquico.....	80
3.1.6. Otros factores.....	81

3.1.7. Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo.....	81
3.2. DMG y otros estados prediabéticos.....	85
3.2.1. Riesgo cardiovascular en sujetos con preDMNID.....	85
3.2.2. Riesgo cardiovascular en la DMG.....	86
3.2.2.1. HTA en mujeres con antecedentes de DMG.....	87
3.2.2.2. DLP en mujeres con antecedentes de DMG.....	89
3.2.2.3. Resistencia a la insulina en mujeres con antecedentes de DMG.....	91
3.2.2.4. Otros FRCV en mujeres con antecedentes de DMG.....	92
II. OBJETIVOS.....	95
III. PACIENTES Y MÉTODOS.....	97
1. Pacientes y protocolo de estudio.....	97
1.1. Descripción de los sujetos.....	97
1.1.1. Mujeres con antecedentes de DG.....	97
1.1.2. Mujeres control.....	101
1.2. Forma de contacto con las pacientes y controles.....	102
1.3. Protocolo del estudio.....	103
1.3.1. Mujeres con antecedentes de DMG.....	103
1.3.1.1. Primera visita.....	103
1.3.1.2. Segunda visita.....	105
1.3.2. Mujeres control.....	107
2. Métodos.....	108
2.1. Test de tolerancia oral a la glucosa.....	108
2.2. Medición de la secreción y sensibilidad a la insulina.....	109
2.2.1. Secreción de insulina.....	110

2.2.2. Resistencia a la insulina.....	112
2.3. Determinación de autoanticuerpos.....	122
2.3.1. Determinación de ICA.....	122
2.3.1.1. Procesamiento e incubación tejido pancreático.....	122
2.3.1.2. Inmunofluorescencia indirecta con incubación prolongada.....	122
2.3.2. Determinación combinada de antiGAD y antiIA2.....	124
2.3.2.1. Transcripción y traducción "in vitro" del ADN recombinante de GAD65 e IA2.....	124
2.3.2.2. Técnica de inmunoprecipitación.....	125
2.4. Análisis genéticos.....	126
2.3.1. Extracción de DNA.....	126
2.3.2. Estudio de la mutación en la base 3243 del DNA mitocondrial.....	127
2.5. Estudio lipídico.....	129
2.6. Análisis estadístico.....	130
IV. RESULTADOS.....	135
1. Características de las pacientes: Diferencias entre las pacientes seguidas y no seguidas para tolerancia a la glucosa.....	135
2. Diferencias entre mujeres con antecedente de DMG y controles.....	138
3. Mujeres con antecedente de DMG: Riesgo de desarrollar DM al seguimiento.....	140
3.1. Estudio univariable.....	141
3.2. Estudio multivariable.....	144
4. Mujeres con antecedente de DMG: Riesgo de desarrollar ATG al seguimiento.....	148

4.1. Estudio univariable.....	149
4.2. Estudio multivariable.....	152
5. Características de las mujeres que desarrollan DM según el tipo de DM.....	156
5.1. Características de las mujeres que desarrollan DMID respecto a las que no.....	158
5.2. Características de las mujeres que desarrollan DMNID respecto a las que no....	162
6. Estudio de la mutación de la base 3243 del DNA mitocondrial.....	166
7. Marcadores de riesgo cardiovascular: Diferencias entre mujeres con antecedente de DMG y controles.....	167
7.1. Características del grupo en que se estudian FR y diferencias respecto al grupo en que únicamente se estudia la tolerancia a la glucosa y al grupo no seguido.....	167
7.2. Marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres con antecedente de DMG y controles.....	171
8. Secreción y sensibilidad a la insulina: Diferencias entre mujeres con antecedente de DMG y controles.....	176
8.1. Elección del método para calcular la secreción y la sensibilidad a la insulina....	176
8.2. Estudio de los índices de secreción y sensibilidad en las mujeres con antecedente de DMG y las controles.....	181
V. DISCUSIÓN.....	185
1. Riesgo de desarrollar DM y ATG al seguimiento.....	185
1.1. Incidencia acumulada de DM y ATG al seguimiento.....	185
1.2. Factores predictores de DM y ATG.....	187
1.3. Prevalencia e influencia de los marcadores de autoinmunidad.....	190
1.4. Mutaciones de la base 3243 del DNA mitocondrial.....	191

1.5. Predicción de DM y ATG posterior.....	192
2. DMG: Marcadores de riesgo cardiovascular.....	195
3. Secreción y sensibilidad a la insulina.....	199
3.1. Elección del método de estimación.....	199
3.2. Sensibilidad y secreción de insulina en las mujeres con antecedentes de DMG.....	200
3.2.1. Alteraciones de la sensibilidad a la insulina.....	200
3.2.2. Alteraciones de la secreción de insulina.....	201
VI. CONCLUSIONES.....	203
VII. BIBLIOGRAFIA.....	207

AGRADECIMIENTOS-AGRAÏMENTS

Dado que este es un apartado muy especial, que no se basa en la metodología científica sino en expresar a todos los que me han ayudado mi agradecimiento, creo necesario utilizar en él mi lengua materna, el catalán.

Probablement, després d'anomenar a tothom a qui crec que he d'agrair el seu ajut en el desenvolupament d'aquesta tesi doctoral, m'hauré descuidat alguna persona que sense la seva aportació això no hagués estat possible, però en aquests moments és molt difícil resumir el que han estat uns 5 anys de feina, des que la Dra. Corcoy em va proposar participar en un estudi de seguiment de dones amb antecedents de diabetis gestacional, quan era resident de 3^{er} any. Per això, m'agradaria que ningú es donés per oblidat, però sí que pensés que té el meu agraïment i que un trosset d'aquest treball també és seu.

- ✓ A la Dra. Rosa Corcoy, adjunt del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Sant Pau i Professora Associada de la U.A.B. Tinc tantes coses que agrair-li que m'és impossible descriure-les totes aquí. Gràcies per haver-me introduït en l'apassionant món de l'Endocrinologia i Embaràs, i per haver-me ensenyat no sols el maneig clínic, sinó també a ser rigurosa i crítica en el treball diari. A més, també he d'agrair-li tota la seva col·laboració en el disseny d'aquesta tesi i en l'estudi estadístic.
- ✓ Al Dr. Alberto de Leiva, Cap del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Sant Pau i Catedràtic d'Endocrinologia de la U.A.B., per haver-me recolzat en les meves propostes de treball i en les sol·licituts dels ajuts necessaris per a poder-lo desenvolupar.
- ✓ A tots els meus companys del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de Sant Pau, caps clínics, adjunts, residents, educadors, auxiliars i personal de secretaria i de

recepció. La major part d'aquestes persones han estat fonamentals en el meu treball diari, a tots ells els vull expressar el meu agraïment per la seva col·laboració i la seva amistat. Entre ells vull destacar especialment als Drs. Manel Puig-Domingo, Josep M^a Pou i a la Dra Susan Webb.

- ✓ Crec que un apartat diferent és el de les Dres. Assumpta Caixàs i Águeda Caballero amb qui a més d'haver creat una bona amistat, m'han aconsellat i recolzat en moltes ocasions que no he necessitat.
- ✓ Al personal del laboratori d'Endocrinologia de l'Hospital de Sant Pau i, sobretot, a la Srta. Sandra Piquer i a la Dra Àngels Ortiz, ambdues m'han ensenyat la metodologia de l'anàlisi d'anticossos i de l'extracció de DNA, i m'han ajudat a interpretar els resultats obtinguts. A elles, un especial agraïment, donat que aquest treball no hagués estat possible sense la seva col·laboració.
- ✓ Al Servei de Bioquímica Clínica de l'Hospital de Sant Pau i, sobretot, al Dr. José Rodríguez-Espinosa, per la seva paciència i pel seu esperit crític sempre constructiu, i a la Srta Maria Murugo, per la seva dedicació i ajut en la determinació de les insulinèmies.
- ✓ Al Servei de Ginecologia i Obstetria de l'Hospital de Sant Pau, especialment als Drs. Joan M^a Adelantado i Elena Pau, i a les enfermeres de la Sala de Parts i de Santa Anna, pel seu ajut en el treball clínic diari.
- ✓ Al Servei de Documentació Mèdica de l'Hospital de Sant Pau, que en tot moment m'ha facilitat la meva feina de revisió.
- ✓ Al Dr. Gich de l'Institut de Recerca de l'Hospital de Sant Pau, per la seva col·laboració en l'estudi estadístic d'aquest treball.

- ✓ Al Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya i, especialment, a la Dra. Conxa Castell per tota la informació que m'han proporcionat de la nostra població.
- ✓ A tots els meus companys del Servei d'Endocrinologia de l'Hospital de la Creu Roja de Barcelona, on estic treballant actualment, per les facilitats i el suport que m'han donat en tot moment per poder finalitzar aquest treball. En especial el meu agraïment al Dr. Lluís Vila per la seva paciència i comprensió.
- ✓ Crec que no em puc oblidar que la beca concedida pel Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya és la que m'ha permès durant un llarg període una dedicació plena a la realització d'aquesta tesi. Vull agrair-els-hi també la seva comprensió i ajut en algunes ocasions especials.
- ✓ I, finalment, hi ha persones a qui mai podré agrair tot el que han fet per a mi, no sols en el desenvolupament d'aquesta tesi, sinó dels meus estudis i de la meva vida: el meu marit, els meus pares i la meva germana.

Gràcies a tots.

ABREVIATURAS

ABC: área bajo la curva.

ADA-1997: criterios diagnósticos de diabetes mellitus de la Asociación Americana de Diabetes del año 1997.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AFe: fracción atribuible en los expuestos.

AFp: fracción atribuible en la población.

AntiGAD: anticuerpos anti-decarboxilasa del ácido glutámico.

AntiIA2: anticuerpos anti-tirosín fosfatasa.

ApoB: apolipoproteína B.

AOD: antecedente obstétrico desfavorable

ATG: alteraciones de la tolerancia a la glucosa.

CIGMA: 2-h continuous infusion of glucose with model assessment.

Cederholm: índice de Cederholm.

cpm: cuentas por minuto.

CT: colesterol total.

CV: cardiovascular.

DLP: dislipemia.

DM: diabetes mellitus.

DMG: Diabetes Mellitus Gestacional.

DMID: Diabetes mellitus insulín dependiente.

DMNID: Diabetes mellitus no insulín dependiente.

GCK: glucoquinasa.

EG: edad gestacional

FIRI: Fasting Insulin Resistance Index.

FISI: Fasting Insulin Sensitivity Index.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

GAD: decarboxilasa del ácido glutámico.

GI-B: índice glucemia:insulinemia basal.

GI-SOG: índice glucemia:insulinemia calculado a partir del TTOG.

gl: glucemia.

HbA_{1c}: hemoglobina A_{1c}

HDLc: HDL-colesterol.

HTA: hipertensión arterial.

HOMA: Homeostasis Model Assessment.

HOMA-R: índice de insulinoresistencia calculada por el método HOMA.

IAA: anticuerpos anti-insulina.

IA2: tirosín fosfatasa.

ICA: anticuerpos antiislole pancreático.

ICC: índice cintura-cadera.

IMC: índice de masa corporal.

ins: insulina

IRG-30: índice insulinogénico calculado a los 30' del TTOG.

IRG-SOG: índice insulinogénico calculado a los 120' del TTOG.

ISI-B: índice de Belfiore basal.

ISI-SOG: índice de Belfiore calculado mediante el TTOG.

ITG: intolerancia a la glucosa.

LDLc: LDL-colesterol.

Lp (a): lipoproteína (a).

Matsuda: índice de Matsuda.

MinMod: modelo mínimo.

NDDG: National Diabetes Data Group.

OMS-1985: criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud de 1985.

OMS-1998: criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud de 1998.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

QUICKI: Quantitative Insulinsensitivity Check Index.

Raynaud: índice de Raynaud.

rpm: revoluciones por minuto.

Sec-HOMA: Índice de secreción de insulina calculado por el método HOMA.

Sens-HOMA: Índice de sensibilidad a la insulina calculado por el método HOMA.

Sens-ins120: índice de sensibilidad a la insulina calculado mediante la insulinemia a los 120 min.

Stumvoll: índice de secreción de insulina de Stumvoll.

TA: tensión arterial.

Tg: triglicéridos

TBST: solución de tampón Tris con Tween.

TTIVG: test de tolerancia endovenosa a la glucosa.

TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

U JDF: unidades Juvenile Diabetes Foundation para expresar los títulos de ICA.

VPN: valor predictivo negativo.

VPP: valor predictivo positivo.

VLDLc: VLDL-colesterol.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Representación de la supervivencia acumulada libre de DM según los quintiles del IMC pregestacional.....	132
Figura 2: Representación de la supervivencia acumulada libre de DM comparando los primeros 4 quintiles del IMC pregestacional y el último.....	132
Figura 3: Supervivencia acumulada libre de DM en mujeres con antecedente de DMG y en mujeres controles.....	140
Figura 4: Supervivencia acumulada libre de ATG en mujeres con antecedente de DMG y en mujeres controles.....	148
Figura 5: Desarrollo de DM durante el período de seguimiento según el tipo de DM.....	156
Figura 6: Desarrollo de DM al seguimiento en las mujeres que presentan DMID comparado con el resto de mujeres con antecedente de DMG.....	158
Figura 7: Desarrollo de DM de las mujeres con DMNID comparado con el resto del grupo.....	162
Figura 8: Supervivencia acumulada libre de ATG y DM en las mujeres con antecedentes de DMG en las que se estudian FRCV y las controles.....	174
Figura 9: Representación de la relación entre el índice de sensibilidad y el de secreción (GI, Sec-HOMA) obtenidos en las 27 mujeres controles que mejor se ajusta a una relación hiperbólica.....	179
Figura 10: Relación entre el índice de sensibilidad y el de secreción (Sens-HOMA, Sec-HOMA) obtenidos en mujeres controles.....	181

Figura 11: Representación de la situación respecto a la población control del producto entre Sec-HOMA y Sens-HOMA de las mujeres con antecedente de DMG y las controles.....183

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Prevalencia de la diabetes gestacional (Modificada de Mauricio 1992 y Weiss 1988).....	3
Tabla 2: Recurrencia de DMG y variables predictoras en mujeres con antecedentes de DG.....	22
Tabla 3: Prevalencia de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en el primer año postparto en mujeres con DMG.....	25
Tabla 4: Prevalencia de alteraciones de la tolerancia a la glucosa a medio y largo plazo en mujeres con DMG.....	26
Tabla 5: Riesgo de DM1 y DM2 en mujeres con antecedentes de DG.....	29
Tabla 6: Variables predictoras del desarrollo de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en mujeres con antecedentes de DMG según tiempo de seguimiento.....	34
Tabla 7: Estudios de fenotipos HLA en mujeres con DMG.....	52
Tabla 8: Estudios que han valorado mutaciones del gen de la glucoquinasa en mujeres con antecedentes de DG.....	53
Tabla 9: Estudios que han estudiado la mutación 3243 del gen del tRNA mitocondrial de la leucina (guanina por adenina).....	53
Tabla 10: Prevalencia de positividad para ICA en mujeres con DMG según año de publicación.....	67
Tabla 11: Prevalencia de anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico en mujeres con DMG según año de publicación.....	68
Tabla 12: Prevalencia de anticuerpos antitirosina fosfatasa en mujeres con DMG según año de publicación.....	69

Tabla 13: Prevalencia de anticuerpos antiinsulina en mujeres con DMG según año de publicación.....	70
Tabla 14: Aumento del riesgo cardiovascular en mujeres con DMG.....	87
Tabla 15: Factores de riesgo cardiovascular que se han relacionado con el antecedente de DMG.....	88
Tabla 16: Frecuencia de HTA y factores relacionados con su desarrollo en mujeres con antecedentes de DMG.....	89
Tabla 17: Frecuencia de DLP y factores relacionados con su desarrollo en mujeres con antecedentes de DMG.....	91
Tabla 18: Criterios diagnóstico de ATG según la OMS 1985 y 1998 tras la realización de un TTOG con 75 g y 2 horas, y según la Asociación Americana de Diabetes 1997.....	106
Tabla 19: Criterios de valoración del perfil lipídico según las recomendaciones del NCEP 1993, con modificaciones en los niveles de HDLc para las mujeres.....	107
Tabla 20: Descripción de los índices de secreción de insulina utilizados con los métodos que se han utilizado para su validación y las poblaciones en las que se han estudiado.....	119
Tabla 21: Descripción de los índices de resistencia a la insulina utilizados con los métodos que se han utilizado para su validación y las poblaciones en las que se han estudiado.....	120
Tabla 22: Resultados obtenidos en la participación del 2º al 12º "International Workshop on standarization of ICA -IDW ICA Proficiency Program-" de la determinación de ICA en el laboratorio de investigación del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sant Pau.....	123

Tabla 23: Características de las pacientes con antecedente de DMG según la existencia o no de seguimiento para tolerancia a la glucosa.....	136
Tabla 24: Características de las mujeres con antecedente de DMG con seguimiento para tolerancia a la glucosa y las controles.....	138
Tabla 25: Características de las pacientes con antecedente de DMG según el desarrollo posterior de DM: antecedentes, características de la gestación índice, diagnóstico de DMG y seguimiento.....	142
Tabla 26: Estudio univariable: influencia de diferentes variables sobre el riesgo desarrollar DM expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%)	143
Tabla 27: Factores de riesgo de DM en mujeres con DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	146
Tabla 28: Fracciones de DM atribuibles a las 5 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AF _e) y en la totalidad de la población estudiada (AF _p).....	147
Tabla 29: Características de las pacientes con antecedente de DMG según el desarrollo posterior de ATG: antecedentes, características de la gestación índice, diagnóstico y seguimiento.....	150
Tabla 30: Estudio univariable: influencia de diferentes variables sobre el riesgo de desarrollar ATG expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	151
Tabla 31: Factores de riesgo de ATG en mujeres con DMG. Estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de	

confianza del 95% (IC95%) de la predicción del riesgo de ATG.....	154
Tabla 32: Fracciones de riesgo de ATG atribuibles a las 6 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AF _e) y en la totalidad de la población estudiada (AF _p).....	154
Tabla 33: Estudio comparativo bivalente de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con DMG que desarrollaron DMID y DMNID.....	157
Tabla 34: Estudio comparativo bivalente de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con DMG que desarrollaron DMID comparado con el resto del grupo de mujeres estudiadas.....	159
Tabla 35: Factores de riesgo de DMID en mujeres con DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	161
Tabla 36: Estudio comparativo bivalente de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con DMG que desarrollaron DMNID comparado con el resto del grupo de mujeres estudiadas.....	163
Tabla 37: Factores de riesgo de DMNID en mujeres con DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	165
Tabla 38: Fracciones de DMNID atribuibles a las 4 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AF _e) y en la totalidad de la población estudiada (AF _p).....	165
Tabla 39: Características de las mujeres a las que se ha realizado o no estudio de FRCV.....	168

Tabla 40: Características de las mujeres a las que se ha realizado o no estudio de FRCV. Análisis multivariante, se expresa por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	168
Tabla 41: Características de las mujeres a las que se ha realizado estudio de FRCV y de las que únicamente se ha estudiado tolerancia a la glucosa.....	170
Tabla 42: Características de las mujeres con estudio de FRCV y de las que sólo se ha estudiado la tolerancia a la glucosa. Análisis multivariante, se expresa por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%).....	171
Tabla 43: Descripción y análisis univariante de los antecedentes, características del seguimiento y resultados analíticos de las mujeres con antecedente de DMG en las que se estudian FRCV y las controles.....	173
Tabla 44: Prevalencia de sobrepeso, FRCV y síndrome metabólico en las mujeres con antecedente de DMG y las controles. Análisis univariante.....	174
Tabla 45: FRCV en mujeres con antecedente de DMG y controles. Regresión logística multivariante utilizando la categoría inicial como variable dependiente y los FRCV como predictores.....	175
Tabla 46: Índices de secreción y sensibilidad a la insulina a partir de mediciones basales y tras TTOG en el grupo de mujeres controles que no presentaban valores imposibles ni extremos.....	177
Tabla 47: Productos de los índices de secreción de insulina por los de resistencia a la insulina en mujeres controles que no presentaban valores imposibles ni extremos	178

Tabla 48: R^2 y k del ajuste de los índices de secreción y sensibilidad a una relación hiperbólica en mujeres controles.....	179
Tabla 49: Índices de secreción y sensibilidad a la insulina por el método HOMA, y producto de ambos parámetros en 135 mujeres con antecedente de DMG y 69 controles.....	183
Tabla 50: Secreción, sensibilidad a la insulina y producto de ambos según la tolerancia a la glucosa en mujeres control y con DMG estudiadas después del parto.....	183

INTRODUCCIÓN

A pesar de que el concepto de diabetes gestacional (DMG) como lo entendemos actualmente data de 1979, las primeras referencias que nos constan son del siglo XIX (Bennewitz 1824, Duncan 1882), y antes de 1979 ya se habían publicado estudios de cribaje, diagnóstico y mortalidad perinatal (Hoet 1954, Wilkerson 1957, O'Sullivan y Mahan 1964, Pedersen 1967, Mestman 1971). En la actualidad, la DMG se define como la intolerancia a la glucosa de gravedad variable con inicio o primer reconocimiento durante la gestación. Este concepto fue incluido en la clasificación diagnóstica de la diabetes mellitus (DM) por el National Diabetes Data Group (NDDG) en 1979 (NDDMG 1979), y por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1980 (WHO 1985). En el primer Workshop sobre DMG en 1980 (ADA 1980) ya se adoptó dicha definición, y en el segundo, se añadió el concepto de que debe aplicarse independientemente de si es necesario el tratamiento insulínico o de si persiste la alteración metabólica en el posparto (ADA 1985). Estas consideraciones se han mantenido también en el tercer y cuarto Workshops. Ello no obvia la necesidad de reclasificar la tolerancia a la glucosa en el posparto en todas las mujeres afectas.

La prevalencia de la DMG en diferentes poblaciones oscila entre el 0,15 y el 15% (tabla 1), interpretándose las diferencias por variaciones geográficas y étnicas (King 1998) además de la influencia de la utilización de diferentes métodos de cribaje y diagnóstico (Oats 1988, Dornhorst 1990, O'Sullivan 1991, Schwartz 1999). Así, en un grupo de 8857 mujeres gestantes, el diagnóstico de DMG se realizó en el 3,21% utilizando los criterios de NDDG y en el 4,95% según los de Carpenter y Coustan (Schwartz 1999). El riesgo de

DMG aumenta con la edad materna, el sobrepeso, la paridad, los antecedentes familiares de DM y el antecedente de resultados adversos en embarazos previos, observándose además un aumento de prevalencia en los últimos años (King 1998).

Esta entidad se asocia a un aumento de la morbilidad materna y fetal tanto en el período perinatal como a largo plazo. Se ha descrito un mayor riesgo de preeclampsia, hidramnios y parto por cesárea, además de un mayor riesgo en el feto de macrosomía, traumatismo obstétrico, síndrome de distrés respiratorio y alteraciones bioquímicas transitorias (O'Sullivan 1973, Gyves 1977, Kitzmiller 1978, Widness 1985). La DMG también se acompaña de un mayor riesgo de diabetes DMNID a largo plazo en la madre (Mestman 1988, O'Sullivan 1991) y de diabetes, obesidad y alteración del desarrollo intelectual y psicomotor en sus hijos (Freinkel 1980, Pettitt 1991, Silverman 1998). Dado que tanto las repercusiones perinatales como a largo plazo se han asociado a un ambiente metabólico intrauterino adverso (Pettitt 1993, De Veciana 1995, Silverman 1998) es importante tanto el diagnóstico como su tratamiento para prevenirlas.

Tabla 1: Prevalencia de la diabetes gestacional (Modificada de Mauricio 1992 y Weiss 1988)

Referencia	Ciudad	Nº sujetos	Prevalencia de DG (%)
<i>Lind 1983</i>	Newcastle	-	0,15
<i>Csaba 1986</i>	Pecs	6604	0,96
<i>Macaffe y Beischer 1974</i>	Melbourne	1000	1
<i>Chen 1972</i>	New York	1269	1,1
<i>Furhmann 1986</i>	Karlsburg	2510	1,1
<i>Stangenberg 1984</i>	Estocolmo	-	1,3
<i>Beard 1980</i>	Londres	3317	1,5
<i>Lavin 1985</i>	Ohio	2077	1,5
<i>Guttorm 1975</i>	Copenhague	514	1,7
<i>Hadden 1980</i>	Belfast	30300	2,2
<i>Freinkel 1985</i>	Chicago	8300	2,4
<i>O'Sullivan 1975</i>	Boston	725	2,5
<i>Merkatz 1980</i>	Cleveland	2225	3,1
<i>Jovanovic 1986</i>	New York	300	3,2
<i>Carpenter y Coustan 1982</i>	New Haven	381	3,4
<i>Sutherland 1984</i>	Aberdeen	-	4
<i>Steinhart 1997</i>	Shiprock	3988	4,5
<i>Siribaddana 1998</i>	Sri Lanka	721	5,5
<i>Sketekj 1986</i>	Ljubljana	306	5,6
<i>Meyer 1996</i>	Chicago	329	6,1
<i>Coelingh Bennink 1977</i>	Utrecht	5876	8,5
<i>Martí Colomer 1999</i>	Valencia	1039	8,66
<i>Weiss 1986</i>	Graz	4090	8,8
<i>Irsigler 1986</i>	Wien	1172	11,4
<i>Mestman 1971</i>	Los Angeles	658	12,3
<i>Corcoy 1989</i>	Barcelona	2278	14,3

1. FISIOLÓGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN LA GESTANTE CON METABOLISMO NORMAL DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y EN AQUELLA CON DIABETES GESTACIONAL.

El tratamiento de la DMG tiene como objetivo corregir las alteraciones metabólicas e imitando la regulación glucémica fisiológica, por lo que es preciso conocer las bases fisiopatológicas para su diagnóstico y tratamiento (Weiss 1988)

1.1. MODIFICACIONES DE LA GLUCEMIA DURANTE LA GESTACIÓN

En la **gestante sana**, la tolerancia oral a la glucosa disminuye progresivamente, sin que la glucemia supere los límites de normalidad de la situación de no gestación (Lind 1973, Köhl 1975, Lerario 1985). Los niveles de glucemia basal descienden a 60-70 mg/dL (10-20%) (Gillmer 1975, Hollingsworth 1983), lo que ya es detectable a partir de la semana 10 (Victor 1974, Cousins 1980) y se atribuye a una mayor utilización periférica de glucosa y al consumo por parte de la unidad fetoplacentaria (Weiss 1988, Lutale 1993). Estos valores han demostrado ser superiores en las mujeres obesas (Langer y Mazze 1988, Jovanovic 1998). En cambio, la glucemia posprandial se eleva a 100-140 mg/dL o incluso más dependiendo de la dieta administrada (Gillmer 1975, Freinkel 1979, Cousins 1980, Hollingsworth 1983), con una amplitud media de las excursiones glucémicas alrededor de 45 mg/dL (Service 1980), lo cual se atribuye a la

acción de las hormonas placentarias con acción contrainsulínica (Weiss 1988). La glucemia media se sitúa alrededor de 90-100 mg/dL, cifra similar a la situación de no embarazo (Weiss 1988).

La tolerancia a la glucosa mejora durante la primera fase de la gestación, lo que se ha atribuido a un aumento del consumo fetoplacentario cuando las hormonas contrainsulares no han aumentado mucho (Lutale 1993), mientras desciende progresivamente a partir de la semana 20 por la acción de las hormonas contrainsulares que aumentan como consecuencia de la acción placentaria (Weiss 1988). En síntesis, la glucemia en la gestante sana está alrededor de 75 mg/dL en ayunas, 115 mg/dL a la hora posprandial y 107 mg/dL 2 horas posprandial (Victor 1974, Gillmer 1975, Freinkel 1979, Cousins 1980, Stangenberg 1985, Fich y King 1987, Langer y Mazze 1988, Jovanovic 1998).

En las mujeres con **diabetes gestacional**, la glucemia basal puede oscilar entre 70-110 mg/dL (Weiss 1988). Los niveles posprandiales se elevan a 130-140 mg/dL (Weiss 1988), habiéndose incluso descrito glucemias superiores a 200 mg/dL una hora tras el consumo de 50 g de glucosa (de Veciana 1995). Las excursiones glucémicas están en torno a 60 mg/dL, y las glucemias medias son de 100 mg/dL o más (Weiss 1988).

1.2. FUNCIÓN PANCREÁTICA

1.2.1. Secreción de insulina

La función de la célula puede valorarse por distintos métodos como la

concentración de la insulina en circulación portal o general en ayuno o tras la administración de secretagogos, la dinámica de la secreción de insulina a la circulación portal y general, y el estudio de los productos de la secreción de la célula . La secreción de insulina varía en función de la sensibilidad a la misma, y la relación entre ambas, descrita por Bergman, es una hipérbola (el producto entre secreción y sensibilidad a la insulina en individuos sanos es aproximadamente constante) (Bergman 1981, Bergman 1989). Tanto en la gestación con tolerancia normal a la glucosa como en la DMG, la secreción de insulina aumenta desde el primer trimestre siendo más alta en el tercero (Kühl 1998).

La concentración de insulina aumenta tanto en situación basal como tras estímulo con secretagogos (glucosa oral, glucosa endovenosa, comida rica en proteínas), pero no tras la ingesta de grasas (Kühl 1975, Hornes 1980, Hornes 1981, Hornes 1984). Al final de la gestación, la insulinemia basal es casi doble que en el posparto (Kühl 1975, Kühl y Holst 1976). En la gestante sana, el índice insulínogénico, que expresa la respuesta de secreción de insulina por unidad de estímulo glucémico, está incrementado en un 90% (Kühl y Holst 1976), gracias a la hiperplasia e hipertrofia de las células beta pancreáticas (Van Asche 1974, Van Asche 1978). En mujeres obesas se ha observado una menor respuesta en la primera y segunda fases de secreción de insulina durante un TTIVG lo que sugeriría una disfunción relativa de la célula (Catalano 1999).

En la **DMG**, no existe un déficit absoluto en la secreción de insulina, pero sí

alteraciones cualitativas de la misma, habiéndose descrito los cambios siguientes:

- Insulinemia en ayuno casi el doble al final de la gestación en la gestante con normopeso (Kühl 1975, Kühl y Holst 1976) incluso más alta en la DMG acompañada de obesidad (Hornnes 1981a).
- Niveles de insulina tras una sobrecarga oral de glucosa superiores al final del embarazo respecto al posparto (Kühl y Holst 1976, Hornnes 1981b).
- Disminución de la secreción precoz tras la administración de glucosa oral: niveles inferiores en los primeros 15 minutos (Metzger 1979) y un pico de insulina tardío (Kühl y Hornes 1986).
- Respuesta de insulina a la administración de glucosa endovenosa triplicada en gestantes con DMG (Hornnes 1983) mientras que se cuatriplica en las no diabéticas (Hornnes 1980).
- Disminución de la secreción precoz de insulina tras la administración de glucosa endovenosa (Buchanan 1990) sin encontrarse diferencias en la segunda fase (Ryan y Enns 1988). Estos resultados son contrarios a los de Catalano y cols, que no observan diferencias en la primera fase, y en cambio, describen una mayor respuesta en la segunda fase de respuesta de la insulina en mujeres obesas con DMG respecto al grupo control a lo largo de la gestación. Estos autores atribuyen las diferencias entre estudios a que los previos se realizaron al final de la gestación o en el posparto (Catalano 1999).
- Índice insulinogénico aumentado en el embarazo pero significativamente menor respecto a las gestantes sanas (40% vs 90% de incremento respectivamente)

(Kühl y Holst 1976).

- Respecto a las mujeres control, las mujeres con DMG no presentan diferencias tras la administración de lípidos (Hornnes 1984) o aminoácidos (Kühl 1982), pero sí se produce una respuesta inferior en la secreción de insulina tras la administración de proteínas (Hornnes 1981, Hornnes 1982).

Buchanan describe un 25% de mujeres con DMG sin alteraciones en la secreción o sensibilidad, lo que según el autor predice que no todas las mujeres tendrán alteraciones de la regulación de la glucosa en el futuro, formando ello parte de la heterogeneidad de esta patología (Buchanan 1990 y 1991).

En cuanto a los niveles de proinsulina, Festa y cols no han observado modificaciones en la gestante sana respecto a la población no gestante (Festa 1999) a diferencia de otros estudios en los que se describe un aumento (Phelps 1975, Kühl 1976), aunque ninguno de ellos encuentra diferencias en la relación proinsulina-insulina. Festa y cols atribuyen dichas diferencias al tamaño de la muestra, a la gravedad de la DM y al momento del embarazo en el que se realiza el estudio (Festa 1999). En mujeres con DMG leve o tratadas con dieta, no se han encontrado cambios en los niveles de proinsulina ni en la relación proinsulina/insulina (Phelps 1975, Kühl 1976, Festa 1999), aunque este cociente se encuentra aumentado en mujeres con DMG más grave (Phelps 1975). Además en mujeres con test de despistaje de DMG positivo, el porcentaje de precursores de insulina una hora después de la administración de glucosa está elevado en aquellas mujeres en que el TTOG posterior será diagnóstico de DMG (Swinn 1995). Nichols y cols describen

además una proinsulinemia basal elevada en el primer trimestre en las mujeres con DMG que precisan posteriormente tratamiento insulínico (Nicholls 1994).

1.2.2. Secreción de glucagón

En la gestante sana, tanto la concentración de glucagón (Daniel 1974) como la razón insulina/glucagón (Kühl y Holst 1976) están aumentadas, aunque hay diferencias en los estudios que han valorado la supresibilidad del glucagón por la glucosa: unos la encuentran mantenida (Kühl y Holst 1976, Hornnes 1980) y otros disminuida (Beis 1998). La concentración de glucagón tras una comida compuesta de proteínas, carbohidratos y grasas no difiere de la del posparto (Metzger 1977).

En la DMG, se han descrito concentraciones de glucagón normales o aumentadas (Kühl y Holst 1976, Beiss 1998, Grigorakis 2000), con cocientes insulina/glucagón similares a los de las gestantes control (Kühl y Holst 1976). Las diferencias entre estudios se han atribuido a la especificidad de la técnica utilizada en su determinación y a las características de la población control y con DMG (Grigorakis 2000). Respecto a la supresibilidad del glucagón por la glucosa, la situación es similar a la de la gestante normotolerante: continúa presente en algunos estudios (Kühl y Holst 1976, Hornnes 1980, Hornnes 1983) pero no en todos (Beis 1998). Los niveles de glucagón tras la ingestión de una comida rica en proteínas no se modifican, al igual que en la gestación normotolerante (Metzger 1977, Hornnes 1981b).

1.3. SENSIBILIDAD A LA INSULINA

El desarrollo de resistencia a la insulina (IR) es una característica normal de la segunda mitad de la gestación (Burt 1956, Ryan 1985, Cousins 1988, Buchanan 1990, Catalano 1991a, Catalano 1993). Sin embargo, en la primera mitad del embarazo, los cambios observados indican un aumento de la sensibilidad a la insulina (disminución de la glucemia basal, aumento de la tolerancia a la glucosa *ev*, y la demostración en experimentación animal de un aumento del glucógeno hepático) (Kalkhoff 1979). Ello podría atribuirse a un aumento proporcionalmente mayor de los estrógenos que de los gestágenos (Costrini y Kalkhoff 1971).

En cambio, en la segunda mitad del embarazo, se produce una disminución del efecto hipoglucemiante de la insulina (Burt 1956, Bellman y Hartman 1975), una reducción en la reserva hepática de glucógeno y un aumento en la capacidad neoglucogénica del hígado (Kalkhoff 1979). Además, varios estudios sobre la respuesta de insulina y glucosa al TTOG y al TTIVG en gestantes sanas observan una respuesta de insulina a la glucosa progresivamente más marcada junto con un ligero descenso de la tolerancia a la glucosa comparado con la situación de no gestación (Spellacy y Goetz 1963, Bleicher 1964, Köhl 1975, Catalano 1999). La disminución de la sensibilidad a la insulina en el tercer trimestre de la gestación se ha estimado en 33-56% en estudios que utilizan el clamp euglucémico hiperinsulinémico y en 70% en los que utilizan el MinMod (Ryan 1985, Cousins 1988, Buchanan 1990, Catalano 1991a). Los estudios de Catalano y de Cousins describen una progresiva disminución de la sensibilidad que se detecta en el segundo trimestre y que desaparece rápidamente después del parto

(Cousins 1988, Catalano 1991a). Catalano y cols observan además reducciones concordantes de la sensibilidad a la insulina en mujeres con normopeso y obesas (Catalano 1999).

Las causas de esta IR se atribuyen a los cambios hormonales de la gestación por diferentes razones: 1) la IR aumenta durante el embarazo en paralelo con el aumento gestacional de las hormonas maternas (lactógeno placentario, progesterona, prolactina y cortisol) (Freinkel 1980), 2) la administración de estas hormonas en ausencia de gestación induce IR (Beck y Daughaday 1967, Samaan 1968, Kalkhoff 1969, Costrini y Kalkhoff 1971, Beck 1969, Rizza 1982, Gustafson 1978), 3) in vitro, inducen disminución de la captación de glucosa mediada por insulina en el tejido adiposo y muscular (Ryan y Enns 1988, Leturque 1989), 4) el aumento de necesidades insulínicas que presentan las pacientes con DM previa a la gestación (Rudolf 1981, Jovanovic y Peterson 1982, Langer 1988), y la IR en la gestante no diabética revierten rápidamente después del parto (Burt 1969, Jovanovic y Peterson 1982, Schmitz 1985).

En las **mujeres con DMG** hay resultados controvertidos respecto a la sensibilidad a la insulina durante la gestación, con autores que describen una menor sensibilidad (Ryan 1985, Cousins 1988, Catalano 1991a, Catalano 1993, Zimmer 1996, Catalano 1999), y otros que no encuentran diferencias (Buchanan 1990, Nicholls 1995), aunque ello depende del trimestre de la gestación en el que se realiza el estudio y probablemente del método utilizado. En el primer trimestre (12-14 semanas) el grupo de Catalano no observa diferencias respecto al grupo control utilizando el clamp euglucémico-hiperinsulinémico; en el segundo trimestre, han descrito diferencias tanto

Catalano y cols (clamp euglicémico-hiperinsulinémico) como Cousins y cols (MinMod) (Cousins 1988, Catalano 1993). En el tercer trimestre, algunos autores no observan diferencias respecto a la población control (Buchanan 1990, Nicholls 1995), lo que contrasta con otros que sí las describen (Ryan 1985, Catalano 1993, Bowers 1996), tanto si la medición se realiza con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, como con el MinMod. Catalano y cols también observaron la presencia de IR hepática en el tercer trimestre, pero ello tenía un impacto pequeño en la sensibilidad global a la insulina, que no era significativamente diferente de la de las gestantes no diabéticas (Catalano 1993).

Con la utilización de marcadores isotópicos se ha observado que las mujeres con DMG recién diagnosticadas, tienen concentraciones de insulina de 3-5 veces superiores a las controles, lo que sugiere una resistencia a la insulina significativa para el metabolismo de la glucosa y de las proteínas (Zimmer 1996).

En general, podemos considerar que no hay marcadas diferencias en la sensibilidad a la insulina durante el embarazo, lo que contrasta con los estudios realizados fuera de la gestación, como veremos posteriormente, en que la mayoría describen diferencias respecto al grupo control.

Las diferencias de sensibilidad en las mujeres con DMG no pueden atribuirse a diferentes concentraciones en los niveles de hormonas gestacionales ya que no se han encontrado diferencias en las concentraciones de prolactina (Skouby 1986, Grigorakis 2000), lactógeno placentario (Beck 1965, Grigorakis 2000) estradiol, progesterona y HCG, ni en los de ACTH, cortisol, GH y IGF-1 (Grigorakis 2000) respecto al grupo control.

1.3.1. Unión de la insulina a su receptor

En la obesidad y en la DMNID, dos situaciones que también conllevan IR, no se han identificado alteraciones de la unión de la insulina con su receptor. En la gestación no hay unanimidad, pero la mayoría de datos apuntan a que tampoco sería ésta la razón de la menor sensibilidad insulínica. Se han publicado datos sobre una disminución de la unión de la insulina a los adipocitos en gestantes comparado con no gestantes (Pagano 1980, Hjolland 1986, Ciraldi 1994), lo que no corroboran otros estudios (Andersen y Kühl 1988). En hepatocitos y en tejido muscular que son los tejidos en que la captación de glucosa mediada por insulina es cuantitativamente más importante, tampoco se observan diferencias respecto a la situación de no embarazo (Davidson 1984, Martínez 1989, Toyoda 1991, Damm 1993). En otras células, como eritrocitos y monocitos también se encuentran resultados discordantes (Beck-Nielsen 1979, Moore 1981, Gratacós 1981, Dwenger 1982, Gratacós 1986).

Las modificaciones hormonales pueden inducir cambios en la unión de la insulina a su receptor en las células diana. Así, Ryan y Enns describen en un modelo de adipocitos de ratas que la unión de la insulina al receptor es normal y puede verse aumentada por la adición de estradiol, disminuida por progesterona y cortisol y no afectada por prolactina, HCG y lactógeno placentario. La adición conjunta de todas las hormonas no modifica la unión con el receptor (Ryan y Enns 1988). Otros autores han corroborado la disminución de la unión por la

progesterona (Mendes 1985) y hallado resultados discordantes respecto a la influencia del cortisol (Watanabe 1984), y la prolactina (Jarret 1984). En conclusión, parecería que los cambios sobre la unión de la insulina a su receptor producidos por unas determinadas hormonas se verían contrarrestados por los inducidos por otras, con lo que el efecto global sería negligible.

En la gestante con DMG, no se encuentran diferencias respecto al grupo control: en células hemáticas no se observan diferencias en la unión de la insulina a su receptor, ni siquiera en las mujeres que presentan alteraciones de la tolerancia a la glucosa en el posparto (Pedersen 1986, Andersen 1986, Andersen y Kühn 1986, Andersen y Kühn 1987). En músculo esquelético, Damm y cols describen en mujeres con GDM, una disminución de la unión de insulina a su receptor similar a la que presentan las gestantes control (Damm 1993).

Los resultados previos nos indicarían que la unión de la insulina a su receptor no parece ser la causa de la IR en la gestación y que posiblemente la causa de la resistencia se sitúe a nivel de los mecanismos posreceptor (Cousins 1991, Kühn 1991, Buchanan 1995). Así, apoyando esta hipótesis, se han descrito eventos posreceptor alterados, como el descenso de la actividad tirosinquinasa (Martínez 1989) y del transporte 3-O-metilglucosa (Ryan y Enns 1988) en ratas y disminución del número de transportadores de GLUT4 en adipocitos (Garvey 1993) y de la actividad tirosinquinasa en músculo esquelético (Shao 2000) de mujeres con DMG. En contra de esta hipótesis hay que citar que no se han observado alteraciones en otros eventos posreceptor como la autofosforilización de

los receptores de insulina y el contenido de los transportadores GLUT4 en tejido muscular humano (Damm 1993, Garvey 1992, Okuno 1993). Otros estudios observan niveles disminuidos de la subunidad β y del sustrato-1 del receptor de la insulina en el músculo esquelético al final de la gestación, lo que podría indicar una disminución de la cascada de la señal insulínica a nivel de la subunidad β del receptor (Friedman 1996, Köhl 1998).

1.3.2. Acción periférica de la insulina

Durante la gestación hay evidencia de resistencia a la acción de la insulina en el **músculo**. Así, en estudios experimentales en animales al final del embarazo, se observa una reducción de la utilización de glucosa mediada por insulina superior al 40% (Buchanan 1995), y las actividades enzimáticas implicadas en la glucólisis muscular están disminuidas (Andersen 1989). La inhibición de la glucólisis muscular durante la gestación se ha atribuido a un aumento de ácidos grasos libres (Falholt 1988), cuya acción en este sentido es bien conocida (Randle 1964). La evidencia de una disminución de la glucólisis nos indica que probablemente el músculo es un punto de resistencia a la insulina durante la gestación (Köhl 1991). En mujeres con DMG no se ha observado una disminución del contenido de GLUT4 muscular que justificara una mayor resistencia a la insulina a dicho nivel (Garvey 1992).

No hay datos claros acerca de la **sensibilidad hepática** a la insulina durante el embarazo. Algunos estudios muestran que, en términos absolutos, durante la

gestación el hígado de las mujeres gestantes produce en situación basal mayor cantidad de glucosa que en situación de no embarazo a pesar de una concentración de insulina basal ligeramente más elevada (Kalhan 1979, Cowett 1983, Catalano 1992). Ello puede interpretarse tanto como una respuesta apropiada al aumento de la masa corporal como una disminución de la sensibilidad hepática a la insulina (Buchanan 1995). En cuanto a la sensibilidad hepática a la insulina exógena, estudios en animales (Hauguel 1987) muestran una reducción al final de la gestación que no depende de los niveles de glucosa, mientras que Catalano y cols, no encuentran diferencias en mujeres sanas con normopeso entre el inicio y el final de la gestación, a diferencia de las mujeres obesas que presentan una disminución de la sensibilidad hepática (Catalano 1992, Catalano 1999).

En mujeres con DMG se ha descrito resistencia a la insulina hepática, pero con poco impacto sobre la sensibilidad global a la insulina (Catalano 1993).

En cuanto al **tejido adiposo**, estudios en animales han mostrado una disminución de la captación de glucosa mediada por insulina en los adipocitos durante la gestación (Leturque 1986 y 1989, Toyoda 1985). Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas entre gestantes y no gestantes en cuanto al transporte, oxidación e incorporación de la glucosa en los adipocitos del tejido subcutáneo (Andersen y Kühl 1988). En las gestantes, la lipogénesis basal está aumentada y no se modifica la actividad lipogénica estimulada por insulina (Andersen y Kühl 1988), ni la cantidad de glucosa que se transforma en lípidos (Kühl 1991).

En mujeres con DMG, Garvey y cols describen una reducción del 60% del transporte de glucosa mediado por insulina en adipocitos (Garvey 1992).

Finalmente, y como **resumen** de estos resultados podemos deducir que la gestación supone una situación de resistencia a la insulina (hepática y en tejido adiposo), probablemente causada por alteraciones posreceptor, debido a un aumento de las hormonas asociadas a la gestación (Kühl 1991). Esta resistencia aumenta las demandas de insulina y puede resultar en una alteración de la tolerancia a la glucosa en aquellas mujeres en que la respuesta de insulina no sea adecuada, dando lugar a la DMG. Ambas alteraciones, la resistencia a la insulina y el déficit relativo de su secreción, se hallan presentes en sujetos con DMNID (Reaven 1976, De Fronzo 1989, Mitraukou 1992, Gulli 1992), y ello concuerda con el hecho de que parte de estas mujeres desarrollen en un futuro una DMNID como comentaremos posteriormente.

2. ALTERACIONES DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA

2.1. RIESGO DE DMG EN GESTACIONES POSTERIORES

En mujeres con antecedentes de DMG son muy frecuentes, pero no universales, las ATG en gestaciones posteriores (O'Sullivan y Mahan 1964, Philipson y Super 1989). La **frecuencia** de recurrencias descrita en la literatura oscila ampliamente entre un 2-84% (tabla 2) y probablemente ello se deba a varios factores como son el **método** y **criterios** utilizados para el diagnóstico de la DMG (Coeling Bennink 1977), y la **falta de reproductibilidad** del TTOG (Sullivan y Mahan 1966, Fuhrmann 1988, Philipson 1989, Moses 1996). Dado que la pérdida de peso puede reducir el desarrollo de DM

(O'Sullivan 1982), cabe también considerar la posibilidad de cambios de estilo de vida posteriores a la gestación índice como consecuencia de la información, ésta será una variable importante: la tendencia espontánea será a un aumento de peso al inicio de la segunda gestación, tendencia que puede ser contrarrestada por la información proporcionada en la gestación índice (Coelingh Bennink 1977, Moses 1996). En algunos estudios (Philipson y Super 1989, Gaudier 1992) se añade además un **sesgo** debido a que no se ha descartado la persistencia de DM en el posparto del embarazo índice. Sin embargo, entre los estudios que sí incluyen la normalidad en el TTOG posparto de la gestación índice como criterio de inclusión, también se producen diferencias valorables en la frecuencia de recurrencias (35% en el estudio de Moses 1996, 69% en el de Major 1998). Finalmente, debe señalarse la posibilidad de diferencias debido al origen étnico de la población estudiada que orienta a un mayor riesgo en aquellas poblaciones con una mayor prevalencia de DM (Moses 1996, Major 1998).

La recurrencia de DMG en embarazos posteriores se ha relacionado con distintos **factores de riesgo**, si bien los resultados en los distintos estudios también son variables. En cuanto a los predictores en la **gestación índice** se han descrito: la EG al diagnóstico de DMG, el peso del RN, el tratamiento con insulina y unos valores más alterados en el TTOG respecto a los que se han descrito resultados controvertidos. Así, Major describe una menor EG (< 24 semanas) en las pacientes con recurrencias y Gaudier no encuentra diferencias en este aspecto (Gaudier 1992). Por lo que se refiere al peso del recién nacido, hay autores que refieren un mayor frecuencia de macrosomas o de RN grandes para la EG en las mujeres con recurrencia de DMG (Philipson y

Super 1989, Gaudier 1992), mientras que otros encuentran un peso inferior (Moses 1996), y otros estudios no muestran diferencias (Lupo y Stys 1988, Major 1998). Respecto al tratamiento insulínico como factor predictivo, unos autores no observan diferencias en cuanto a dicho tratamiento (Lupo y Stys 1988, Moses 1996), a diferencia de otros que sí las encuentran (Philipson y Super 1989, Gaudier 1992, Major 1998, Foster-Powell y Cheung 1998). Unos valores más alterados del TTOG de la gestación índice se ha observado en los estudios de Gaudier y de Foster-Powell y Cheung (Gaudier 1992, Foster-Powell y Cheung 1998) a diferencia de los resultados de Lupo y Stys (Lupo y Stys 1988). Gaudier observa un riesgo de recurrencia dos veces superior en mujeres con dos o más factores respecto a aquellas con sólo un factor de riesgo en la gestación índice (Gaudier 1992).

En cuanto al **intervalo entre gestaciones** y la **segunda gestación**, el peso/IMC preembarazo son dos de los marcadores principales. Un mayor peso e IMC preembarazo subsiguiente (Philipson y Super 1989, Gaudier 1992, Moses 1996) y el aumento de peso entre las gestaciones se han valorado como unos de los principales factores de riesgo (Philipson y Super 1989, Moses 1996, Major 1998, Foster-Powell y Cheung 1998), aunque el reconocimiento de su papel como factor de riesgo en las gestaciones posteriores no es universal (Coeling Bennink 1977, Lupo y Stys 1988). Tampoco se ha encontrado relación con la necesidad de tratamiento insulínico en la gestación índice con DMG posterior (Moses 1996). Se han descrito también una mayor edad materna (Moses 1996, Foster-Powell y Cheung 1998) y paridad en las mujeres con recurrencia de DMG (Moses 1996, Major 1998), lo que tampoco se ha corroborado

en todos los estudios (Coelingh Bennink 1977, Philipson y Super 1989, Gaudier 1992). Otras variables descritas son el intervalo entre gestaciones, con un mayor riesgo si es 24 meses (Major 1998) y, la posibilidad de modificaciones de la dieta (Moses 1997). Se ha descrito una ingesta superior de grasas en mujeres que presentan recurrencia de DMG en gestaciones posteriores, al comparar con las que se mantienen normotolerantes (Moses 1997).

Finalmente debe comentarse el estudio de Lupo y Stys (Lupo y Stys 1988), dadas las diferencias observadas respecto al resto de estudios. En este estudio, las pacientes con recurrencias son más jóvenes en la gestación índice, presentan un menor intervalo intergestacional, tienen un IMC menor y ganan menos peso, lo que los autores valoran como debido a que las pacientes delgadas tienden a desarrollar una intolerancia a la glucosa basada en la insulindeficiencia a diferencia de las obesas que lo harían por un aumento de la resistencia a la insulina, produciéndose en gestaciones posteriores la persistencia del déficit de insulina más que de la resistencia a la insulina.

En **resumen**, la frecuencia de recurrencia de DMG en estas mujeres es elevada y, en los estudios en los que se ha realizado un análisis multivariable, se han descrito como factores independientes de recurrencia de la DMG una edad materna superior, una mayor paridad (Moses 1996), un intervalo entre gestaciones 24 meses y un aumento de peso entre gestaciones 15 lb (Major 1998). Por ello, algunos autores proponen facilitar atención a estas pacientes ante futuras gestaciones (atención pregestacional) (Goldman 1988, Major 1998). En el 4º Workshop sobre DMG, se recomienda que estas

mujeres participen en un programa de planificación de las gestaciones para aconsejar una contracepción adecuada, informar de la necesidad de una pronta evaluación de la tolerancia a la glucosa en futuras gestaciones, del riesgo de malformaciones congénitas en gestaciones complicadas con DM no diagnosticada y de la posibilidad de que nuevas gestaciones aumenten el riesgo de desarrollar diabetes en un futuro (Metzger 1998). La presencia de predictores en la gestación índice puede ayudar a alertar al desarrollo de una nueva DMG en una gestación posterior.

Tabla 2: Recurrencia de DMG y variables predictoras en mujeres con antecedentes de DG.

Referencia	Nº pacientes	Criterios diagnósticos DG	Recurrencia	Variables predictoras positivas
<i>O'Sullivan y Mahan 1964</i>	63		40%	
<i>Coelingh Bennink 1977</i>	58	TTOG 50 g Crit. de Fajans Crit. Coeling Bennink	30% 25%	
<i>Borthwick y Sutherland 1984</i>			2%	
<i>Farrell 1986</i>	19	TTOG 100 g (O'Sullivan)	84%	

<i>Grant 1986</i>	120	TTOG 50 g (*) 1h 10 + 2h 7,8 mmol/L 1h 9 + 2h 7 mmol/L	32,5%	
<i>Oats 1988</i>	120	TTOG 50 g 33-34s(*) 1h 10 + 2h 7,8 mmol/L 1h 9 + 2h 7 mmol/L	35,8% 1,7% DM	
<i>Lupo y Stys 1988</i>	28	- Screening 28s: 50 g glucosa: 150/ 135 mg/dL (*) - TTOG 3h-100g (NDDG)	36%	- Edad materna inferior - Peso materno inferior - Mayor intervalo entre gestaciones.
<i>Philipson y Super 1989</i>	36	- TTOG 3h-100 g (NDDG) o - TTIVG kt < 1,18% / min	55%	- Mayor peso/IMC pregestación. - Mayor ganancia de peso entre gestaciones.
<i>Gaudier 1992</i>	90	- Screening 24-28 s: 50 g glucosa > 135 mg/dL - TTOG 3h-100 g (NDDG)	52%	- Tratamiento insulínico en gestación índice. - RN GEG en gestación índice - Mayor IMC - Gl más elevada en TTOG gestación índice.
<i>Moses 1996</i>	100	TTOG 75g 3 ^{er} trimestre basal 5,5 y/o 2h 8 mmol/L	35%	- Edad materna superior - Paridad superior
<i>Major 1998</i>	78	- Screening 24-28 s: 50 g glucosa 140 mg/dL - TTOG 3h-100 g (NDDG)	69%	- Mayor paridad - Mayor IMC pregestación índice (30kg/m ²) - Tratamiento insulínico en gestación índice - Dx precoz DG en gestación índice 24s.
<i>Foster-Powell y Cheung 1998</i>	540	TTOG 75 g a las 28 s Criterios: gl b 5,5 y/o 2h pp 8 mmol/L Sólo mujeres con factores de riesgo de DMG	62,4%	- Edad materna en la gestación índice - Tratamiento insulínico en la gestación índice

*En estos estudios se siguieron 2 criterios de cribaje o diagnósticos distintos según el período.

kt: velocidad fraccional de desaparición de la glucosa

Criterios de Fajan y Conn 1959 Criterios Coeling Bennink 1976

2.2. RIESGO DE DESARROLLAR ATG EN EL POSPARTO Y A LARGO

PLAZO

Las mujeres con antecedentes de DMG presentan un mayor riesgo de desarrollar ATG que la población general. En estudios realizados durante el primer año posparto se describen incidencias acumuladas de DM de 2-38% y de ITG de 4-50% (Metzger 1985, Kjos 1990, Henry y Beischer 1991, Catalano 1991b, Pallardo 1992, Fernández 1992,

Metzger 1993, Greenberg 1995, Buchanan 1998, Pallardo 1999) (tabla 3). Este hecho ya se objetiva en las primeras 6 semanas posparto con valores de DM entre 2-16% y de ITG de 4-18% (Kjos 1990, Henry y Beischer 1991, Catalano 1991b, Greenberg 1996, Buchanan 1998), observando además Catalano y cols la presencia añadida de un 16% de TTOG con alteraciones no diagnósticas. Esta incidencia aumenta con el tiempo de seguimiento con una incidencia acumulada a medio plazo (primeros 10 años posparto) de 7-62% para DM y de 4,3-19,5% para ITG según las distintas series (Pettitt 1980, Fuhrmann 1988, Ali 1990, Benjamin 1993, Metzger 1993, Coustan 1993, Kaufmann 1995, Füchtenbusch 1997, Herranz 1998). Los valores correspondientes para DM e ITG a más de 10 años de seguimiento son respectivamente de 9-65% y 17-19% (O'Sullivan 1979, Mestman 1988, Oats 1988, Henry-Beischer 1991, Damm 1992, Steinhart 1997) (tabla 4). Füchtenbusch describe un aumento en la incidencia acumulada de DM del 9% a los 9 meses posparto, 13% a los 2 años y 17% a 5 años (Füchtenbusch 1997), y otro estudio describe un 4% de DM a los 3-6 meses, a 18% a los 12 meses y 46% a los 8 años (Fuhrmann 1988). En los estudios que incluyen población control, la incidencia de DM en las mujeres con DMG, es claramente superior. Así, O'Sullivan en un seguimiento hasta 24 años observa una incidencia en los sujetos control de un 8,7% de DM versus el 50,4% de las mujeres con DMG previa (O'Sullivan 1979); y Henry y Beischer, observan una incidencia acumulada de DM de 10% a 16 años en las controles comparado con un 40% a 17 años en las mujeres con antecedentes de DMG (Henry y Beischer 1991).

Tabla 3: Incidencia acumulada de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en el primer año posparto en mujeres con DMG.

Autor/Año	Nº pacientes	Población/País origen	Criterios Dx DG	Criterios Dx DM	Seguimiento	DM/ITG
<i>Kjos 1990</i>	246	Hispanas	NDDG	NDDG	5-8 semanas	9%/10%
<i>Henry y Beischer 1991</i>	1174	Australia/N.Zelanda Mediterráneo Este asiático Norte Europa	TTOG 50g-3h 1h ≥ 9 mmol/L 2h ≥ 7 mmol/L	OMS-1985	4-6 semanas	2/9,4%
<i>Buchanan 1998</i>	122 ICA -	Hispanas	O'Sullivan	TTOG 75 g-2h	6 meses	10%/50%
<i>Catalano 1991</i>	103	Caucásicas	Carpenter y Coustan	NDDG	6,6 semanas	3%/4% 16% no D ^a
<i>Pallardo 1992</i>	103	España	NDDG	OMS-1985	2-4 meses	4,6%/19,23%
<i>Corcoy 1993</i>	479	España	NDDG	OMS-1985	20 semanas de media	3%/11%
<i>Fernández 1992</i>	155	España	NDDG	NDDG	8-12 meses	15%/33%
<i>Metzger 1985</i>	113	36,3% hispanas 18,5% caucásica 16,8% otras	NDDG	TTOG 100g NDDG	12 meses	38%/19%
<i>Farrell 1986</i>	86 valoradas a los 3 meses 38 valoradas a los 12 meses	63 caucásicas 14 asiáticas 2 de islas del pacífico 4 sudamericanas	O'Sullivan	OMS-1985	3 meses 12 meses	2DMID/ 2DMNID 33,3% ATG 26% DM

Dx: diagnóstico. NDDG: National Diabetes Data Group.

Tabla 4: Incidencia acumulada de alteraciones de la tolerancia a la glucosa a medio y largo plazo en mujeres con DMG.

Autor/Año	Nºpacientes	Etnia/país origen	Criterios Dx DG	Criterios Dx DM	Seguimiento	DM/ITG
<i>Ali 1990</i>	60 TTOG normal posparto	40% indias-este 40% afroamericanas 20% mixto	Criterios de la OMS- 1985 para DM	OMS-1985	5 años	62%/17% 50% DM a 5 años
<i>Metzger 1993</i>	235	23,7% caucásicas 31% afroamericanas 34,7% hispanas 10,6% otras	NDDG	TTOG 100g NDDG	5 años	25% DM al año ~ 50% DM a 5 años 5-6% DM/año
<i>Füchtenbusch 1997</i>	437	Alemania	TTOG 75g basal > 5 mmol/L 1h > 10,6 mmol/L 2h > 8,9 mmol/L 2 puntos alterados	OMS-1985	5 años	9% DM a 9 meses 13% DM a 2 años 17% DM a 5 años 6,6% DMID 2 años 12% DMNID 5 años
<i>Herranz 1998</i>	276	España	NDDG	OMS-1985	6 años	39,6%/19,5%
<i>Kaufmann 1995</i>	190 131	EUA	NDDG Coustan y Carpenter	NDDG	6 años	17,9% DM 1 año 36,8% DM 16 años
<i>Pettitt 1980</i>	233	Indias Pima	TTOG 75 g Glu 2h ≥ 200 mg/dL	TTOG 75 g Glu 2h ≥ 200 mg/dL	4-8 años	Si glu 2h al Dx <100mg/dL: 4,5% Si glu 2h al Dx 160-179 mg/dL: 45,5%
<i>Coustan 1993</i>	350	91% caucásicas 5% hispanas 2% afroamericanas 2% asiáticas	Carpenter y Coustan	OMS-1985	0-10 años	7%/4,3%
<i>Damm 1992</i>	241 tratamiento exclusivo con dieta 57 controles	caucásicas	TTOG50g-3h (2 puntos) basal ≥ 6,4 mmol/L 30 min ≥10,1 mmol/L 60 min ≥10,1 mmol/L 90 min ≥8,7 mmol/L 120 min ≥7,6 mmol/L 150 min ≥7,6 mmol/L 180 min ≥6,6 mmol/L	OMS-1985	2-11 años (media 6 años)	3,7% DMID 13,7% DMNID 17% IGT
<i>Grant 1986</i>	447	Australia	TTOG 50 gr (♦) ▪ 1h ≥10 mmol/L	OMS-1985	1-12 años	11%/7,8% ⇒ 22,4%/13,6%

			2h ≥ 7,8 mmol/L ▪ 1h ≥ 9 mmol/L 2h ≥ 7 mmol/L			⇒ 6,5%/5,6%
<i>Henry-Beischer 1991</i>	881 pacientes 508 controles	Australia/N.Zelanda 54% Mediterráneo 16% Este asiático 14,5% Norte Europa 7%	TTOG 50g-3h 1h ≥ 9 mmol/L(c) 2h ≥ 7 mmol/L(c)	OMS-1985	1-19 años	▪ 40% DM a 17 años en mujeres con DMG ▪ 10% DM a 16 años en controles
<i>Mestman 1988</i>	89	73% hispanas 22,5% afroamericanas 3,3% caucásicas 1% indias americanas	O'Sullivan	Fajans* -2 basales alteradas -basal normal + 2 puntos alterados 0h ≥ 100 mg/dL 1h ≥ 160 mg/dL 2h ≥ 120 mg/dL 3h ≥ 110 mg/dL	12-18 años	65,2% DM
<i>Oats 1988</i>	485	Australia	TTOG 50g-2h (♦) ▪ 1h ≥ 10mmol/L(c) + 2h ≥ 7,8 mmol/L(c) ▪ 1h ≥ 9 mmol/L(c) + 2h ≥ 7 mmol/L(c)	OMS-1985	1-15 años	▪ 21%/19% ▪ 4%/16%
<i>O'Sullivan 1979</i>	602 pacientes 328 controles	EUA	TTOG 100g-3h 0h ≥ 125 mg/dL (p) 1h ≥ 195 mg/dL (p) 2h ≥ 140 mg/dL (p) 3h ≥ 125 mg/dL (p) 2 puntos alterados	TTOG 100g-3h 0h ≥ 125 mg/dL (p) 1h ≥ 195 mg/dL (p) 2h ≥ 140 mg/dL (p) 3h ≥ 125 mg/dL (p) 3 puntos o basal y 3h	-23 años	DM a 20 años: 50,4% pacientes 8,7% controles

Dx: diagnóstico. h: hora c: capilar p: plasmática. *Fajans 1954 ♦ En estos estudios se siguieron criterios diagnósticos distintos según el período.

La mayoría de los estudios de seguimiento realizados han basado el diagnóstico de ATG en los criterios de la OMS de 1985 (WHO 1985). Actualmente, y tras la aparición de nuevos criterios diagnósticos (ADA 1997, Alberti 1998, WHO 1999), la incidencia de DM puede variar según los criterios utilizados. Kousta y cols comparan resultados según diferentes criterios en un grupo de mujeres con antecedentes de DMG (seguimiento 1-86 meses del parto). La incidencia acumulada de DM es similar, 13,3% según los criterios de la OMS-1985 y 11,5% según los de la ADA-1997, pero la presencia de otras alteraciones de la tolerancia a la glucosa varían ampliamente: 31,5% de ITG según criterios de la OMS-1985 comparado con un 10% de alteraciones de la glucemia basal según los criterios de la ADA-1997. Resalta además la presencia de diferencias diagnósticas en el 34% de las mujeres (44 mujeres normotolerantes según los criterios de la ADA-1997, 40 presentan ITG y 4 DM según los de la OMS-1985; por otro lado, 7 mujeres normotolerantes según criterios de la OMS-1985, presentaban una glucemia basal alterada por los de la ADA-1997) (Kousta 1999). Nuestro grupo también observó que un elevado porcentaje (50%) de tests valorados como alterados por la OMS-1998/99 se clasificaban como normales por los criterios de la ADA-1997, discordancia a expensas de las mujeres con ITG o que no presentaban alteración de la glucemia basal (Corcoy 2000).

Cuando estas pacientes desarrollan DM, ésta es de DMNID en el 60-100% de los casos (Damm 1992, Kjos 1995, Beischer 1995, Petersen 1996, Füchtenbusch 1997) (tabla 5). Sin embargo, otros autores describen la presentación de DM clínica durante la gestación en un grupo de mujeres, que posteriormente desarrollaran DMID (Buschard 1987). Es de destacar el estudio de Füchtenbusch y cols, en el que describen una incidencia acumulada de

DM del 14,4% a los 5 años de seguimiento desarrollando un 40% de estas mujeres DMID, lo que le convierte en el estudio en que la DMID contribuye en mayor grado a la incidencia total de DM. En este estudio, el riesgo de DMID está aumentado en el subgrupo de pacientes que precisaron insulina durante la gestación, en aquellas con gestaciones previas, y en las que presentaban marcadores de autoinmunidad como veremos en un apartado posterior (Füchtenbusch 1997).

En **resumen** podremos considerar a estas mujeres como una población con prediabetes DMNID. Las diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a las diferencias intrínsecas de las poblaciones, los métodos de diagnóstico y de análisis de datos, y el tiempo de seguimiento (Kaufmann 1995).

Tabla 5: Riesgo de DMID y DMNID en mujeres con antecedentes de DG.

Referencia	Seguimiento	DMI D	DMNI D	DM total (% DMNID)
<i>Damm 1992</i>	2-11 años	3,7%	13,7%	17,4% (78,7%)
<i>Kjos 1995</i>	5-7 años	0%	22%	22% (100%)
<i>Beischer 1995</i>	1-22 años	1,7%	11,6%	12,8% (90%)
<i>Petersen 1996</i>	4-11 años	4,3%	10,8%	15,1% (71,5%)
<i>Füchtenbusch 1997</i>	5 años	6,2%	8,2%	14,4% (60%)

2.2.1. Alteraciones de la secreción y sensibilidad a la insulina

Tanto las alteraciones de la función pancreática como de la sensibilidad a la insulina han sido involucradas en la etiopatogenia de la DMG (Külh 1998), y los estudios realizados en estas mujeres fuera de la gestación han observado a su vez la presencia de ambas alteraciones incluso cuando la tolerancia a la glucosa es normal. La combinación de estos dos factores puede conllevar el desarrollo de DM (Haffner 1986, DeFronzo 1988, Saad 1988, Haffner 1990a).

2.2.1.1. Alteraciones de la sensibilidad a la insulina

En estudios realizados después de la gestación en mujeres con antecedentes de DMG, la mayoría de autores describen una disminución de la sensibilidad a la insulina tanto si es valorada con el clamp euglucémico hiperinsulinémico como con el modelo mínimo (Ward 1985a, Ward 1985b, Catalano 1986, Efendic 1987, Byrne 1995, Ryan 1995, Damm 1996). Las alteraciones están presentes incluso en mujeres con tolerancia normal a la glucosa (Catalano 1986, Efendic 1987, Ryan 1995, Damm 1996). Ryan y cols, sólo encuentra diferencias respecto a las controles en las mujeres con normopeso (Ryan 1995). En cambio otros autores, al valorar mujeres normotolerantes, observan que las obesas tienen mayor resistencia a la insulina que sus respectivas

controles, no observándose diferencias entre las mujeres con DMG no obesas y su grupo control (Catalano 1986, Byrne 1995).

Damm y cols describen que la disminución de la utilización total de la glucosa, es paralela a una reducción de su metabolismo no oxidativo; mientras que el oxidativo es similar. Además la producción hepática de glucosa está elevada en situación basal con distintos resultados respecto a su relación con la glucemia basal (Damm 1996, Xiang 1999). Damm y cols no observan relación entre la glucemia y la producción hepática basal de glucosa y, en cambio, Xiang y cols describen una relación directa entre ésta y la glucemia basal e inversa a la tasa de aclaramiento basal de glucosa en mujeres sin diabetes a los 7 meses del parto. En este estudio se describe además una tendencia a concentraciones más elevadas de ácidos grasos libres en mujeres con antecedentes de DMG, lo cual sugeriría una resistencia al efecto de la insulina en la lipólisis. Se observa también una fuerte relación entre los niveles de ácidos grasos libres y los índices de producción de glucosa durante el clamp euglucémico tanto en mujeres con DMG como en controles. Ello supondría que niveles elevados de ácidos grasos libres conllevarían un aumento de la producción de glucosa en mujeres con DMG durante el clamp euglucémico y, por tanto, que la resistencia al efecto de la insulina en la producción de glucosa se encontraría preferentemente a nivel del adipocito (Xiang 1999).

En contraposición a estos resultados, otros autores no observan diferencias en la sensibilidad insulínica. Así, no se encuentran diferencias en la desaparición de la glucosa tras la inyección de insulina (Turner 1979, Dornhorst 1991a), aunque la

precisión de este método es baja y, un estudio realizado en población japonesa describe una sensibilidad a la insulina normal pero con una menor respuesta de insulina a los cambios de glucosa (eficacia de la glucosa) en mujeres normotolerantes con normopeso valoradas por el minimal model (Sakamaki 1998). Buchanan y Catalano tras valorar distintos resultados concluyen que las mujeres con DMG presentan dos tipos de resistencia a la insulina: la primera, de base, es análoga a la de otros grupos de riesgo de DMNID, puede tener componentes genéticos y ambientales, y puede ser detectada al inicio de la gestación o fuera de ella; y la segunda, adquirida durante la gestación, es fisiológica y progresiva, y al final de la gestación, puede enmascarar la resistencia a la insulina previa y sería la responsable de que en algunos estudios intragestación no se encuentren diferencias con el grupo control (Buchanan y Catalano 1995).

2.2.1.2. Alteraciones de la secreción de insulina

En mujeres con antecedentes de DMG se han observado también defectos de la función de la célula β . Se han descrito anomalías tanto en la primera (Ward 1985b, Ryan 1995, Sakamaki 1998, Xiang 1999) como en la segunda fase (Ward 1985b) de secreción de insulina en el TTIVG, retraso del pico de insulina y disminución del índice insulinogénico tras una sobrecarga oral de glucosa (Efendic 1987, Dornhorst 1990, Dornhorst 1991, Damm 1995). Estas alteraciones también están presentes en el subgrupo con tolerancia a la glucosa normal (Efendic 1987, Damm 1995, Ryan 1995). Otros

autores no encuentran diferencias en la secreción de insulina tras la administración de glucosa e.v. respecto al grupo control, pero sí en el subgrupo de mujeres con normopeso (Catalano 1986). Autores como Damm y Byrne, no describen diferencias en la secreción en mujeres con antecedentes de DMG sin criterios de DM o ITG, pero concluyen que presentan una insulinodeficiencia relativa, si se tiene en cuenta la menor sensibilidad a la insulina (Byrne 1995, Damm 1996). Las discrepancias entre estudios pueden deberse a la heterogeneidad de los grupos, y se considera que la secreción de insulina empeora con el deterioro de la tolerancia a la glucosa (Efendic 1987, Page 1993, Damm 1995).

Estudios de la secreción circadiana de insulina no han hallado diferencias en mujeres con antecedentes de DMG normotolerantes (Ryan 1995), y la relación proinsulina/insulina valorada al seguimiento, no es un predictor del desarrollo posterior de DM en mujeres con antecedentes de DMG (Hanson 1996). En ello se diferencian de los sujetos con riesgo de padecer DMNID y familiares de primer grado de sujetos con DMID, en los que el aumento del cociente proinsulina/insulina es un marcador precoz del deterioro posterior de la tolerancia a la glucosa (Heaton 1987, Saad 1990).

En **resumen**, ante los datos previamente expuestos podemos deducir que las mujeres con DMG presentan dos alteraciones importantes que pueden desembocar en una DM, la primera es el defecto de la célula β , que conlleva una incapacidad de aumentar la secreción de insulina en situaciones de resistencia a la insulina como es el embarazo; y la segunda es la resistencia a la insulina, que presentan de

base y que empeora fisiológicamente durante la gestación.

2.2.2. Variables relacionadas con el riesgo posterior de ATG

Como podemos ver en la tabla 6, el riesgo de desarrollar diabetes posterior, se ha relacionado con distintas variables.

Tabla 6: Variables predictoras del desarrollo de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en mujeres con antecedentes de DMG según el tiempo de seguimiento.

Autor/Año	Nº pacientes	Seguimiento	DM/ITG	Predictores DM/ITG
<i>Kjos 1990</i>	246	5-8 semanas	(•) 9%/10%	<ul style="list-style-type: none"> Glu basal durante la gestación* EG al Dx*
<i>Buchanan 1998</i>	122 ICA -	6 meses	() 10%/50%	<ul style="list-style-type: none"> Alteración de la 1ª fase de la respuesta insulínica TTIVG* Dx < 22 sem* ABC del TTOG al Dx *
<i>Catalano 1991</i>	103	6,6 semanas	(•) 3%/4% 16% no D ^a	<ul style="list-style-type: none"> Edad materna Paridad Peso preembarazo EG al Dx* Peso del niño > 4000 g Glu basal al Dx* Tratamiento insulínico
<i>Pallardo 1992</i>	103	2-4 meses	() 4,6%/19,23%	<ul style="list-style-type: none"> TTOG Dx*: Glu basal, 2h y 3h ABC del TTOG al Dx* Antecedentes mortalidad fetal* Tratamiento insulínico* Antecedente de DG previa*
<i>Corcoy 1993</i>	479	20 semanas	() 3%/11%	<ul style="list-style-type: none"> EG al Dx* Retraso al entrar en clínica* Positividad para ICA* TTOG Dx*: glu 2h y 3h H^a previa de hiperglucemia*
<i>Pallardo 1999</i>	788	4,2 meses	() 10,4%/5,4% 5,8% AGB	<ul style="list-style-type: none"> Obesidad pregestación* Cociente péptidoC/glu* Nº puntos alterados en el TTOG al Dx*

<i>Fernández 1992</i>	155	8-12 meses	(•) 15%/33%	<ul style="list-style-type: none"> • Glu basal al Dx • HbA1c al Dx • EG • Peso del recién nacido • Obesidad previa
<i>Farrell 1985</i>	42/86	12 meses	() 26% DM 33,3% ATG	<ul style="list-style-type: none"> • Hª previa de RN GEG
<i>Metzger 1985</i>	113	1 año	() ^{&} 38%/19%	<ul style="list-style-type: none"> • TTOG Dx: glu basal y 2h • Edad materna • Insulinopenia relativa
<i>Ali 1990</i>	60 TTOG normal posparto	5 años	() 62%/17% 50% DM a 5 años	<ul style="list-style-type: none"> • Etnia
<i>Metzger 1993</i>	235/274	5 años	() ^{&} 1a 25% DM 5a 50% DM 5-6%/año	<ul style="list-style-type: none"> • Menor insulinemia basal e integrada (TTOG)* • Obesidad pregestación*
<i>Füchtenbusch 1997</i>	437	9 meses 2 años 5 años	() 9% DM 13% DM 17% DM 6,6% DMID 2 años 12% DMNID 5 años	<p>Riesgo de DMID:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Positividad para antiGAD/ICA* • Paridad*
<i>Herranz 1998</i>	276	6 años	() 39,6%/19,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Peso pregestacional • EG • Gl posprandial en gestación • HbA1c en gestación • ICC posparto • ABC al seguimiento se relaciona con: ICC, IMC, TAs, TAd, circunferencia cintura, TG.
<i>Kaufmann 1995</i>	190 131	6 años	(•) 19,6%/5,7% Riesgo de DM: 17,9% 1 año 36,8% 16 años	<ul style="list-style-type: none"> • Glu basal al Dx* • N° de DG* • Tiempo de seguimiento* • Peso pregestación/peso ideal*
<i>Pettitt 1980</i>	233	4-8 años	() Si Glu 2h <100mg/dL: 4,5% Si Gl 2h 160-179 mg/dL: 45,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Glu 2h TTOG al Dx
<i>Coustan 1993</i>	350	0-10 años	() 7%/4,3%	<ul style="list-style-type: none"> • Glu basal al Dx* • IMC pregestación* • Tiempo de seguimiento*

Introducción

<i>Damm 1992</i>	241 tratadas con dieta 57 controles	2-11 años	() 3,7% DMID 13,7% DMNID 17% IGT	<ul style="list-style-type: none"> • Glu basal al Dx* • Parto pretérmino* • TTOG posparto Dx DM* • Si no DMID: IMC > 25 pregestación G1 2h al Dx* ABC glu 0-120 min posparto* ABC insulina 0 y 60 min*
<i>Oats 1988</i>	485	1-15 años	() 9,1%/16,9%	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios Dx • Obesidad • Recurrencia DG • Hª Familiar 1^{er} grado
<i>Mestman 1988</i>	89	12-18 años	() 65,2% DM	<ul style="list-style-type: none"> • Peso • Gl basal al Dx
<i>Henry y Beischer 1991</i>	881 Controles 508	1-19 años	() DM: ▪ 40% a los 17a 9,5% pacientes/año en mujeres con DMG ▪ 10% a los 16a en controles	<ul style="list-style-type: none"> • IMC al seguimiento* • Historia familiar* • Gravedad DG (tratamiento insulínico, resultados TTOG)* • País origen* • Recurrencia DG* • Edad al Dx de la DG* • Edad al seguimiento* • Paridad*
<i>O'Sullivan 1979</i>	602 pacientes 328 controles	-23 años	(#) DM a 20a: ▪ 50,4% pacientes ▪ 8,7% controles	<ul style="list-style-type: none"> • Edad* • Obesidad (cambio de peso, duración)* • Glu 2h del TTOG*

Glu: glucemia Dx: diagnóstico. ABC: área bajo la curva. a: años ICC: índice cintura-cadera

*Predictores de DM/IGT independientes valorados en análisis multivariable

Criterios diagnósticos de DM: (•) NDDG 1979 () ADA 1997 () OMS 1985 & TTOG 100 g () Glu 2h TTOG 75 g 200 mg/dL () Ya diagnosticadas de DM al seguimiento (#) USPHS (O'Sullivan 1979)

2.2.2.1. Criterios diagnósticos de DMG

Como ya se ha comentado las pacientes con DMG presentan un mayor riesgo de DM que las mujeres con tolerancia normal, pero es difícil comparar los resultados de los distintos estudios debido a la utilización de criterios diagnósticos distintos que hacen variar la frecuencia de DMG, y el subsiguiente desarrollo de DM (Metzger 1985, Catalano 1991b, Dornhorst y Rossi 1998). Por ello, los criterios de DMG más exigentes conllevarán una menor prevalencia de DMG, y un riesgo superior de desarrollar DM ya que seleccionan un grupo de pacientes con una alteración metabólica más grave. Así, Gillmer y cols observan que la prevalencia de DMG se dobla al cambiar el diagnóstico según un TTOG con 50 g de glucosa y 3h, a los criterios de la OMS (Gillmer 1980). O'Sullivan en una revisión sobre el tema compara los resultados de la aplicación de dos criterios diagnósticos sobre un mismo grupo de gestantes; la prevalencia de DMG era de 7,2% según los criterios de la OMS (WHO 1980) y del 2,5% según los criterios de O'Sullivan y Mahan (O'Sullivan y Mahan 1964). En otro estudio, la prevalencia de DMG es de un 0,7% con los criterios de glucemia 1 h tras 50 g de glucosa $10 + 2 \text{ h } 7,8 \text{ mmol/L}$, prevalencia que asciende a 2,5% cuando los valores de corte se descienden a 9 y 7

mmol/L respectivamente. Ello supone a 1-15 años de seguimiento una incidencia acumulada de diabetes 5 veces superior en las pacientes diagnosticadas con puntos de corte más elevados (21% vs 4% de DM) (Oats 1988). En contraposición a estos resultados están los de Kaufmann y cols (Kaufmann 1995), quienes no encuentran diferencias entre el riesgo y los factores al utilizar los criterios del NDDG (NDDG 1979) o los de Carpenter y Coustan (Carpenter y Coustan 1982).

2.2.2.2. *Gravedad de la DMG*

La gravedad de la DMG ha sido valorada como uno de los factores predictores más importantes del desarrollo de DM posterior (Oats 1988, Henry y Beischer 1991, Greenberg 1995, Beischer 1997, Pallardo 1999). Para valorarlo, se han utilizado distintos parámetros intragestación como son los niveles de glucemia basales y durante el TTOG, la alteración de la respuesta insulínica al TTOG, la necesidad de tratamiento insulínico, y el diagnóstico precoz. La hiperglucemia durante el embarazo junto con la disfunción de la célula beta han sido considerados como uno de los principales marcadores de DM tanto a corto (Kjos 1990, Buchanan 1998) como a largo plazo (Henry-Beischer 1991).

- a) En la mayoría de los artículos previamente nombrados se relaciona el grado de hiperglucemia durante el embarazo con el riesgo de DM posterior. La **glucemia basal** se considera uno de los mejores predictores de ATG tanto en el posparto inmediato (Kjos 1990, Catalano 1991b, Lam 1991, Pallardo 1992, Fernández 1992, Corcoy 1993, Tan 1996) como a largo plazo (Mestman 1988, Damm 1992, Coustan 1993, Kjos 1995, Steinhart 1997, Herranz 1998), siendo ésta

una variable independiente en los análisis multivariable. Por contra, Farrell y cols no pueden demostrar este hecho en sus pacientes (Farrell 1986).

Damm y cols (Damm 1992) describen que glucemias basales durante la gestación superiores a 5 mmol/L, suponen un riesgo relativo de desarrollar DM de 3,35, respecto a las mujeres con glucemias inferiores. Steinhart y cols (Steinhart 1997) sitúan un corte similar ($> 5,83$ mmol/L) aunque en este caso el riesgo relativo para DMNID sería de 11,05. Ya en estudios a 5-8 semanas del parto se encuentra que las pacientes con glucemias basales < 105 mg/dL sólo desarrollan DM en un 2% de los casos, lo que es significativamente inferior al 9% de las pacientes con glucemias de 105-140 y al 44% de las que presentan glucemias > 140 mg/dL (Kjos 1990). A los 6 meses del parto se describe una incidencia acumulada de DM en casi tres cuartas partes de las mujeres con glucemias basales intragestación $> 7,2$ mmol/L comparado con un 10% de las mujeres con glucemias $< 5,8$ mmol/L (Metzger 1993). En un estudio en población española (Fernández 1992) realizado a los 8-12 meses del parto, el riesgo de DM pasa de un 6% en el grupo con glucemias < 105 mg/dL, a un 29% para glucemias 105-129 mg/dL y un 64% con glucemias ≥ 130 mg/dL.

- b) También el **área bajo la curva de glucemia en el TTOG y las glucemias a la 1, 2 y 3 horas** del mismo han sido hallados predictores de DM en algunos estudios a corto y a largo plazo (O'Sullivan 1979, Metzger 1985, Henry y Beischer 1991, Catalano 1991b, Lam 1991, Damm 1992, Fernández 1992, Pallardo 1992, Metzger 1993, Corcoy 1993, Kjos 1995,

Buchanan 1998 y 1999, Herranz 1998, Pallardo 1999). Henry y Beischer (Henry y Beischer 1991) destacan la glucemia a la 1h del TTOG como el predictor más significativo; Buchanan y cols le atribuyen un riesgo relativo de 15 (Buchanan 1999) y Greenberg de 2,86 cuando la glucemia 1 h es ≥ 200 mg/dL (Greenberg 1995). Este autor además describe como factor predictivo un control subóptimo de la DMG, definido como alguna glucemia a las 2 h posprandial > 150 mg/dL. Al asociar glucemia 1h TTOG ≥ 200 mg/dL y alguna glucemia posprandial > 150 mg/dL, el riesgo relativo es de 17,28 y el PPV del 50% para el desarrollo de ATG (Greenberg 1995). Se ha observado un RR para DMNID de 15,5 cuando la suma total de los valores del TTOG es $\geq 41,63$ mmol/L (Steinhart 1997). También, en algunos estudios la **HbA1c** ha sido superior durante la gestación en las pacientes que desarrollan ATG posteriormente (Fernández 1992, Herranz 1998, Greenberg 1995),

- c) En cuanto a la **disfunción de la célula beta**, la disminución de la primera fase de la secreción de insulina durante la gestación (Buchanan 1998) es un factor de riesgo independiente de desarrollo de DM. Buchanan describe que una respuesta pobre de la célula beta durante en TTGIV en el tercer trimestre es el predictor más potente de ITG a los 6 y a los 11-26 meses del parto (Buchanan 1998 y 1999). Damm y cols muestran una disminución de la respuesta de la insulina al valorar el área bajo la curva (0-60 min) durante el TTOG en pacientes con DMG tratadas con dieta, siendo el riesgo relativo de DM de 5,26 para las

que no alcanzan el percentil 75 (Damm 1992). Metzger también encuentra relación entre la secreción de insulina (valorada como basal, a los 15 y 30 min del TTOG e integrada) y el riesgo de DM tanto a corto (6 meses) como a medio plazo (5 años) (Metzger 1993). También el cociente péptido C/glucemia bajo se ha descrito como factor independiente de desarrollar DM (Pallardo 1999). Buchanan y cols definen un índice de compensación de la célula para la resistencia a la insulina durante la gestación que se basa en el producto del incremento del cociente insulina:glucosa a los 30 minutos del TTOG con 75 g y el índice de sensibilidad a la insulina medido por el clamp como un factor predictivo del desarrollo de DM a los 11-26 meses del parto, además de una elevación de la glucemia basal y la glucemia a la hora del TTOG con 100 g (Buchanan 1999). La disfunción de la célula beta que presentan las mujeres con antecedentes de DMG sería la responsable de su vulnerabilidad metabólica ante los factores ambientales que disminuyen la sensibilidad a la insulina (Dornhorst y Rossi 1998). Ninguna de las medidas de sensibilidad hepática o periférica a la insulina en el tercer trimestre es predictora de ATG a los 6 y a los 11-26 meses del parto. Como se ha indicado, ello se atribuye a que los cambios fisiológicos del final de la gestación enmascaran las diferencias de sensibilidad insulínica de base (Buchanan 1998 y 1999).

- d) La necesidad de **tratamiento insulínico** durante la gestación es a su vez un marcador de la gravedad de la DMG y también de riesgo de DM posterior (Fuhrmann 1988, Henry y Beischer 1991, Lam 1991,

Catalano 1991b, Pallardo 1992, Coustan 1993, Corcoy 1993, Greenberg 1995, Beischer 1997, Herranz 1998). Es predictor independiente, habiéndose descrito una incidencia acumulada de DM del 68% en pacientes tratadas con insulina respecto a un 8,2% en las que no la precisan (Henry y Beischer 1991). Según Greenberg la necesidad de tratamiento insulínico es el mejor predictor: supone un 51% de ATG versus un 0% de las pacientes con un control óptimo con dieta, lo que representa un RR de 17,28, de 2,86 para las gestantes que presentaban glucemia 1h ≥ 200 mg/dL, de 2,25 para aquellas con alguna posprandial > 150 mg/dL y que se incrementa hasta 19,68 cuando cuando los 3 factores están presentes (Greenberg 1995).

- e) La **precocidad del diagnóstico** también es un factor independiente de desarrollo de ATG a corto y a largo plazo (Kjos 1990, Catalano 1991b, Corcoy 1993, Kjos 1995, Herranz 1998, Buchanan 1998, Pallardo 1999), siendo en alguno de los estudios (Catalano 1991b), pero no en otros (Lam 1991, Metzger 1993) uno de los mejores predictores. Buchanan observa un mayor riesgo de ITG y ATG en mujeres diagnosticadas antes de las 22 semanas con un riesgo 5,8 veces superior a las mujeres diagnosticadas posteriormente (Buchanan 1998). En otro estudio del mismo grupo el punto de corte se establece en una EG < 24 semanas (Kjos 1990). La interpretación de este hecho es que la incapacidad de mantener la homeostasis glucídica en un período de la gestación en el que la resistencia a la insulina no ha alcanzado su máximo, indica una mayor alteración homeostática

(Kjos 1995).

2.2.2.3. *Alteración de la tolerancia a la glucosa pregestación*

El antecedente de ATG previa (intolerancia a la glucosa, DMG previa) se ha valorado por algunos autores como un factor predictivo de DM posterior (Pallardo 1992, Corcoy 1993, Greenberg 1995). Este último autor describe un riesgo relativo estimado de 1,98 en los sujetos con dicho antecedentes (Greenberg 1995).

Algunos autores indican además, la posibilidad de que las mujeres diagnosticadas de DMG puedan tener ATG previas a la gestación que no habrían sido diagnosticadas anteriormente. Estas pacientes presentarían por tanto ATG en el posparto inmediato (Kjos 1990). Metzger y cols observan que todas las mujeres con glucemias basales ≥ 130 mg/dL durante el embarazo, mantienen ATG el primer año del posparto y de éstas más del 85% cumplen criterios de DM. Estos autores, indican además que las mujeres con estos niveles de glucemia a menudo son diagnosticados de DMG en la primera fase del embarazo, lo que sugiere que la ATG fuera previa a la gestación (Metzger 1985). En otro estudio se describe una prevalencia de criterios de ITG gestacional en mujeres no embarazadas, del 5% en el segmento de edad de 20-44 años y del 11% en el de 40-44 años. El autor concluye que esta prevalencia es similar a la de DMG (Harris 1988).

2.2.2.4. *Grado de alteración de la tolerancia oral a la glucosa en el posparto*

A pesar de que el grado de alteración de la tolerancia a la glucosa en el posparto inmediato (1-6 meses) es un indicador importante de la tolerancia a la glucosa posterior en algunos estudios (Grant 1986, Kjos 1995, Beischer 1997), otros autores indican que su normalidad no descarta una alteración posterior (37% de DM al seguimiento en mujeres con TTOG posparto normal) (Oats 1988). Además, Lam y cols en población china, no lo consideran valorable dado que, aunque tanto la glucemia basal como la de 2 horas en el TTOG del posparto se relacionan con la persistencia posterior de ATG, al año del parto sólo persisten un 13% de las ATG constatadas a las 6 semanas posparto (Lam 1991). El TTOG realizado en el posparto inmediato puede verse influenciado por la lactancia y el estrés quirúrgico (Oats y Beischer 1990, Pallardo 1992). Por ejemplo en las mujeres que han precisado cesárea, el 43% de mujeres presentan ATG vs el 28% de las que han alumbrado por parto vaginal a la semana posparto, valores que disminuyen a las 6 semanas del parto al 30 y 24% respectivamente (Oats 1990-). Por ello autores como Pallardo recomiendan la realización de esta prueba a partir de las 6 semanas del parto, cuando habrán desaparecido las posibles influencias de éste (Pallardo 1992). La lactancia, conlleva unos niveles menores de glucemia basal, 2 horas y ABC en el TTOG, además de una menor incidencia acumulada de DM (4,2 vs 9,4% de las mujeres no lactantes) a las 4-12 semanas del posparto (Kjos 1993).

Por otro lado, Kjos, en mujeres latinas con antecedentes de DMG y sin diabetes en el estudio realizado a las 4-16 semanas posparto, muestra que las mujeres que en el TTOG del posparto presentan un ABC en el cuartil superior,

tienen un 84% de DM a los 5 años del seguimiento respecto un 12% en las mujeres del cuartil inferior, lo que supone un riesgo de DM 11,5 veces superior en el primer grupo. Para estos autores el ABC de glucemia posparto es el mejor predictor de DM posterior (Kjos 1995). Ello también se ha encontrado en grupos en que la evolución a DM es menos frecuente, multiplicándose por 5 el riesgo de DM si el TTOG 2 meses posparto era diagnóstico de DM (Damm 1992). Estos resultados hacen que algunos autores recomienden la realización del TTOG en el posparto para poder identificar aquellas mujeres que presentan DM además de identificar a las que tienen un mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad al seguimiento (Kjos 1995, Damm 1992).

2.2.2.5. *Historia familiar*

Las mujeres con antecedentes de DMG que tienen familiares de primer grado con DMNID presentan un mayor riesgo de DM posterior según algunos estudios (Oats 1988, Dornshort 1990, Henry y Beischer 1991, Metzger 1993). La serie de Henry y Beischer en población australiana muestra un 35% de diabetes en mujeres con antecedentes familiares comparado con un 22% de aquellas mujeres sin antecedentes (Henry y Beischer 1991), y en el estudio de Metzger esta relación sólo se produce cuando los antecedentes familiares son maternos (Metzger 1993). Oats y cols describen un mayor riesgo en mujeres con antecedentes de DM en familiares de primer grado (39% vs 18%), pero no si son en familiares de segundo grado (Oats 1988). Otros autores no han encontrado dicha relación (Pallardo 1992, Lam 1991). Sin embargo, una historia familiar negativa tampoco anula la hipótesis

genética ya que la DM es una enfermedad que sólo se manifiesta cuando coexiste con unos factores ambientales que la favorecen y además, habitualmente es asintomática y es fácil de que pase desapercibida (Dornhorst y Rossi 1998).

2.2.2.6. Susceptibilidad genética

El estudio de la predisposición genética de la DMG se ve complicado por el hecho de que incluye un grupo heterogéneo de mujeres con un mayor riesgo de desarrollar DMNID, pero también, aunque en menor grado, de DMID.

La DMID es una enfermedad autoinmune multifactorial debida a la interacción de factores ambientales en sujetos genéticamente predispuestos. Se ha observado una fuerte asociación con los genes del HLA ubicados en la región del CMH (IDDM1), ligada a los genes DQA y B, e influenciada por los genes DRB, pudiendo los alelos HLA DR/DQ conllevar predisposición o protección frente a su desarrollo. Más del 95% de pacientes con DMID de raza caucásica presentan uno o ambos antígenos DR3 y DR4 comparado con el 50% de los controles, pero estos alelos son demasiado comunes en la población para ser los responsables. Hay un fuerte desequilibrio de unión entre las subregiones HLA-DR y DQ, y se ha observado que polimorfismos del gen DQB1 pueden subdividir los haplotipos DR4 en categorías de alto y bajo riesgo, lo que sugeriría que DQB1 confiere mayor susceptibilidad que el locus DRB1. Polimorfismos del gen DQB1 que resulten en sustituciones específicas de aminoácidos en las cadenas de los antígenos, pueden alterar la capacidad de las moléculas

de clase II de aceptar o presentar autoantígenos derivados de las células β , y así, determinar o no el desarrollo de daño celular. Variantes de la cadena DQ que llevan residuos de aminoácidos en la posición 57 aparecen frecuentemente en la DM, como los alelos DQ 1*0201 y DQ 1*0302 que se encuentran en DR3 y DR4. Por contra, los que llevan Asp en la posición 57 (DQ 1*602 y DQ 1*603) protegen. La susceptibilidad asociada a los haplotipos HLA es variable y ello se ha observado en estudios realizados en distintos grupos étnicos (Pickup y Williams 1997).

Otras regiones del genoma asociadas son la del gen de la insulina (IDDM2) que se encuentra en el cromosoma 11p15, donde se han observado polimorfismos en pacientes con DMID que no tienen los haplotipos HLA-DQ de más riesgo, y las 15q26 (IDDM3), 11q13 (IDDM4) y 6q (IDDM5) entre otras (Pickup y Williams 1997).

En cambio en la DMNID, si bien es conocida la importancia de la predisposición genética, su base es mucho más compleja y no está claramente definida; probablemente, en ella contribuyan genes que confieren resistencia a la insulina y otros que comportarán alteraciones de la secreción de insulina. Los genes que se han estudiado son: el receptor de la insulina, los transportadores de glucosa 1, 2 y 4 (GLUT1, GLUT2, GLUT4), la glucoquinasa, la adenosinadesaminasa, HLA, amilina y glucógenosintetasa.

Se han descrito defectos monogénicos de la función de la célula β asociados a DM, que producen alteraciones de la secreción de insulina sin o con mínimos

defectos en la acción de la insulina. Éstas formas se caracterizan por hiperglucemia leve y edad de presentación temprana, lo que se ha denominado MODY (maturity-onset diabetes of young). Se han observado mutaciones en el cromosoma 12, que afectan al factor de transcripción hepático (HNF-1) (MODY 3); en el cromosoma 7p, que producen un déficit de la función de la glucoquinasa (MODY 2), y en el cromosoma 20q, en el gen HNF-4 (factor de transcripción en relación con la regulación de la expresión del HNF-1) (MODY1), en el cromosoma 13, en el factor promotor de la insulina 1 (IPF1) (MODY4), y en el gen HNF-1 del cromosoma 17 (MODY5) (Hattersley 1998). Además, también se han descrito mutaciones en el ADN mitocondrial, la más frecuente en la posición 3243 del gen del tRNA mitocondrial de la leucina (guanina por adenina) que se expresa fenotípicamente como 2 entidades distintas: la asociación diabetes y sordera, y el síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica) que no conlleva diabetes. Otros genes también relacionados con la DMNID son los de: el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), la amilina y su receptor, los transportadores de glucosa GLUT-1, GLUT-4, la glucógeno sintetasa y las proteínas transportadoras de ácidos grasos-2 (Pickup y Williams 1997).

Como podemos ver en las tablas 7, 8 y 9, no hay muchos estudios realizados en este campo en mujeres con antecedentes de DMG y la comparación entre ellos resulta también difícil dado que difieren en los criterios diagnósticos de la DMG, los métodos de estudio (como la tipificación del HLA), el tamaño de las muestras y la

etnia de la población. En cuanto a los marcadores genotípicos de DMID, los grupos que han valorado el HLA describen resultados que en general no difieren de la población control, aunque sí los subgrupos con marcadores de autoinmunidad (tabla 7). Los grupos de Metzger y Freinkel describen el doble de frecuencia de los fenotipos DR3 y DR4 en mujeres con DMG que en controles, en el segundo caso sólo en mujeres de raza negra (Freinkel 1985, Metzger 1985). En el estudio de Metzger, este parámetro no se relaciona con tolerancia a la glucosa alterada el primer año posparto. Otros autores no encuentran diferencias respecto a la población control (Damm 1994, Lapolla 1996, Rubinstein 1981, Acton 1994, Vambergue 1997, Ferber 1999). Damm y cols en mujeres danesas con antecedente de DMG tratada con dieta describen una tendencia hacia una frecuencia más elevada del fenotipo DR 3 y DR4 y menor de DR2 en las que desarrollarán DMID (Damm 1994); el grupo de Rubinstein, observa que el 50% de los pacientes con fenotipos DR3 y DR4 presentan positividad para ICA (Rubinstein 1981); y Lapolla y cols encuentran una de las dos pacientes con positividad para ICA con fenotipo DR3. El estudio de Acton y cols en mujeres afroamericanas demuestra que los fenotipos B41 y DR2 eran predictores independientes de la necesidad de insulina durante la gestación y del desarrollo posterior de NIDDM (Acton 1997). Finalmente, un estudio más reciente en población alemana describe una frecuencia aumentada del alelo DR3 en mujeres con marcadores de autoinmunidad, sobretodo en aquellas que presentan positividad para anticuerpos antiGAD; en estos sujetos también se observa una mayor frecuencia de DR4 y DQB1*0302. El riesgo de desarrollar

DMID en mujeres con antecedentes de DMG y portadoras de los alelos DR3 o DR4 es del 22% comparado con el 7% de las que no lo presentan a los 2 años de seguimiento; éste valor ascienden al 50% en aquellas que precisaron tratamiento insulínico durante la gestación. La sensibilidad de la predicción aumenta al combinar el estudio del HLA con el de marcadores inmunológicos, pero ello no supera la que se consigue con la determinación únicamente de los anticuerpos antiGAD (Ferber 1999).

Respecto a los estudios que han valorado el gen de la glucoquinasa (GCK), se han descrito mutaciones en 0-6% de mujeres con DMG (tabla 8). Stoffel y cols, describe un 5% en su grupo (1/18 mujeres hispánicas, 1/9 caucásicas, 0/13 africanas), teniendo antecedentes familiares de DM las 3 mujeres afectas (Stoffel 1993). El grupo de Saker, valoró un grupo de mujeres caucásicas con DMG de la región de Oxford en Gran Bretaña que presentaron hiperglucemia en el posparto, encontrando un 6% (3/50) de mutaciones (Saker 1996) y Zouali y cols, en población francesa, observan una mutación en el exón 7 del gen de la GCK en 1 de 17 mujeres estudiadas (Zouali 1993). En cambio Zaidi y cols, en mujeres caucásicas, al igual que Allan y cols, en un grupo de mujeres caucásicas y afroamericanas, no observaron ninguna mutación en este gen (Zaidi 1997, Allan 1997). El primer grupo concluye que la mutación del gen de la glucoquinasa es una causa rara de hiperglucemia en caucásicos exceptuando mutaciones particulares de una área geográfica definida (Zaidi 1997). Chiu y cols tampoco encontraron asociaciones entre los alelos de la CGK y la DMG, o con el desarrollo posterior de

DM (Chiu 1993). Recientemente un estudio realizado en un subgrupo de mujeres caucásicas con DMG seleccionadas fenotípicamente (persistencia de hiperglucemia basal en el posparto, incremento inferior a 4,6 mmol/L a las 2h en el TTOG, necesidad de tratamiento insulínico durante la gestación pero control posterior con dieta, y antecedentes familiares de DMNID, hiperglucemia o DMG) describe la presencia de mutaciones en este gen en 12 de 15 mujeres (80%). Estos investigadores aconsejan el estudio de dicha mutación en mujeres seleccionadas fenotípicamente tanto para el beneficio materno como de los hijos que presentarán la mutación en el 50% de los casos (Ellard 2000).

En la tabla 9 podemos observar 4 estudios realizados en población americana caucásica, afroamericana, japonesa y coreana que han investigado el ADN mitocondrial (Yanagisawa 1995, Allan 1997, Lee 1997, Saker 1997, Chen 2000) (tabla 9). Únicamente los dos últimos grupos observan mutaciones: una en 12 de las pacientes con DMG (8,3%) del grupo de Saker, comparado con el 5,9% de las mujeres con NIDDM y el 0% de las mujeres con IDDM (Saker 1997), y 2,9% de las mujeres del grupo de Chen comparado con un 0% de las controles (Chen 2000). Éste grupo ha descrito además 2 nuevas mutaciones en mujeres con DMG, y concluyen que en algunas mujeres la presencia de mutaciones en el ADN mitocondrial puede contribuir al desarrollo de DMG.

En cuanto a estudios que han valorado otros marcadores genéticos tenemos el de Zhang y cols en población caucásica, que valoran la subunidad K-ATP2 del canal ATP sensible a potasio de la célula, el de Festa y cols, en el que observan

una mayor presencia del polimorfismo Trp64Arg en el gen del receptor β 3 adrenérgico (26% vs 11%) en mujeres con DMG leve (Festa 1999) a diferencia de otro estudio realizado en mujeres griegas que describe una prevalencia similar a la población gestante control (Alevizaki 2000). Rissanen y cols han descrito una mayor presencia de algunas variantes del gen del receptor 1 de las sulfonilureas (R1273R y cagGCC → tagGCC) en mujeres con antecedentes de DMG, lo que no se ha asociado con alteraciones de la secreción de insulina (Rissanen 2000).

Tabla 7: Estudios de fenotipos HLA en mujeres con DMG.

Referencia	País de origen/étnia	Resultados
<i>Rubinstein 1981</i>	EUA • Caucásica • Aframericana	• B8, B15, DR3, DR4 no diferencias con controles • 50% asociación DR3 y DR4 con positividad para ICA

<i>Freinkel 1985</i>	EUA	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia doble DR3 y DR4 vs controles (significativo en raza negra).
<i>Metzger 1985</i>	EUA <ul style="list-style-type: none"> • 18,5% caucásicas • 28,3% afroamericana • 36,3% hispanas • 16,8% otras 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia doble DR3 y DR4 vs controles • No relación con ATG el primer año posparto
<i>Damm 1994</i>	Dinamarca <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica Pacientes tratadas con dieta	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias HLA-A-B-C respecto a la población general • En pacientes que desarrollan DMID: DR3/DR4
<i>Acton 1994</i>	EUA <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afroamericana 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias HLA-A-B-DR vs población general • B41 y DR2 predictores independientes de tratamiento con insulina y riesgo NIDDM
<i>Lapolla 1996</i>	Italia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias con población control HLA-DR • Positividad para DR3 en 50% de mujeres con ICAs
<i>Ferber 1999</i>	Alemania <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias con población no DM • Frecuencia DR3 superior si marcadores autoinmunidad + • AntiGAD+: mayor frecuencia DR4 y DQB1*0302

Tabla 8: Estudios que han valorado mutaciones del gen de la glucoquinasa en mujeres con antecedentes de DG

Referencia	País de origen/étnia	Frecuencia mutaciones
------------	----------------------	-----------------------

Introducción

Stoffel 1993	EUA <ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 hispanas ▪ 9 caucásicas ▪ 13 afroamericanas 	5%: <ul style="list-style-type: none"> • 1/18 hispanas • 1/9 caucásicas • 0/13 afroamericanas
Chiu 1993	EUA <ul style="list-style-type: none"> ▪ Afroamericanas 	0% (0/45)
Zouali 1993	Francia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	6% (1/17)
Saker 1996	UK <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	6% (3/50) 2/3 mujeres afectas con antecedentes familiares de DM
Zaidi 1997	UK <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	0% (0/35)
Allan 1997	EUA <ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 caucásicas ▪ 14 afroamericanas 	0% (0/45)
Ellard 2000	UK <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica* 	80% (12/15)*

*Seleccionadas fenotípicamente.

Tabla 9: Estudios que han estudiado la mutación 3243 del gen del tRNA mitocondrial de la leucina (guanina por adenina).

Referencia	País de origen/étnia	Resultados
Yanagisawa 1995	Japón	8,3% (1/12) DG
Allan 1997	EUA <ul style="list-style-type: none"> ▪ 36 caucásicas ▪ 14 afroamericanas 	0%
Lee 1997	Korea	0%
Saker 1997	UK <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caucásica 	0%

2.2.2.7. Obesidad

Los estudios epidemiológicos subrayan la obesidad como uno de los factores

que más contribuyen al desarrollo de DM en las mujeres. Así, en el American Nurses Health Study el 61% de mujeres con un diagnóstico reciente de DMNID son obesas (Colditz 1990), y este factor de riesgo parece tener más importancia en las mujeres que en los hombres (UKPDSG 1991).

- a) **Preembarazo:** en las mujeres con DMG la relación entre el peso/IMC y el desarrollo de DM posterior ha sido descrito por varios autores (O'Sullivan 1982, Catalano 1991b, Fernández 1992, Metzger 1993, Kaufmann 1995, Pallardo 1999), aunque otros no han encontrado dicha relación (Kjos 1990, Pallardo 1992, Kjos 1995). Metzger y cols no encuentran relación con el riesgo de desarrollar ATG a 3-6 meses del parto pero sí a los 5 años (Metzger 1993), y Kjos y cols no encuentran relación ni en el posparto ni a medio plazo, pero comentan la posibilidad de que ello sea debido a que la mayoría de la población estudiada presenta sobrepeso (Kjos 1995).
- b) **Al seguimiento:** la obesidad y el aumento de peso durante el seguimiento han demostrado ser predictores independientes de DM. Además la obesidad, al menos en los primeros 10 años, tiene un mayor impacto sobre el riesgo de DM en las mujeres con antecedentes de DMG que en las controles (O'Sullivan 1982), aunque otros autores no observan dicha relación (Farrell 1986). Las mujeres que desarrollan ATG son generalmente más obesas que las que se mantienen normotolerantes (Grant 1985, Mestman 1988, Oats 1988, Henry y Beischer 1991, Steinhart 1997). Mestman observa un 74,2% de obesas entre el grupo de mujeres diabéticas

versus un 48,4% en las normotolerantes. Además las pacientes tratadas con insulina (89,3%) también son significativamente más obesas que las tratadas con hipoglucemiantes orales (66,2%) y las tratadas con dieta (54,6%) (Mestman 1988). Peters y cols describe un riesgo relativo de 1,95 de desarrollar DM para cada 4 kg de peso ganado durante el seguimiento tras el ajuste con otras variables potencialmente influyentes (Peters 1996). Otro estudio muestra resultados similares con un riesgo relativo de 1,63 por cada 4 kg de aumento de peso (Buchanan 1998). En el subgrupo de pacientes obesas, los cambios de peso suponen diferencias pronósticas importantes, así O'Sullivan describe una incidencia acumulada de DM del 61% en las mujeres obesas que permanecen obesas, un 42,5% para las que presentan un aumento de peso, un 28% para las que pierden peso y un 26,8% para las no obesas. En las mujeres control, se observan cambios similares pero cuantitativamente menos importantes (O'Sullivan 1982).

2.2.2.8. Distribución de la grasa corporal

Varios autores han descrito la distribución de la grasa corporal como un factor predictivo de DM independiente de la obesidad, medida como ICC o como suma de los pliegues subcutáneos. Su poder predictivo respecto al de la obesidad es variable: inferior (Mykkanen 1990), igual (Ohlson 1985) o superior (Kaye 1991, McKeigue 1992). Kaye y cols dividen a las mujeres en 3 grupos según el ICC, y describen un riesgo de DM 4,6 veces superior en mujeres con ICC más elevado ($>0,878$ respecto

a $<0,802$) comparado con 2,2 veces del grupo con mayor obesidad ($IMC > 29,2$ kg/m^2 vs $< 24,7$ kg/m^2), además las que se encuentran en los niveles más elevados de las dos variables presentan un riesgo 14,4 veces superior (Kaye 1991). Al igual que en la obesidad, el poder predictivo de esta variable también se modifica por el sexo y a pesar de que algunos estudios muestran que en los hombres tienen un poder predictivo similar (McKeigue 1991) o superior (Haffner 1987), la mayoría describen un poder predictivo superior en las mujeres (Haffner 1991, Dowse 1991, Schimdt 1992). Schimdt y cols indican que en las mujeres la obesidad puede adoptar distribución androide o ginecoide mientras que en los hombres siempre es androide, por lo que en las mujeres la distribución grasa sería una variable independiente de la obesidad (Schimdt 1992). En la DMG hay pocos datos de la influencia de esta variable sobre el riesgo posterior de ATG. Tanto en estudios a corto (Lean 1989) como a largo plazo (Herranz 1998) se ha observado que es un factor independiente de la obesidad. En el estudio de Herranz se relaciona el grado de tolerancia a la glucosa con la circunferencia de la cintura y el IMC (Herranz 1998), mientras que en el de Kerényi y cols, no se encuentra asociación entre el ICC y la tolerancia a la glucosa a los 8 años de seguimiento (Kerényi 1999a). Los autores sugieren que la ausencia de relación puede ser debida a la utilización de la HbA1c como variable de control glucémico y al pequeño tamaño de la muestra (Kerényi 1999a).

2.2.2.9. *Edad*

Tanto la prevalencia de DMG, como la tasa de recurrencias posteriores (Moses 1996), y el desarrollo de DM posterior (O'Sullivan 1979, Metzger 1985 y, Henry y Beischer 1991, Catalano 1991b, Beischer 1997), se han relacionado con la edad. Ello también se ve influenciado por el grupo étnico ya que en grupos de alto riesgo, la DM se presenta a edades más precoces (UKPDSG 1994). La edad en la gestación índice es un factor de riesgo controvertido de DMNID posterior (Henry y Beischer 1991, Metzger 1993, Beischer 1997). Además una DMG en mujeres jóvenes nulíparas aumenta el riesgo de DMID (Dornhorst 1990).

2.2.2.10. *Etnia*

Esta variable puede afectar la prevalencia y la edad de presentación de la DMG (Berkowitz 1991, Dooley 1991, Dornhorst 1992) y de la DM (OMS 1992), no sólo por factores genéticos sino también por los hábitos culturales y de estilo de vida (Dornhorst y Rossi 1998). La progresión de DMG a DM es mayor en aquellos grupos étnicos con mayor prevalencia de DM (Kyos 1995, Benjamin 1993). Henry y Beischer observan una mayor incidencia en las mujeres procedentes del área mediterránea y Este asiático que en las procedentes de Australia, Nueva Zelanda o Norte de Europa. Sin embargo, en el análisis multivariante, el origen étnico no tuvo significación estadística (Henry y Beischer 1991). En otro estudio realizado en Trinidad (Ali 1990), se observó una mayor incidencia en mujeres

negras y en indias del este que en el grupo mixto. En mujeres afroamericanas se ha observado en general un mayor riesgo de DM al comparar con lo que no se observa al comparar hombres de las mismas etnias. Kahn y cols comentan dos posibles explicaciones a esta observación: en primer lugar, una mayor multiparidad que es presente en el primer grupo y que comporta una mayor resistencia a la insulina y, en segundo lugar, el hecho de no haberse diagnosticado una DMG en las mujeres afroamericanas lo cual probablemente es más frecuente que en las caucásicas (Kahn y Williamson 2000).

2.2.2.11. Paridad

- a) En la **gestación índice**: La paridad previa a la gestación índice ha demostrado no influir o influir poco en el riesgo posterior de ATG tanto en estudios en población general (Kritz-Silverstein 1989, Manson 1992a), como en los realizados en mujeres con antecedentes de DMG (O'Sullivan 1979, Catalano 1991b, Henry-Beischer 1991, Lam 1991, Pallardo 1992, Peters 1996, Steinhart 1997). En el estudio de Rancho Bernardo en población general, cada gestación aumenta en un 16-17% el riesgo de DM y en un 10% el riesgo de ITG tras ajustar por obesidad (Kritz-Silverstein 1989). Otro estudio en mujeres con antecedentes de DMG sólo encuentra diferencias cuando la paridad es igual o superior a 5 (Henry y Beischer 1991). Debemos tener en cuenta que este parámetro a menudo va asociado a otros factores de riesgo como son la edad, el peso y la distribución de la

grasa corporal (Dornhorst y Rossi 1998).

- b) **Gestaciones posteriores:** Se han encontrado diferencias respecto a este punto en los distintos estudios, mientras que el American Nurse's Study no encuentra diferencias en el desarrollo de DM según la paridad (Manson 1992a), otros estudios como el de Peters y cols demuestran un mayor riesgo (RR 3,34) en las pacientes con una gestación adicional, lo que es independiente de otros factores como la ganancia de peso. La interpretación de los autores es que en sujetos de riesgo, la existencia de períodos de resistencia a la insulina adicional puede contribuir al empeoramiento de la función de la célula beta y a la evolución a DM (Peters 1996). Henry y Beischer en un seguimiento de 1-19 años, describen un 31% de DM en pacientes con un segundo episodio de DMG versus un 3,6% en las mujeres con una gestación posterior sin alteraciones de la tolerancia a la glucosa y un 9,8% del grupo no testado (Henry y Beischer 1991). Oats y cols también encuentran resultados similares tras 1-15 años de seguimiento (29% DM y 27% ITG en mujeres con GD posterior vs 13% ITG en mujeres con embarazo posterior sin DMG) (Oats 1988).

2.2.2.12. Marcadores de autoinmunidad

Como ya hemos comentado, un subgrupo de mujeres con antecedentes de DMG desarrollarán DMID. Esta enfermedad resulta de la destrucción de las células beta de los islotes. Habitualmente el mecanismo es autoinmune y es desencadenado

por factores ambientales en personas genéticamente predispuestas (Atkinson y Maclaren 1994). Antes de la eclosión clínica de la enfermedad, tiene lugar durante años un proceso de destrucción celular clínicamente silente (Eisenbarth 1986, Tarn 1987, de Leiva 1988). La manifestación clínica se produciría al destruirse más del 90% de la masa total de células β , en cuyo momento el proceso ya no es reversible.

Dependiendo de la gravedad del proceso autoinmune y de la extensión de la destrucción de la célula β , la DMID puede presentarse clínicamente de formas distintas, desde una rápida progresión a la insulinodeficiencia con un inicio agudo (forma habitual en niños); hasta una destrucción más lenta sin clínica clásica de DMID. Esta última forma es habitual en adultos y el diagnóstico inicial es de DMNID (Zimmet 1994).

La identificación precoz de los sujetos con riesgo de desarrollar DMID mediante estrategias eficaces sería un primer paso para la prevención primaria del proceso. En la actualidad, la detección de autoanticuerpos es, junto con los parámetros metabólicos, uno de los marcadores utilizados para la detección de individuos con riesgo de desarrollar DMID. Desde la detección por Botazzo de anticuerpos circulantes contra las células de los islotes pancreáticos (ICA) en 1974 (Botazzo 1974) se han descrito varios anticuerpos que se han relacionado con el riesgo de DMID (anticuerpos contra GAD, IA2, insulina, etc). En un estudio reciente para identificar los distintos marcadores según la variante clínica de DMID, se ha encontrado que los antiGAD e IA2 están asociados con la forma clásica de DMID, mientras que los antiGAD y una subespecificidad de ICA todavía no

caracterizada se relacionan con una progresión más lenta de la enfermedad (Seissler 1998).

A. Antoinmunidad y DMID

- a) **Anticuerpos antiislote pancreáticos (ICA):** Estos autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos del citoplasma de las células de los islotes, no son específicos de la célula beta, y pueden detectarse años antes del debut (Gorsuch 1981). Tras el diagnóstico, su prevalencia y títulos descienden gradualmente, en todas las poblaciones estudiadas (Gleichmann y Bottazzo 1990). Su prevalencia varía según la población, la metodología, el sustrato usado y la subjetividad en la interpretación de la fluorescencia. La prevalencia es de 0,9-9% en familiares de primer grado (Kuglin 1989, Bonifacio 1990, Riley 1990, Puig-Domingo 1993), y de 0,2-3% en la población general (Bergua 1987, Bruining 1989, Karjalainen 1990, Levy-Marchal 1992). Debido a su presencia en estadíos previos al debut, han sido utilizados como marcadores de predicción en familiares de primer grado (Thivolet 1988, Kuglin 1989, Ghirlanda 1989, Bonifacio 1990, Riley 1990, Ziegler 1990). En este grupo, el riesgo aumenta en los sujetos con títulos altos (Bonifacio 1990), y con la persistencia en el tiempo frente a la manifestación intermitente (Tarn 1988). Su valor predictivo es inferior cuando se utiliza en un grupo diferente a los familiares de primer grado

(Landin-Olsson 1989, Bosi 1991, Rowe 1992).

En pacientes diagnosticados de DMNID, la prevalencia de positividad para ICA se sitúa alrededor del 15% (Irvine 1979, Di Mario 1983) y delimita una población con una caída más rápida e importante de la capacidad insulinosecretora de las células beta y una necesidad más precoz de insulinoterapia. Ello ha sido valorado por algunos autores como una forma de progresión lenta de la DMID (Gleichman 1984).

- b) **Anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD):** La decarboxilasa del ácido glutámico (GAD) es una enzima que controla la biosíntesis del ácido gamma-aminobutírico y ha sido identificada como una molécula antigénica de 64 kDA (Baekkeskov 1990). Junto con los IA2, suponen los determinantes antigénicos dominantes de los ICA en pacientes con DMID clásica (Seissler 1998). Sin embargo, estos anticuerpos no son específicos de los sujetos diabéticos sino que también se presentan en el "Stiff-man-syndrome" (Solimena 1988 y 90). La frecuencia de antiGAD varía entre un 52-82% en sujetos con DMID al diagnóstico y entre un 0-2,5% en la población. En general, aumentan con la edad, y tienden a persistir algunos años después del diagnóstico de la enfermedad, siendo su frecuencia mayor en sujetos con HLA-DR3, (Leslie 1999). Al igual que los ICA, los anti-GAD han sido detectados antes del debut en el suero de sujetos que desarrollarán DMID (Atkinson 1990a y b, Baekkeskov 1987) y en gran parte de los sujetos que presentan positividad para ICA (Thivolet 1992,

Harrison 1993). Se trata de un marcador de mayor persistencia, ya que puede ser detectado en los 10 años previos al debut, y puede permanecer de 1-10 años en los sujetos positivos (Tuomilehto 1994). Tiene un valor predictivo del 52% en familiares de primer grado y del 88% en gemelos para DMID (Leslie 1999). También ha sido detectado en sujetos con DMNID, observándose que en aquellos que presentan positividad, la función de la célula beta pancreática disminuye más rápidamente que en los sujetos que no los presentan, por lo que identifican a un subgrupo de pacientes considerados con DMID de inicio tardío (Rowley 1992, Zimmet 1994, Gottsäter 1995).

- c) **Anticuerpos anti-tirosín fosfatasa (antiIA2):** Alrededor de un 65% de sujetos con DMID al debut presentan positividad para este marcador, en contraste con un 0-2,5% de los sujetos control o con DMNID (Leslie 1999). Su frecuencia varía con la edad, siendo más prevalentes en los pacientes más jóvenes, y con algunos genotipos HLA. Se ha descrito un valor predictivo positivo del 81% en familiares de primer grado y del 91% en gemelos (Leslie 1999).
- d) **Anticuerpos anti-insulina (IAA):** Se han detectado frecuentemente en sujetos prediabéticos (Palmer 1983), y al debut antes del inicio del tratamiento insulínico en un 16-40% (Wilkin 1990). Su frecuencia y niveles se correlacionan negativamente con la edad (Rayner 1987, Vardi 1988). Se ha sugerido que en pacientes jóvenes su presencia en títulos elevados podría

reflejaría un mayor grado de destrucción de células de los islotes y una progresión más rápida de la DM (Vardi 1988). Su prevalencia en familiares de primer grado es de 0,5-47% (Palmer 1990, Wilkin 1990, Ziegler 1990), y se asocia a positividad para ICA, lo que no se observa en la población general (Vardi 1987, Betterle 1987, Bergua 1987). Por sí mismos, tienen poco poder predictivo de la enfermedad (Palmer 1990, Wilkin 1990), pero en familiares de primer grado aumentan el poder predictivo de los ICA cuando se determinan conjuntamente (Ziegler 1989).

- e) **Otros anticuerpos:** Se han descrito asimismo la asociación con DMID de otros anticuerpos dirigidos contra antígenos como la proteína del shock térmico hsp65, la proteína p69, carboxipeptidasa H, molécula de 38 kDA, IA2- , etc.
- f) **Combinación de anticuerpos:** La presencia de más de un marcador de autoinmunidad aumenta el riesgo de desarrollar DM en los familiares de primer grado (Leslie 1999).

B. Autoinmunidad y DMG

Varios estudios han valorado la presencia de marcadores de autoinmunidad en mujeres con DMG y su relación con el riesgo posterior de DM.

- a) **ICA:** La prevalencia de ICA en las mujeres con antecedentes de DMG varía en los distintos estudios entre 1,6-38% (Tabla 10), y su variabilidad puede atribuirse a varios factores como son las diferencias en el método utilizado, el origen étnico, los criterios diagnósticos de DMG y los

criterios de selección de la población a estudiar (Mauricio 1996). Si descartamos dos estudios con elevada prevalencia atribuible a problemas técnicos (Ginsberg-Fellner 1980, Rubinstein 1981, Yagigashi 1982) la prevalencia queda entre 1,5-13,3%. Su presencia se ha relacionado con una glucemia basal superior durante el embarazo (Catalano 1990, Freinkel 1985). Así por ejemplo, en una población con un 7,5% de prevalencia global, ésta se reducía a 1,3% en el subgrupo con glucemia basal < 105 mg/dL y aumentaba a 18,4% en aquellas mujeres con glucemia basal > 130 mg/dL (Freinkel 1985).

Damm describe un 2,9% de positividad para este marcador en un grupo de mujeres danesas con antecedentes de DMG tratadas con dieta, comparado con un 0% del grupo control. En todos los casos los títulos eran < 10 U JDF. La presencia de este autoanticuerpo conllevaba un riesgo relativo de DMID de 34 (sensibilidad 50%, especificidad 99%, VPP 75%). Este autor también valora la presencia de ICA al seguimiento en mujeres que no habían desarrollado DMID, encontrándose positividad en 9 de los casos (4%); éstas mujeres habían presentado negatividad para el marcador durante el embarazo y sólo una desarrolló DMID posteriormente (Damm 1994).

En el estudio de Catalano y cols se describe una de las prevalencias más bajas de ICA. Dado que la determinación se realizó con una técnica de anticuerpos monoclonales que sólo detecta títulos altos, es probable que la

baja prevalencia se pueda atribuir a la técnica utilizada. En los pocos casos que se demostró positividad para ICA había ATG asociada a una disminución de la primera fase de respuesta a la insulina tanto en relación con las mujeres con DMG y negatividad para dicho anticuerpo como con el grupo control (Catalano 1990).

Nuestro grupo, en una población de 534 mujeres observó un 13,3% de positividad comparado con un 3% en las gestantes control, un 9,3% en familiares de primer grado de sujetos con DMID y un 0,5% en la población general española. La frecuencia de títulos bajos (< 10 U JDF) era superior que en los familiares de primer grado. Las pacientes ICA + mostraban unas glucemias superiores y una mayor frecuencia de ATG en el TTOG posparto que aquellas con negatividad para este marcador (DM 10,3% vs 1,6%, ITG 8,6% vs 6,3%). El riesgo era mayor en las mujeres con títulos elevados (> 20 U JDF) (Mauricio 1995 y 1996). Metzger también relaciona la positividad para ICA con una mayor ATG en estas pacientes en el primer años del posparto (Metzger 1985). Por contra, en un estudio en población italiana (Dozio 1997), 13/14 pacientes con positividad para ICA durante la gestación de las que se obtuvo un seguimiento, no desarrollaron DM a los 3-7 años del posparto.

Un estudio más reciente en mujeres con DMG alemanas describe una prevalencia de ICAs durante la gestación del 8,5%, que es mayor en el subgrupo que precisa insulina durante la gestación, en las mujeres

con un IMC inferior a 25 preembarazo y en las que tienen una edad inferior a 35 años, no encontrándose asociaciones con la paridad. El riesgo de DMID a los 2 años de seguimiento era de un 35% para las pacientes con positividad para este marcador siendo la sensibilidad del 48%. A los 9 meses del parto, la positividad persiste en el 34% de las mujeres (Füchtenbusch 1997).

Tabla 10: Prevalencia de positividad para ICA en mujeres con DMG según año de publicación.

Referencia	Número pacientes	Prevalencia mujeres con DG	Prevalencia grupo
<i>Steel 1980</i>	50	10%	
<i>Ginsberg-Fellner 1980</i>	88	35%	
<i>Rubinstein 1981</i>	52	38%	0,5%
<i>Falluca 1985</i>	39	5%	0%
<i>Freinkel 1985</i>	160	7,5%	
<i>Catalano 1990♣</i>	187	1,6%	
<i>Bell 1990</i>	181	2,8%	
<i>Kühl 1991</i>	84	0%	
<i>Ziegler 1993</i>	55	11%	
<i>Damm 1994</i>	241*	2,9%	0%
<i>Lapolla 1996</i>	68	2,9%	
<i>Mauricio 1996</i>	534	13,3%	3%
<i>Dozio 1997</i>	145	10%	5%
<i>Carvalho 1997</i>	110	3,6%	
<i>Füchtenbusch 1997</i>	437	8,5%	1,8%

* Mujeres con DMG tratadas con dieta
 Metodología: Anticuerpos monoclonales
 A posteriori se reconoció la existencia de problemas metodológicos (Yagigashi 1982)

b) **AntiGAD:** Su prevalencia en los distintos grupos de mujeres con DMG ha

oscilado entre 0-9,5% comparado con ninguno de los sujetos de los grupos control (tabla 11).

Petersen y cols estudiaron en población danesa la relación entre la positividad para antiGAD y el riesgo de DMID al seguimiento en mujeres con antecedentes de DMG tratadas con dieta. Observaron que todas las que presentaban positividad para dicho marcador desarrollan DMID después del parto siendo el tiempo medio libre de enfermedad de 14 meses. Para la detección de DMID, este marcador tenía una sensibilidad del 50%, una especificidad y un VPP del 100%. Su positividad se mantenían a los 4-11 años del seguimiento en 2/3 mujeres. El autor concluye que la baja prevalencia de marcadores de autoinmunidad en este grupo apoya que la DMG no está causada por un proceso autoinmune, pero que las mujeres que presentan marcadores positivos tienen un riesgo particular de desarrollar DMID al seguimiento (Petersen 1996).

En otro estudio la prevalencia era del 1,8%, y en las mujeres con positividad, el 46% presentaba ATG comparado con un 21% de las mujeres negativas. En las pacientes que desarrollaron una DMID al seguimiento la positividad para antiGAD era del 100%, y de las consideradas DMNID un 7,1% (Beischer 1995).

En el estudio de Füchtenbusch, que es el que incluye un mayor número de mujeres, la prevalencia de este marcador durante la gestación es de un 9,5%, y la positividad se mantiene en el 89% a los 9 meses y en el 75% a los

2 años del parto. Al igual que los ICAs, su frecuencia es mayor en mujeres que requirieron insulina durante la gestación, en las más jóvenes y en aquellas con un IMC inferior a 25 kg/m². Respecto al desarrollo de DMID, los antiGAD son los marcadores con mayor sensibilidad (63% vs 48% de los ICA y 34% de los IA2) y VPP (45% vs 35% y 32% respectivamente) (Füchtenbusch 1997).

Tabla 11: Prevalencia de anticuerpos antidecarboxilasa del ácido glutámico en mujeres con DMG según año de publicación.

Referencia	Número de pacientes	Prevalencia mujeres con DMG	Prevalencia grupo
<i>Tuomilehto 1994</i>		5%	0%
<i>Petersen 1996</i>	139	2,2%	0%
<i>Falluca 1997</i>	83	3,6%	0%
<i>Carvalho 1997</i>	110	1,8%	
<i>Füchtenbusch 1997</i>	437	9,5%	0,6%
<i>Dozio 1997</i>	145	0%	0%

c) **AntiIA2:** Los prevalencia de antiIA2 en mujeres con DMG se sitúa entre el 0 y el 6,2% (tabla 12) (Dozio 1997, Füchtenbusch 1997, Carvalho 1997). El VPP para DMID es del 32% y la sensibilidad del 34%, no demostrándose una contribución independiente al riesgo de desarrollar DMID en estas mujeres (Füchtenbusch 1997). La persistencia de estos anticuerpos a los 9 meses de seguimiento sucede en el 30% de los casos (Füchtenbusch 1997) y su aparición en el posparto y seguimiento posterior sucede con poca frecuencia mostrando títulos bajos (Füchtenbusch 1997, Dozio 1997).

Tabla 12: Prevalencia de anticuerpos antitirosina fosfatasa en mujeres con

DMG

Referencia	Número de pacientes	Prevalencia mujeres con DMG	Prevalencia grup
<i>Carvalho 1997</i>	110	0,9%	
<i>Füchtenbusch 1997</i>	437	6,2%	1,2%
<i>Dozio 1997</i>	145	0%	0%

- d) **IAA:** los IAA se presentan en el 0-3% de las mujeres con DG comparado con el 0-1% de las mujeres del grupo control (tabla 13) (Dozio 1997, Mauricio 1996, Damm 1994, Lapolla 1996). Otros estudios han observado prevalencias más elevadas en el subgrupo que precisa tratamiento insulínico (Ziegler 1993, McEvoy 1991). Su presencia parece relacionarse con la positividad para ICAs (Mauricio 1996). Dozio y cols observaron la evolución posparto de 3 de 4 mujeres con positividad para IAA durante la gestación, y ninguna de ellas desarrolló DMID; además, la presencia de estos marcadores tampoco parece conllevar una mayor alteración de la secreción de insulina durante la gestación, ni se relaciona con la necesidad de tratamiento insulínico ni con una mayor alteración de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo (Dozio 1997, Lapolla 1996). En otro estudio (Damm 1994), 2 de 225 mujeres eran positivas para IAA al seguimiento, siendo una de ellas diagnosticada de DMNID. No hay información sobre el valor predictivo de los IAA para DMID en la DMG.

Tabla 13: Prevalencia de anticuerpos antiinsulina en mujeres con DMG según año de publicación.

Referencia	Número de pacientes	Prevalencia mujeres con DMG	Prevalencia grupo
<i>Damm 1994</i>	241*	0%	0%
<i>Mauricio 1995</i>	203	0,98%	0%
<i>Lapolla 1996</i>	68	1,47%	0%
<i>Carvalho 1997</i>	110	0%	
<i>Dozio 1997</i>	145	3%	1%

*Mujeres con DMG tratadas con dieta

- e) **Otros anticuerpos:** La positividad para anticuerpos antisuperficie de las células del islote (ICSA) ha sido también descrita en las mujeres con DMG por McEvoy y cols, quienes observaron una prevalencia del 31,3% versus un 8,3% de la población control (McEvoy 1991); su positividad se asociaba con una mayor frecuencia de tratamiento insulínico durante la gestación.
- f) **Positividad para más de un anticuerpo:** Al igual que en los familiares de primer grado, en las mujeres con DMG el riesgo de desarrollar DMID después del parto se relaciona con la positividad para más de un anticuerpo (Füchtenbusch 1997, Carvalho 1997). Este riesgo progresa según el número de marcadores presentes: desde un 17% para un marcador positivo, hasta un 84% cuando antiGAD, ICA y antiIA2 son positivos. Las combinaciones que ofrecen mayor sensibilidad son las de ICA + antiGAD y antiGAD + antiIA2 (74% y 75% respectivamente), siendo la asociación de los 3 marcadores la más sensible (Füchtenbusch 1997).

En **resumen**, la presencia de marcadores de autoinmunidad durante la gestación complicada con DMG indica un mayor riesgo de DMID en el seguimiento

posterior. Este riesgo aumenta con el número de marcadores positivos.

2.2.2.13. *Características del neonato y del parto*

En los distintos estudios se han valorado como predictores de DM el peso del RN, la EG y la mortalidad neonatal con resultados controvertidos. Mientras que la mayoría de estudios no encuentran diferencias en cuanto al peso y la macrosomía (Henry y Beischer 1991, O'Sullivan 1979, Catalano 1991b, Pallardo 1992, Lam 1991, Greenberg 1995), Fernández y cols describen un índice ponderal superior y una EG de los recién nacidos significativamente inferior en las mujeres con ATG, diferencias que se incrementan en las mujeres con DM (Fernández 1992). En el estudio de Pallardo y cols un RN de peso > 4000 g no es un predictor de DM futura (Pallardo 1999). También se ha descrito un aumento de la morbi-mortalidad neonatal en mujeres que desarrollan ATG a corto plazo (Fernández 1992), mientras que en otro estudio no se asocia con ATG a largo plazo (O'Sullivan 1979). Damm encuentra también una mayor número de partos pretérminos, y lo relaciona con la posibilidad de una DMG más grave y un peor control metabólico (Damm 1992).

Fernández describe un mayor número de partos inducidos o por cesárea en las mujeres que desarrollan DM a un año del seguimiento, lo que no es observado por Greenberg a las 6 semanas posparto (Greenberg 1995).

2.2.2.14. *Otros*

a) **Talla:** Se ha relacionado la altura del individuo con el riesgo de ATG, con

una relación continua e inversa con la tolerancia a la glucosa (Brown 1991), aunque algunos autores sólo lo encuentran en mujeres (Quatraro 1992). Anastasiou y cols describen una talla inferior en mujeres con DMG que en las gestantes control y con DMID. Las gestantes con DMNID también tienen una talla inferior, diferencias que se mantienen al ajustar por posibles variables de confusión. Además, la talla es un predictor independiente de resistencia a la insulina (Anastasiou 1998a). Kousta y cols describen también una talla inferior en mujeres con DMG europeas y sud-asiáticas, junto con una tendencia similar aunque no significativa en afrocaribeñas (Kousta 2000a), Jang y cols observan que la talla baja es un factor de riesgo independiente de DMG en población coreana (Jang 1998).

- b) **Estilo de vida:** Se ha descrito una disminución de la progresión a DMNID en sujetos con ITG mediante modificaciones en el estilo de vida (Tuomilehto 2001). En cuanto a la **dieta**, los estudios epidemiológicos han evidenciado que la prevalencia de DMNID es superior en países con un elevado consumo de grasas, especialmente cuando el porcentaje de calorías procedente de grasa supera el 40% (Zimmet 1992, Marshall 1991, O'Dea 1991). No hay estudios que evalúen su influencia en la progresión a DM de mujeres con DMG, pero sí se ha descrito que el contenido en grasa de la dieta es superior en mujeres que presentan recurrencias de DMG en gestaciones posteriores (Moses 1997). Henry y Beischer describen que la dieta de las mujeres con antecedente de DMG era mejor que la de las

controles, lo que indicaría un efecto educativo del episodio de DMG (Henry y Beischer 1991). Respecto al **ejercicio físico**, es conocido que el sedentarismo se asocia a un aumento de la prevalencia de DMNID (Lynch 1996, UKPDSG 1994). El ejercicio regular moderado-intenso se asocia tanto en hombres como en mujeres a un descenso del riesgo de DM en seguimientos a 5-8 años independientemente de la edad y el IMC (Manson 1991, Manson 1992b, Manson 1994, Lynch 1996). El mayor beneficio se ha observado en sujetos obesos o con antecedentes familiares de DM (Manson 1991 y 1994, Helmrich 1991, Lynch 1996). En mujeres con antecedentes de DMG, Henry y Beischer no describen diferencias en cuanto a la realización de ejercicio respecto al grupo control (Henry y Beischer 1991) y no hay información respecto al desarrollo posterior de DM.

- c) La **lactancia** además de poder ayudar a una recuperación del peso pregestacional (Dennis 1965), se ha observado que se asocia a efectos beneficiosos sobre el metabolismo hidrocarbonado tanto en mujeres sanas (Lenz 1981) como con antecedentes de DMG. Kjos y cols observan que las mujeres con antecedentes de DMG que amamantan a sus hijos tienen, en relación con las madres de niños alimentados artificialmente, unos niveles más bajos de glucemia (glucemia basal, 2 horas, y ABC) y una menor frecuencia de DM (4,2 % vs 9,4% respectivamente) en el TTOG realizado a las 4-12 semanas del parto. La única objeción a estos datos es que obviamente la distribución entre los grupos no había sido aleatoria (Kjos

1993).

- d) El **período de seguimiento** tras el episodio de DMG es una de las variables que se relacionan con el desarrollo de ATG posterior (Kaufmann 1995). Kjos comenta que la valoración a corto plazo (5-8 semanas) tras el parto conlleva un menor número de ATG debido a que es una época en que fisiológicamente mejora la sensibilidad a la insulina (Kjos 1990). Oats describe una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de ITG con el tiempo. Coustan observa que este parámetro es un predictor independiente que, junto con el IMC y la glucemia basal en el TTOG de la gestación, permite calcular el riesgo individual de DM (Coustan 1993).
- e) **Método contraceptivo:** la mayoría de estudios no han mostrado diferencias en la tolerancia oral a la glucosa en mujeres con antecedentes de DMG que utilizan los contraceptivos orales actuales, que combinan bajas dosis de estrógenos y progestágenos (Kjos 1998a). Un estudio reciente tampoco ha observado diferencias en el riesgo de DM al comparar mujeres que siguen tratamiento con contraceptivos orales y las que utilizan otros métodos, pero sí describe un riesgo casi 3 veces superior con el uso de progestágenos solos al comparar con los preparados combinados. Los autores comentan que en ello puede influir también el hecho de que las mujeres que utilizan progestágenos solos están lactando, y por tanto, se encuentran en un período con bajos niveles de estrógenos y elevados de prolactina, lo que podría aumentar el efecto diabetogénico de los progestágenos (Kjos 1998b).

- f) **Síndrome metabólico:** Pallardo y cols, describen una relación positiva entre el ABC de glucosa en el TTOG 75 g realizado a los 4 meses del posparto, y la presencia de otros componentes del síndrome metabólico como son el ICC, el diámetro de la cintura, los niveles de TG y la TA sistólica y diastólica. No observan relación con los niveles de colesterol total (CT) y HDL-colesterol (HDLc) (Pallardo 1999).

En **resumen**, las mujeres con DMG presentan un mayor riesgo de desarrollar DM en un futuro inmediato y ello aumenta con el tiempo. Hay unas variables que han sido valoradas con factores de riesgo de desarrollar DM, entre las que destacan por ser predictores independientes: la gravedad de la DMG, la EG temprana al diagnóstico, la alteración previa de la tolerancia a la glucosa, la obesidad previa a la gestación, la paridad, el tiempo de seguimiento, la edad, la historia familiar de DM, la recurrencia de DMG, el origen étnico y los marcadores de autoinmunidad. En los dos últimos workshops sobre DMG, se subraya la necesidad de informar a las pacientes sobre el riesgo de DM, así como de la necesidad de seguimiento posterior y la conveniencia de realizar cambios en el estilo de vida como son el aumento de la actividad física y la disminución de peso (Metzger 1991 y 1998). En el 4º Workshop sobre DMG, se recomienda la reevaluación a las 6-12 semanas del parto, valorando que la realización del TTOG añade información a la proporcionada con la glucemia basal recomendada por los criterios de 1997 (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997). En pacientes en las que se descarta DM, se aconseja la realización de una glucemia basal al menos anualmente y ante el planteamiento de una nueva gestación (Metzger 1998).

3. DIABETES GESTACIONAL: OTROS FACTORES DE RIESGO DE PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Desde el estudio Framingham es conocido que la DM es un factor independiente de

riesgo cardiovascular (CV), junto con el hábito tabáquico, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DLP) y el fibrinógeno (Kannel 1961 y 1990). Otros factores como la obesidad y la historia familiar de cardiopatía no se incluyen como tales debido a que se asocian con los factores anteriormente mencionados (WHO 1994). Los mismos factores de riesgo predicen la enfermedad coronaria en hombres y mujeres, aunque la mortalidad secundaria se inicia posteriormente en mujeres, afectando sobretudo a mujeres postmenopáusicas, de 60 años o más (La Rosa 1998).

3.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

3.1.1. Diabetes Mellitus

El riesgo de patología CV (enfermedad arterial periférica, coronaria y cerebrovascular) en los pacientes diabéticos es 2-3 veces superior al de la población general. La prevalencia es del 26 al 35%, y es proporcionalmente superior en ancianos y mujeres, y es en estos últimos, en los que se produce un mayor impacto en cuanto a enfermedad coronaria y mortalidad por enfermedad CV (Kannel 1979, O'Sullivan y Mahan 1982, Nathan 1997). La patología coronaria es la mayor causa de mortalidad en estos pacientes (Kannel 1979, O'Sullivan y Mahan 1982, Panzram 1987, Barret-Connor 1991, Laakso 1995), siendo el riesgo de mortalidad superior (1,5-2,5 en hombres y 1,7-4 en mujeres) que en la población no diabética de la misma edad (Palumbo 1976, Nathan 1997) con una disminución de la expectativa de vida de 10-15 años en mujeres y de 6-9 años en hombres (O'Sullivan y Mahan 1982). Además, en los sujetos diabéticos se presentan con mayor frecuencia

alteraciones del perfil lipídico, HTA y obesidad (García 1974, Wingard 1983, Kannel 1991 y 1993, Stamler 1993, Nathan 1997) con una prevalencia de 1,4 a 4,1 veces superior a la población no diabética (Wilson 1986, Siegel 1996). Las alteraciones lipídicas más prevalentes descritas en estos pacientes son la elevación de los niveles de Tg y VLDLc, y la disminución de los de HDLc, todos ellos predictores de patología CV (Fontbonne 1989, Laakso 1993). El riesgo de estos pacientes es por tanto, aditivo (Wilson 1987). Sin embargo, no desaparece al tener en cuenta los otros factores asociados lo que confirma el papel independiente de la DM (García 1974, Pan 1986, Kleinman 1988, Barret-Connor 1991).

En sujetos con intolerancia a la glucosa se ha observado también un aumento en la prevalencia de los factores de riesgo CV, que tiende a ser intermedia entre la de las personas con tolerancia a la glucosa normal y las diabéticas (Jarrett 1982, Yano 1982, Collins 1984, Wingard 1987, Burchfiel 1990, Meigs 1998, Tominaga 1999). Incluso en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, se produce un aumento continuo de factores de riesgo (obesidad, índice cintura cadera, niveles HDLc bajos, Tg, HTA e hiperinsulinemia) y de la mortalidad con el incremento de la glucemia (Meigs 1998, Balkau 1999).

3.1.2. Dislipemia

El incremento de los niveles de **colesterol** es un factor independiente de enfermedad cardiovascular;

considerándose elevado el CT cuando es ≥ 240 mg/dL (6,2 mmol/L) y en el límite alto cuando está en cifras de 200-239 mg/dL (5,2-6,2 mmol/L) (NCEP 1993). El **LDL-colesterol** (LDLc) es el parámetro que más se ha relacionado con la aterosclerosis, siendo en el estudio de Framingham mejor predictor de patología coronaria que el CT (Gordon 1977). Tiene un valor predictor tanto en mujeres como en hombres, aunque la asociación es mayor en estos últimos (Jacobs 1990). Las cifras de LDLc se estratifican como de alto riesgo ≥ 160 mg/dL (4,1 mmol/L), en el límite alto 130-150 mg/dL (3,4-4,1 mmol) y deseables < 130 mg/dL (3,4 mmol/L) (NCEP 1993). Algunos investigadores han propuesto además la **apolipoproteína B** (apoB), componente de la LDLc, como mejor marcador (Criqui 1998). Los niveles bajos de **HDLc** (< 35 mg/dL ó 0,9 mmol/L en varones y < 42 mg/dL o 1,1 mmol/L en mujeres) también se han asociado a un incremento del riesgo de coronariopatía: el descenso de 1 mg/dL en sus niveles supone un incremento aproximado de 2-3% de evento CV "fatal" en ambos sexos (Gordon 1989, Taskinen 1998). La elevación de los **Tg** se correlaciona positivamente con el riesgo CV cuando se añaden otros factores de riesgo (NCEP 1993), se han descrito como un factor de riesgo independiente cuando se acompañan de niveles bajos de HDL (Criqui 1998), y son mejores predictores en mujeres (La Rosa 1997). En el informe del National Cholesterol Education Program (NCEP 1993) se consideran normales cifras < 200 mg/dL (2,3 mmol), cifras en el límite alto 200-400 mg/dL (2,3-4,5 mmol/L), altas de 400-1000 mg/dL (4,5-11,3 mmol) y muy altas > 1000 mg/dL

(11,3 mmol). Los niveles elevados de **lipoproteína (a)** (Lp (a)) también asociados a un aumento del riesgo cardiovascular, parecen estar exclusivamente determinados genéticamente (Hoeg 1998).

3.1.3. Hipertensión arterial

La HTA es uno de los factores que más contribuyen a la enfermedad CV y su presencia implica un riesgo 2-4 veces superior al de la población no hipertensa de la misma edad. El riesgo es superior para accidentes vasculares cerebrales y fallo cardíaco, pero la enfermedad coronaria es la mayor causa de mortalidad. El riesgo está asociado tanto a la TA diastólica como a la HTA sistólica aislada.

Estos pacientes presentan además una elevada prevalencia de otros factores de riesgo como niveles altos de colesterol, bajos de HDLc, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes y obesidad, y cada uno de estos factores puede doblar el riesgo de la HTA (Kannel 1993).

3.1.4. Obesidad

Los sujetos obesos presentan mayor riesgo cardiovascular que se ha considerado secundario a una mayor prevalencia de diabetes (O'Sullivan 1982 y Mahan, Henry y Beischer 1991), HTA y DLP (hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDLc). Sin embargo, algunos estudios han mostrado que tras la corrección de estas alteraciones persiste un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca en estos pacientes (Hubert 1983). La mortalidad es dos o más veces superior a la de la

población no obesa (Kaplan 1989, Bray 1996, Salomon y Manson 1997).

Además de la obesidad, la distribución de la grasa corporal central (ICC > 0,95 en hombres y 0,8 en mujeres) se ha relacionado con la resistencia a la insulina, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, HTA y DLP (Kaplan 1989).

3.1.5. Hábito tabáquico

El hábito tabáquico, además de ser un FRCV independiente, se ha relacionado con un aumento de las alteraciones lipídicas y de ATG. Las alteraciones lipídicas asociadas al consumo de tabaco son múltiples: el descenso en los niveles de HDLc y Lipoproteína A-1, y elevación de Tg, partículas de LDLc pequeñas y densas e intolerancia lipídica en pacientes con normotrigliceridemia (Facchini 1992, Axelssen 1995, Eliasson 1997a). El papel del tabaco se corrobora con una mejoría del perfil lipídico a las 8 semanas de abstinencia tabáquica (Eliasson 1997b).

En cuanto al riesgo diabetogénico, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar DMG en las mujeres fumadoras (riesgo relativo de 1,42, Salomon 1997), y también de diabetes en ambos sexos (Rimm 1993, Feskens 1989, Rimm 1995) (OR 1,42 en mujeres, y OR 1,94 en hombres fumadores de > 25 cigarrillos /día) (Rimm 1993, Rimm 1995). En hombres japoneses se ha observado relación entre el desarrollo de DM y la edad de inicio del consumo de tabaco y el número de cigarrillos consumido (Kawakami 1997). Asimismo, en pacientes con DMNID se ha descrito un aumento de la resistencia a la insulina en fumadores respecto a los no fumadores de características similares en cuanto a sexo, edad, IMC, ICC, consumo

de alcohol, niveles de actividad física, duración de la diabetes, tratamiento y control metabólico. Los primeros presentaban además unos niveles más elevados de Tg, menores de HDLc y una tendencia a una TA sistólica más elevada (Targher 1997).

3.1.6. Otros factores

Otros FRCV de descripción más reciente son la hiperhomocisteinemia, la presencia de microalbuminuria, y las alteraciones del equilibrio hemostático (disfunción de células endoteliales, hiperreactividad de las plaquetas, hipercoagulabilidad y disminución de la actividad fibrinolítica) (Kannel 1990, Deckert 1992, OMS 1994, De Meyer 1997, Quyyumi 1998).

3.1.7. Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo

El papel de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina en la enfermedad cardiovascular es controvertido. Mientras que algunos estudios relacionan esta última con la insulinemia basal/posprandial otros no encuentran ninguna relación (Wingard 1995, Haffner 1997a, Hsueh 1998, Pyörälä 2000). Dos variables que modifican esta relación son la edad y la raza. La asociación entre hiperinsulinismo y enfermedad cardiovascular no se ha evidenciado en ancianos (Welin 1992, Ferrara 1994, Orchard 1994, Howard 1996). En cuanto a la raza, Howard y cols describen una relación positiva entre resistencia a la insulina y el grosor de la pared íntima media de la arteria carótida en individuos blancos hispanos y no hispanos, pero no en sujetos afroamericanos (Howard 1996). En el "Multiple Risk Factor

Intervention Trial", la hiperinsulinemia basal es un factor de riesgo de enfermedad coronaria sólo en hombres con fenotipo 3/2 de la apolipoproteína E (Orchard 1994). Algunos estudios como el de Després (Welborn 1979, Després 1996) relacionan la hiperinsulinemia con patología coronaria en hombres, pero pocos han demostrado esta asociación en mujeres (Mykkänen 1993, Nabulsi 1995). Asimismo, Pyörälä y cols ("Helsinki Policemen Study") apuntan una mortalidad total y de causa cardiovascular más elevada asociada a la hiperinsulinemia en hombres (Pyörälä 2000). Entre los mecanismos por los cuales la resistencia a la insulina puede favorecer la arteriosclerosis se encuentran la acción de la insulina sobre las paredes arteriales que incluye 1) proliferación de las células musculares lisas, 2) aumento de la actividad de los receptores de LDLc y la síntesis de colesterol y Tg en las células musculares lisas, fibroblastos y células mononucleares, 3) aumento de la formación de placas e inhibición de su regresión una vez formadas, 4) estímulo de la síntesis de tejido conectivo y 5) de otros factores de crecimiento (DeFronzo y Ferranini 1991).

Además, también se han relacionado los niveles elevados de insulina con la elevación de los niveles de Tg, una disminución de los de HDLc, aumento de la lipemia posprandial, predominio de LDLc pequeñas y con HTA (Zavaroni 1989, Chen 1997). En el San Antonio Heart Study (Haffner 1992), se observó que los niveles de insulina basal eran predictores significativos del desarrollo de DMNID, HTA, niveles bajos de HDLc y elevados de Tg a 8 años de seguimiento.

En la mayoría de sujetos con HTA esencial se observa la presencia de

resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (DeFronzo y Ferrannini 1991). La hiperinsulinemia puede favorecer la HTA favoreciendo 1) la retención renal de sodio, 2) la activación del sistema nervioso autónomo, 3) la alteración del transporte celular de electrolitos y su composición, y 4) el aumento de la actividad de los factores de crecimiento. Se ha descrito una correlación entre los niveles de insulina y la TA (Lucas 1985, Manicardi 1986); la respuesta insulínica en el TTOG se correlaciona con la TA sistólica y diastólica en sujetos obesos hipertensos, pero no en el grupo de pacientes normotensos (Manicardi 1986). En pacientes hipertensos con normopeso, la resistencia a la insulina también se relaciona con el aumento de la TA (Ferrannini 1987). Sin embargo, en pacientes con HTA e resistencia a la insulina la disminución de la TA no se acompaña necesariamente con una disminución de la resistencia a la insulina o de la hiperinsulinemia, dado que con el tratamiento antiHTA se ha descrito tanto una mejoría como un empeoramiento de la resistencia a la insulina (Reaven 1991).

Por otro lado, la resistencia a la insulina se ha asociado con alteraciones del perfil lipídico (Garg 1988, Zavaroni 1989, Laws 1991). Los niveles de insulina se correlacionan positivamente con los de Tg e inversamente con los de HDLc tanto en sujetos obesos con DMNID como en sujetos sanos (DeFronzo y Ferrannini 1991). La hiperinsulinemia actúa favoreciendo un aumento de la síntesis de VLDL-colesterol (VLDLc), lo que comporta un aumento de los niveles de LDLc (VLDLc IDLc LDLc), además de una mayor resistencia a la acción de la insulina sobre la lipoproteínlipasa (DeFronzo y

Ferraninni 1991).

Los niveles elevados de insulina y la resistencia a la insulina se asocian también con niveles consistentemente elevados de PAI-1 (Vague 1986, Juhan-Vague 1991).

Entre los factores que pueden aumentar la resistencia a la insulina se encuentra el hábito tabáquico (Facchini 1992, Wareham 1996, Eliasson 1997a). Los estudios de Facchini y Eliasson con un número limitado de sujetos y controles (20 y 36 fumadores, y 20 y 25 controles, respectivamente) demuestran, mediante la realización de un clamp euglucémico hiperinsulinémico, un aumento de la resistencia a la insulina en los fumadores (Facchini 1992, Eliasson 1997a). Wareham, en cambio, no encuentra asociación en un número más elevado de sujetos (1122 participantes), de los cuales un 17,4% eran fumadores: se determinó glucemia e insulinemia basal y a los 120 minutos tras la administración de 75 g de glucosa, siendo los valores menores en los fumadores (Wareham 1996). Este autor considera que las diferencias entre los estudios se deben a la potencia de la muestra, la población, el estilo de vida, y las diferencias en el ICC (superior en los fumadores).

Por el contrario, apoya claramente la relación hábito tabáquico-resistencia a la insulina, la objetivación de una mejoría en la sensibilidad a la insulina tras 8 semanas de abstinencia, a pesar de producirse un aumento de peso (Eliasson 1997b, Assali 1999). El aumento de la resistencia a la insulina con el consumo prolongado de chicles de nicotina (Eliasson 1996) y con el uso de parches de nicotina en el proceso de deshabituación (Assali 1999) podría interpretarse también como que la nicotina

es la causante de la resistencia a la insulina, aunque ello contrasta con los resultados de Attvall y cols que observan un empeoramiento agudo de la acción de la insulina con el consumo de tabaco, pero no con la inhalación nasal de rapé (Attvall 1993), aunque este hecho no descarta el efecto de la nicotina a largo plazo.

3.2. DMG Y OTROS ESTADOS PREDIABÉTICOS

3.2.1. Riesgo cardiovascular en sujetos con preDMNID

En estudios realizados en pacientes con preDMNID (tolerancia a la glucosa normal en el momento del estudio y posterior desarrollo de DM), se ha descrito la presencia de un perfil aterogénico previo a la aparición de la diabetes. Haffner y cols observan que los sujetos que desarrollarán diabetes presentan unos niveles más elevados de CT, LDLc, triglicéridos (Tg), insulinemia y glucemia basales, glucemia a las 2 horas del TTOG, IMC y TA, desapareciendo todas las diferencias excepto la glucemia a las 2 horas al ajustar por la insulinemia, pero no por el IMC (Haffner 1990b). Además, los sujetos con historia familiar de DM presentan también un perfil más aterogénico con IMC, TA sistólica y diastólica más elevados, niveles mayores de insulinemia y Tg, y menores de HDLc (Haffner 1989). McPhilips y cols, dentro de los estudios de Rancho Bernardo, muestran una elevación de Tg, glucemia basal, IMC y TA sistólica respecto a los pacientes que permanecerán normotolerantes (McPhilips 1990). Además, estas diferencias son superiores en mujeres que en hombres (Haffner 1997b, Njolstad 1998). Mykkänen también describe en sujetos que desarrollarán DM una mayor prevalencia de HTA y

microalbuminuria, siendo éste último factor independiente de la HTA, desapareciendo las diferencias en la microalbuminuria al corregir por la glucemia y la insulinemia (Mykkänen 1994).

3.2.2. Riesgo cardiovascular en la DMG

En 1984, O'Sullivan describió una mayor mortalidad en mujeres con antecedentes de DMG respecto a un grupo control tras un seguimiento de hasta 24 años. La frecuencia de enfermedad coronaria era 3-5 veces superior y el número de alteraciones en el electrocardiograma también era superior (O'Sullivan 1984)(tabla 14). Mestman observó que de las mujeres que habían desarrollado diabetes al seguimiento (12-18 años), un 6,8% habían presentado un infarto de miocardio y un 8,6% un accidente vascular cerebral respecto a un 0% de las que no habían desarrollado diabetes (Mestman 1988) (Tablas 14 y 15).

Tabla 14: Aumento del riesgo cardiovascular en mujeres con DMG.

- O'Sullivan 1984
 - Enfermedad coronaria 3-5 veces superior al grupo control.
 - Mayor número de alteraciones en el electrocardiograma.
- Mestman 1987
 - Las mujeres con DMG que desarrollan DM:
 - 6,8% Infarto de miocardio
 - 8,6% Accidente vascular cerebral
 - vs 0% de las que no desarrollan DM

Tabla 15: FRCV que se han relacionado con el antecedente de DMG

<ul style="list-style-type: none">▪ frecuencia DM▪ _ frecuencia HTA<ul style="list-style-type: none">- _ TA media- _ TA sistólica▪ Alteraciones del perfil lipídico<ul style="list-style-type: none">- _ CT- _ LDLc- _ HDLc- Tg▪ Resistencia a la insulina e hiperinsulinismo▪ Alteraciones de la función del endotelio vascular▪ _ moléculas circulantes de adhesión<ul style="list-style-type: none">- E-selectina- Molécula 1 de adhesión de las células vasculares▪ _ microalbuminuria

3.2.2.1. *HTA en mujeres con antecedentes de DMG*

Respecto a la HTA (tabla 16), algunos estudios han encontrado una elevación de la TA media (O'Sullivan 1984) y de la TA sistólica (O'Sullivan 1984, Meyers-Seifer y Vohr 1996) respecto al grupo control, frente a otros estudios que no han observado diferencias (Henry y Beischer 1991, Holte 1998). El desarrollo de estas alteraciones se ha asociado con la presencia de ATG, tanto DM (Mestman 1988), como ITG (Henry y Beischer 1991). Pallardo y cols describen una asociación

positiva entre el ABC del TTOG a los 3-6 meses del parto y las cifras tensionales (Pallardo 1999). En el estudio de Kerényi y cols se observa un 18% de HTA a los 7 años de seguimiento, frecuencia que asciende al 68% cuando se valora sólo el subgrupo con ATG. Las mujeres con HTA presentaban un ICC superior (Kerényi 1998). El mismo grupo publica recientemente la asociación del IMC pregestación y al seguimiento, ICC y circunferencia de la cintura al seguimiento con el desarrollo de HTA (Kerényi 1999a).

Finalmente comentar un estudio realizado en mujeres chinas con antecedentes de DMG o con antecedentes familiares de DM en las que se muestra un riesgo de HTA aumentado en sujetos con ITG o DM (RR 2,83 y 5,94, respectivamente). En el estudio multivariable, la edad, el IMC y la glucemia a las 2h posprandial resultaron predictores independientes de los niveles de TA (Ko 1999a).

Tabla 16: Frecuencia de HTA y factores relacionados con su desarrollo en mujeres con antecedentes de DMG.

Referencia	Seguimiento	Resultados
<i>O'Sullivan 1984</i>	17-23 años	_TA media y sistólica
<i>Mestman 1987</i>	12-18 años	33,7%: <ul style="list-style-type: none"> • 44,8% DM • 12,9% no DM
<i>Henry y Beischer 1991</i>	1-19 años	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias con grupo control (33,8% vs 36,7%) • Relación con la presencia de ATG
<i>Meyers-Seifer y Vohr 1996</i>	5-6 años	<ul style="list-style-type: none"> • TA sistólica más elevada • TA sistólica > 140 mmHg en 9% DG vs 0% controles
<i>Halte 1998</i>	3-5 años	Mujeres no DM al seguimiento no diferencias con controles

Kerényi 1998 y 1999	7 años	18% / 68% si ATG Relación con: <ul style="list-style-type: none"> • IMC pregestacional y al seguimiento • ICC • Circunferencia cintura al seguimiento
---------------------	--------	--

3.2.2.2. DLP en mujeres con antecedentes de DMG

En cuanto a la DLP (tabla 17), el estudio de O'Sullivan (O'Sullivan 1984), que es el que tiene un mayor seguimiento, muestra unos niveles elevados de CT, VLDLc, LDLc y Tg en estas pacientes respecto al grupo control, sin diferencias en los niveles de HDLc. Otro estudio con un seguimiento inferior (5-6 años), encuentra resultados similares, siendo la prevalencia de CT > 7,17 mmol/L de 39% en mujeres con DMG previa vs 17% en el grupo control, y la de LDLc > 4,14 mmol/L de 13% y 2% respectivamente, aunque debe destacarse que la medición se realizó en situación posprandial (Meyers-Seifer y Vohr 1996). Un tercer estudio realizado a 11-36 semanas del posparto ya describe niveles superiores de Tg y menores de HDLc respecto al grupo control, aunque debe remarcarse que el grupo con antecedentes de DMG tiene un IMC más elevado (Kousta 2000b).

En estos tres estudios los resultados no se estratifican según la prevalencia de ATG. Un estudio reciente realizado en mujeres chinas a las 6 semanas del parto

muestra un riesgo relativo de dislipemia de 2,4 en las mujeres con antecedentes de DG comparado con el grupo control. Las diferencias persisten al excluir aquellas con ATG (Ko 1999b). Otro estudio en población española relaciona positivamente el ABC del TTOG a los 3-6 meses del parto con los niveles de tg, pero no con los de CT y HDLc (Pallardo 1999). El grupo de Kjos estudia el patrón lipídico a los 36 meses del parto, mostrando una elevación de los Tg y una disminución de los niveles de HDLc a los 3-11 meses en pacientes que desarrollaron o desarrollarían DM (Kjos 1991). Este grupo, en otro estudio en que se valora el efecto de la lactancia sobre los niveles basales de lípidos describe unos niveles de HDLc significativamente superiores en las mujeres con antecedentes de DMG que lactan respecto a las que no lactan, sin que hubiera diferencias en el CT, Tg y LDLc (Kjos 1993). Holte, valorando sólo aquellas pacientes con tolerancia a la glucosa normal no encuentra diferencias en HDL, VLDL y LDL colesterol, Tg y ácidos grasos libres plasmáticos respecto al grupo control (Holte 1998). En la valoración a los 6 - 12 meses del parto en un grupo de mujeres con antecedentes de DMG cuya glucemia basal era normal, no se observaron diferencias en el perfil lipídico (CT, HDLc, LDLc, Tg, apo A1, apoB, LDL/HDLc), exceptuando un menor cociente LDLc : Apo B (Koukkou 1996), lo que sugiere la presencia de unas partículas de LDL más pequeñas y densas, que también se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (McNamara 1987, Austin 1990, Koukkou 1996).

Tabla 17: Frecuencia de DLP y factores relacionados con su desarrollo en mujeres con antecedentes de DMG.

Autor/año	Seguimiento	Resultados
<i>O'Sullivan 1984</i>	17-23 años	Niveles más elevados de: <ul style="list-style-type: none"> • CT • VLDLc • LDLc • Tg respecto a grupo control
<i>Kjos 1991</i>	36 meses	Las alteraciones lipídicas no son frecuentes _ tg + _ HDLc si DM
<i>Koukkou 1996</i>	6-12 meses	Mujeres con glucemia basal normal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ No diferencias en niveles de: CT, HDLc, LDLc, Tg, apoA, apoB. ▪ Disminución del cociente LDLc / apoB

<i>Meyers-Seifer y Vohr 1996</i>	5-6 años	Niveles mayores de: <ul style="list-style-type: none"> • CT • LDLc • Tg <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <ul style="list-style-type: none"> • CT > 5,17 mmol/L 39% vs 17% • LDLc > 4,14 mmol/L 13% vs 2% respecto controles
<i>Holte 1998</i>	3-5 años	Mujeres no DM al seguimiento _ no diferencias con controles
<i>Kousta 2000b</i>	11-36 meses	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tg ▪ HDLc ▪ IMC respecto a grupo control.

3.2.2.3. Resistencia a la insulina en las mujeres con antecedentes de DMG

El nexo de unión entre la mayor prevalencia DLP, HTA y DM en mujeres con antecedentes de DMG sería la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo, que se presentan con mayor frecuencia en este grupo, junto con la alteración de la secreción de insulina de las células beta (Catalano 1986, Ryan 1995, Byrne 1995, Buchanan y Catalano 1995, Damm 1996, Davis 1999, Kousta 2000b). Davis y cols observan diferencias en la tolerancia a la glucosa, niveles de TA, Tg e IMC en mujeres con antecedentes de DMG respecto a controles que desaparecen al corregir por la resistencia a la insulina (Davis 1999). Recientemente también se ha descrito la existencia de una relación entre la resistencia a la insulina y neuropatía autonómica parasimpática cardiovascular en mujeres con antecedentes de DMG a los 8 años de seguimiento (Kerényi 1999b).

3.2.2.4. Otros FRCV en mujeres con antecedentes de DMG

En estas mujeres se ha observado también la presencia de otras alteraciones que podrían estar relacionados con patología CV: 1) Defectos en la función vascular (micro/macrovacular) tanto durante el embarazo como posteriormente en situación de tolerancia a la glucosa normal (Knock 1997, Anastasiou 1998, Hu 1998). 2) Aumento de las moléculas circulantes de adhesión E-selectin y vascular cell adhesion molecule-1 fuera de la gestación (Wagner 1997), y 3) mayor frecuencia de microalbuminuria al seguimiento (Friedman 1995). Este último factor se ha valorado como predictivo del desarrollo DMNID independientemente del nivel de glucemia, aunque su significación desaparece al ajustar según los niveles de glucemia e insulinemia basales (Mykkänen 1994).

Por otro lado, también se ha observado que un menor nivel de educación y el desempleo comportan un mayor riesgo de síndrome metabólico (riesgo relativo de 7,05 y 4,27, respectivamente, ajustados por la edad) en mujeres con antecedentes de DMG a los 8 años de seguimiento, sin encontrarse relación con el lugar de residencia (rural/urbano) o el estado civil (Kerényi 2000).

En **resumen**, las pacientes con DMG tienen una mayor prevalencia de FRCV (DM, HTA, DLP) y de enfermedad cardiovascular. Esta mayor prevalencia de HTA y DLP parece estar relacionada con la presencia de ATG, ya que no se ha demostrado que sea superior en mujeres con una tolerancia a la glucosa normal. Ello es compatible con los estudios de preDMNID, en los que se muestran unos niveles más elevados de Tg, TA sistólica y diastólica y menores de HDLc y un IMC mayor en los pacientes que desarrollarán DM, especialmente en mujeres.

OBJETIVOS

1. Elección de un método de estimación de secreción y sensibilidad a la insulina a partir de mediciones basales y durante el TTOG.
2. Estudio en la población de mujeres con antecedentes de DMG y comparación con la población control de:
 - Incidencia acumulada de DM y ATG a medio plazo.
 - Secreción y sensibilidad a la insulina.
 - Otros FRCV a medio plazo.
3. Estudio en las mujeres con DMG de factores predictivos del desarrollo de DM y ATG a medio plazo, entre ellos la autoinmunidad pancreática y la presencia de la mutación 3243 del DNA mitocondrial.

PACIENTES Y MÉTODOS

1. PACIENTES Y PROTOCOLO DE ESTUDIO

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS SUJETOS

Mujeres atendidas en la Clínica de Diabetes y Embarazo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sant Pau por presentar una DMG durante el período 1986-1993.

Dos grupos control:

- Mujeres con antecedente de un embarazo en el mismo período, atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital y en las que se descartó dicha alteración.
- Mujeres que han participado en el estudio del método de estimación de la sensibilidad y secreción de insulina, en las que el antecedente de gestación no era un requisito imprescindible.

1.1.1. Mujeres con antecedentes de DMG

a) Cribaje y diagnóstico

El protocolo de despistaje de DMG en las mujeres gestantes utilizado en el Hospital durante dicho período se basaba en las recomendaciones del Segundo Workshop-Conference sobre DMG (ADA 1985). Cuando acudían por primera vez al Servicio de Obstetricia, las pacientes eran sometidas a la determinación de glucemia plasmática 1 hora tras la ingesta de 50 g de glucosa. Si la glucemia resultante era igual o superior a 7,8 mmol/L, se indicaba un TTOG con 100 g de glucosa tras la realización los 3 días previos de una dieta no restrictiva en hidratos de carbono (2100 kcal y 265 g de hidratos de carbono), analizándose la glucemia plasmática en los tiempos 0, 60, 120 y 180 min. Si dos o más de estos valores

sobrepasaban los de referencia (0 min: 5,8 mmol/L, 60 min: 10,6 mmol/L, 120 min: 9,2 mmol/L, 180 min: 8,1 mmol/L) se establecía el diagnóstico de DMG y la paciente era remitida a la Clínica de Diabetes y Embarazo. Si sólo se observaba un punto alterado, se repetía el TTOG a las 3 semanas para valorar la evolución del mismo. Cuando en el test de despistaje, la glucemia era inferior a 7,8 mmol/L se repetía el test a las 24-28 y 32-35 semanas (Corcoy 1988).

b) Tratamiento y seguimiento

En la primera visita a la Clínica se proporcionó a la paciente **información general** sobre la DMG, las repercusiones adversas de la misma a corto y largo plazo, y el porqué de su tratamiento. Además se instruyó a la paciente respecto a la dieta a seguir, la automonitorización de glucemia capilar y cetonuria, y los objetivos del tratamiento. Posteriormente, la frecuencia del seguimiento dependía del control metabólico y oscilaba entre dos veces por semana y una vez cada dos semanas.

La **dieta** recomendada era individualizada, normocalórica y adaptada a la situación de embarazo. La cantidad de calorías se calculó mediante la suma de las necesidades del metabolismo basal (fórmula de Harris-Benedict), las de la actividad física y los requerimientos del embarazo. Antes de 1990, el suplemento calórico por gestación era de 150 kcal hasta las 20 semanas de gestación y 350 posteriormente, y después de 1990, de 150 kcal a partir de las 20 semanas (Durnin 1991). El contenido de hidratos de carbono era del 50-55%, proteínas 15-20% y grasas 30-35%, y se distribuía en 6 tomas al día. Durante el seguimiento podían realizarse cambios dependiendo del perfil glucémico y de la evolución de la curva ponderal (Corcoy 1991).

La frecuencia de los **autocontroles de glucemia capilar** era de 4 al día (glucemia basal, preprandial de la comida y cena, y una posprandial variable 1 hora después de la ingesta), con un perfil glucémico de 6 puntos (3 preprandiales y 3 posprandiales) un día a la semana. Inicialmente estos controles se realizaron con las tiras BM-test Glycémie 20-800 R (Boehringer-Mannheim, Alemania) que eran verificadas semanalmente en el hospital con el reflectómetro Reflolux I (Boehringer-Mannheim), y posteriormente se dispuso de reflectómetros Reflolux II (Boehringer-Mannheim) que se prestaban a las pacientes para el control domiciliario. Las **cetonurias** se medían por la mañana en ayunas y antes de la cena.

Los **objetivos del tratamiento** eran: cetonuria negativa y glucemias basales o preprandiales < 5,8 mmol/L, y 1 hora posprandiales < 7,8 mmol/L con el reflectómetro Reflolux I, y 5 y 6,6 mmol/L con el reflectómetro Reflolux II, correspondiendo ambos aproximadamente a valores plasmáticos de 5,6 y 7 mmol/L respectivamente (García-Patterson 1989). Cuando los objetivos del tratamiento no se conseguían (demostración en un período de 15 días de dos o más glucemias iguales o superiores a los objetivos), se prescribían modificaciones de la dieta y/o tratamiento insulínico.

El tratamiento insulínico se basaba en un programa insulínico funcional (bolus-basal), con insulina regular preingesta y/o insulina retardada con Zn⁺⁺ nocturna, con una dosis inicial de 0,1-0,2 UI/kg/día. (Corcoy 1988). Posteriormente según el perfil de las glucemias la pauta insulínica era ajustada en dosis, número de inyecciones, zona de inyección o intervalo administración-ingesta.

El seguimiento obstétrico se realizó cada 2-3 semanas hasta la semana 36, semanal hasta término, y cada 48 horas hasta la finalización de la gestación incluyendo controles de peso, tensión arterial, proteinuria, altura uterina, circunferencia abdominal y frecuencia cardíaca fetal. El control ecográfico se realizaba cada 4/6 semanas y a partir de la semana 36 se practicaba un registro cardiotocográfico semanal (Cabero 1989).

La **actitud ante el parto y la vía** del mismo no estaban condicionados por el diagnóstico de la DMG, y en ausencia de complicaciones, se permitía la evolución espontánea del embarazo (Cabero 1989).

El **control metabólico intraparto** se basaba en el aporte de glucosa (suero glucosa 10% a ritmo de 500 ml cada 6 horas), monitorización de las glucemias capilares horarias y de las cetonurias por lo menos cada 6 horas, y la perfusión endovenosa de insulina regular para mantener la glucemia entre 60-100 mg/dL (Balsells 2000).

c) Control posparto

En el **posparto inmediato**, se determinaron glucemias basales y preprandiales con dieta libre, y cuando dos de ellas eran inferiores a 100 mg/dL, se suspendían los controles.

A las 6 semanas del parto o de finalizar la lactancia materna en su caso, se recomendaba la realización de un TTOG con 75 g de glucosa tras 3 días de dieta no restringida en hidratos de carbono, con medición de la glucemia plasmática a los 0, 30, 60 y 120 min, valorándose su resultado según los criterios de la OMS-1985 (WHO 1985).

En caso de normalización de la tolerancia a la glucosa, se recomendaba a las pacientes el mantenimiento de un peso adecuado, la disminución de la ingesta de hidratos de carbono refinados y la realización de ejercicio regular, y un seguimiento clínico y analítico cada 5 años. En las mujeres que presentaron ATG no diagnósticas de DM, la frecuencia del seguimiento era inferior (cada 6-12 meses).

1.1.2. Mujeres control

Se contactó con mujeres con antecedentes de una gestación controlada en el Servicio de Obstetricia en el período 1987-1993 que tuvieron un test de despistaje o un TTOG normal en el tercer período de despistaje (32-35 semanas). Además se realizó un TTOG a 20 mujeres adicionales para estudiar la relación entre secreción y sensibilidad, y calcular los percentiles de ambos parámetros en la población de referencia. Estos últimos sujetos debían cumplir los requisitos siguientes:

1. Edad 35 años
2. IMC 25 kg/m²
3. No antecedentes familiares de DM de primer grado
4. No tratamientos farmacológicos que pudieran alterar la tolerancia a la glucosa.

En aquellas mujeres que tomaban anticonceptivos orales, el TTOG se realizó al finalizar la semana de descanso.

1.2. FORMA DE CONTACTO CON LAS PACIENTES Y CONTROLES

El contacto con ambos grupos se realizó por carta y/o teléfono. En el caso de las mujeres con antecedentes de DMG, se trataba de un control indicado dentro del seguimiento evolutivo de dicha patología. A estas pacientes se les enviaba una carta recordando la conveniencia del seguimiento y facilitando un teléfono de contacto para concertar la visita. En caso de no recibir respuesta, se les remitía una segunda carta, y si tampoco se recibía respuesta, se intentaba el contacto telefónico.

El contacto con los controles se realizaba por teléfono, se explicaba el motivo del estudio y, si aceptaban participar, se les remitía una carta con la citación para analítica y visita.

1.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

1.3.1. Mujeres con antecedentes de DMG

De estas pacientes se disponía de información respecto a los antecedentes familiares de DM, etnia, peso, gestaciones y ATG (DMG o ATG no diagnósticas de DM) previos a la gestación índice, características de la gestación (complicaciones, TTOG diagnóstico, HbA1c a la entrada en clínica, tratamiento y control metabólico de la DMG), parto (tipo de parto, complicaciones), recién nacido (peso, complicaciones), positividad para ICA durante la gestación y en el 68% de los casos del TTOG en el primer año posparto. En la mayoría de los casos se disponía además de muestras de suero congeladas obtenidas durante la gestación.

1.3.1.1. Primera visita

a) Anamnesis:

- Dieta habitual: se ha clasificado como libre, o con modificaciones cuantitativas o cualitativas.
- Ejercicio físico habitual: se interrogó sobre la práctica de deporte, actividad durante el trabajo habitual y tiempo diario de deambulación, y se consideró que realizaban ejercicio físico las mujeres que practicaban ejercicio un mínimo de 3 horas a la semana.
- Hábito tabáquico
- Tratamiento farmacológico. Su objetivo era conocer la existencia de tratamiento hipolipemiente, hipotensor o hipoglucemiante, además de

- otros fármacos que pudieran afectar en la valoración de la tolerancia a la glucosa.
- Conocimiento de la existencia de diabetes, HTA o DLP. En las mujeres con DM, se interrogó acerca de la clínica al diagnóstico y el tratamiento de la diabetes para la tipificación clínica como DMID o DMNID según criterios clínicos.
 - Gestaciones posteriores al embarazo índice y en su caso, nuevos episodios de DMG.
- b) **Exploración:** se valoraron peso, talla, circunferencia de la cintura y de la cadera y TA. En las pacientes con cifras tensionales elevadas se recomendaba monitorización ambulatoria de la misma.
- c) **Solicitud de analítica:**
- Despistaje de alteraciones de la tolerancia a la glucosa en aquellas mujeres sin antecedentes de DM con la realización de un TTOG. Se realizó extracción simultánea de muestras de insulina para calcular los índices de secreción y sensibilidad.
 - Estudio lipídico: determinación de CT, Tg, HDLc, LDLc, VLDLc, y Lp (a).
 - Marcadores de autoinmunidad pancreática: estudio de ICA, antiGAD y antiIA2. Se completó el estudio de autoinmunidad intragestación con determinación de antiGAD y antiIA2 de las muestras previamente utilizadas para determinación de ICA.
 - Marcadores genéticos de DM: estudio de la mutación 3243 del ADN mitocondrial.

1.3.1.2. Segunda visita

En esta visita se valoraron los resultados del TTOG: inicialmente se utilizaron los criterios de la OMS de 1985 (WHO 1985) y posteriormente con la aparición de los nuevos criterios de la OMS 1998/1999 se procedió a la reclasificación de dichos resultados (Alberti 1998, WHO 1999). Se han utilizado los criterios de la OMS de 1998/1999 en lugar de los de ADA-1997 debido a que en la mayoría de estudios se observa una menor sensibilidad para detectar ATG (Vaccaro 1999, Barzilay 1999, Okubo 1999, Gabor 2000), hecho que también se ha observado en mujeres con antecedentes de DMG (Kousta 1999, Corcoy 2000), y para la predicción de enfermedad cardiovascular y mortalidad (DECODE 1999, Barzilay 1999). En la tabla 18 se reflejan ambos criterios. La valoración del estudio lipídico se realizó según las recomendaciones del National Cholesterol Education Program -NCEP- (Resumen del segundo informe del NCEP 1993) modificando el límite de normalidad del HDLc (Taskinen y Smith 1998) (tabla 19).

- Pacientes con una tolerancia normal a la glucosa: se insistía en la importancia de mantener un peso adecuado (se recomendaba una dieta de 1000-1200 kcal en las pacientes con sobrepeso u obesidad), de realizar ejercicio, y la conveniencia de realizar un nuevo seguimiento a los 5 años.
- Pacientes con IGT o glucemia basal alterada: inicio de una dieta hipocalórica en caso de sobrepeso, recomendación encarecida de ejercicio, y programación de seguimiento al año.
- Pacientes diagnosticadas de DM: Se clasificó la DM según criterios clínicos en DMNID y DMID debido a que el protocolo de dicho estudio se realizó previamente a la aparición de los nuevos criterios diagnósticos de la OMS

1998/1999. Se inició tratamiento (dieta, hipoglucemiantes orales, insulina) dependiendo del tipo de DM y del IMC y educación diabetológica con seguimiento posterior en la Clínica de Diabetes del Servicio.

- Pacientes con dislipemia: se recomendaba, tras descartar causas secundarias (hipotiroidismo, obesidad, enolismo, etc) seguir una dieta normo/hipocalórica dependiendo del IMC, con restricción de grasas según las normas del NCEP (NCEP 1993), y se realizaba un seguimiento a los 4 meses.
- Pacientes con cifras tensionales elevadas en la primera visita: valoración de las mediciones ambulatorias, si éstas eran 140/90 mmHg se descartaba patología secundaria (hipertiroidismo, patología renal, etc) y se recomendaba inicio de dieta hiposódica, tratamiento farmacológico y seguimiento por su médico de cabecera.

Tabla 18: Criterios diagnóstico de ATG según la OMS 1985 y 1998/99 tras la realización de un TTOG con 75 g y 2 horas, y según la Asociación Americana de Diabetes 1997 que preconiza la utilización de la glucemia basal (WHO 1985, ADA 1997, Alberti 1998, WHO 1999).

	OMS 1985	ADA 1997	OMS 1998/1999
<i>Tolerancia normal a la glucosa</i>	Gl basal + Gl 2h TTOG < 7,8 mmol/L	Gl basal < 6,1 mmol/L	Gl basal < 6,1 mmol/L
<i>Alteración de la glucemia basal</i>		Gl basal 6,1-6,9 mmol/L	Gl basal 6,1-6,9 mmol/L
<i>Intolerancia a la glucosa</i>	Gl basal < 7,8 + Gl 2 h TTOG 7,8-11,0 mmol/L		Gl basal < 7 + Gl 2 h TTOG 7,8-11,0 mmol/L
<i>DM*</i>	Gl basal 7,8 y/o Gl 2h TTOG 11,1 mmol/L	Gl basal 7,0 mmol/L	Gl basal 7 y/o Gl 2h TTOG 11,1 mmol/L

* Es necesario confirmar el diagnóstico con una segunda determinación.

Tabla 19: Criterios de valoración del perfil lipídico según las

recomendaciones del NCEP 1993, con modificaciones en los niveles de HDLc para las mujeres (Taskinen 1998).

	Colesterol total	LDLc	HDLc	Triglicéridos
<i>Niveles alterados</i> (mmol/L)	>6,2	4,1	1,1	2,3
<i>Límite alto</i> (mmol/L)	5,2-6,2 *	3,4-4,1		
<i>Niveles deseables</i> (mmol/L)	< 5,2	< 3,4	> 1,1	< 2,3

*La actitud dependerá de los niveles de HDLc y de otros FRCV.

1.3.2. Mujeres control

Para facilitar la participación de este colectivo se realizó la visita y el estudio analítico en el mismo día. En esta visita, estas mujeres que ya habían sido informadas telefónicamente del objetivo y contenido del estudio, firmaron su consentimiento a participar en el mismo. Posteriormente, se les contactó telefónicamente para comentar los resultados de la analítica que además se les envió por correo. En las mujeres en las que se encontraba alguna alteración (aumento de fosfatasas alcalinas, anemia, etc) se les facilitaba el estudio de la misma.

2. MÉTODOS

2.1. TEST DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA

La evaluación de la tolerancia a la glucosa se realizó mediante un TTOG, que consistió en la administración de 75 g de glucosa por vía oral en un tiempo máximo de 5 minutos. Las mujeres debían seguir los 3 días previos una dieta con un contenido mínimo de 200 g de hidratos de carbono (2100 kcal, 265 g de hidratos de carbono), y se valoró la presencia de enfermedades intercurrentes o ingesta de fármacos que pudieran influir en el resultado del test (NDDG 1979). Si se valoraba que las condiciones preanalíticas podían haber alterado el resultado del test, se repetía en una segunda ocasión. Se realizaron extracciones sanguíneas en situación basal y a los 30, 60 y 120 min tras la administración de la glucosa. El análisis de la glucemia se hizo mediante el método de glucosa-oxidasa utilizando un autoanalizador Technicon RA-XT (Technicon Instruments, Tarrytown, NT, USA). La insulinemia se midió con un IRMA comercial (BIOSOURCE EUROPE S.A., Nivelles, Bélgica); con un coeficiente de variación intraensayo de 4,5% para una concentración media de 47 pmol/L, y de 2,1% para 380 pmol/L, e interensayo de 12,2% para una concentración media de 70 pmol/L y de 4,7% para la de 259 pmol/L. Este método tiene un límite de detección de 7,2 pmol/L y no presenta reacción cruzada con proinsulina. Todas las insulinemias de cada sujeto fueron procesadas en el mismo experimento.

2.2. MEDICIÓN DE LA SECRECIÓN Y LA RESISTENCIA A LA INSULINA

Los métodos de referencia para valorar la sensibilidad y la secreción insulínicas son muy laboriosos y tienen un coste elevado por lo que es difícil, si no imposible, su aplicación a grandes grupos. Ello ha conllevado la búsqueda de estimaciones derivadas de mediciones basales y durante el TTOG, teniendo en cuenta que esta última prueba nos informa además de la tolerancia a la glucosa del sujeto. La mayoría de estas estimaciones ha sido validada respecto a los métodos de referencia. En este estudio, para valorar cual es el índice más adecuado para la estimación de estos dos parámetros a partir de la medición de glucemia e insulinemia basales o durante el TTOG, se ha calculado cual de las combinaciones entre los distintos índices de secreción y sensibilidad mantiene mejor la relación fisiológica que ha sido descrita como hiperbólica con los métodos de referencia. Kahn y cols observaron que la sensibilidad y la secreción de insulina mantienen una relación hiperbólica, y que su producto es aproximadamente una constante. Ello significa que a mayor resistencia a la insulina se asocia a una mayor secreción, mientras que el aumento de la sensibilidad a la insulina conlleva unos niveles de insulina menores (Kahn 1993). El grupo de estudio han sido mujeres sin antecedentes familiares de primer grado de diabetes, con tolerancia normal a la glucosa y sin factores conocidos que puedan alterar la sensibilidad o la secreción a la insulina (ausencia de tratamiento con contraceptivos orales u otros fármacos, IMC normal, edad inferior a 35 años). Los índices testados para el análisis de cada uno de los parámetros se describen a continuación.

2.2.1. Secreción de insulina

Los tests de referencia para valorar la secreción de la célula β son el clamp hiperglucémico hiperinsulinémico y el TTIVG. A continuación se presentan los índices desarrollados a partir de las mediciones obtenidas en situación basal o tras un TTOG (tabla 20).

a) Cálculo mediante el método HOMA (Sec-HOMA)

Aunque el cálculo exacto precisa de software (Levy 1998) se puede realizar una aproximación matemática:

$$\text{HOMA} = 20 \times \frac{\text{ins}0'}{(\text{gl}0' - 3.5)}$$

La estimación realizada por este método correlaciona con las conseguidas mediante el TTIVG y clamp hiperinsulinémico, pero tiene una precisión baja, con un coeficiente de variación que es inferior en sujetos con DMNID que en normotolerantes. La precisión mejora al utilizar la media de tres muestras basales (Matthews 1985). A pesar de ello y utilizando el MinMod como referencia, su comportamiento es superior al de otros índices que utilizan determinaciones basales, tanto en el cálculo de la sensibilidad como al valorar su asociación con FRCV (Howard 1998). Otros autores, sin embargo, le atribuyen un mejor poder discriminador entre grupos (normotolerantes, IGT, DMNID) que la medición de la primera fase de secreción de insulina durante el TTIVG (Hermans 1999a). En este estudio expresaremos el Sec-HOMA como porcentaje del grupo con IMC inferior a 25 y edad inferior a 35 años.

b) Índice insulinogénico (IRG-30)

El IRG-30 fue descrito por Seltzer, y se basa en la determinación de

glucemia e insulinemia basales y a los 30 minutos del TTOG (Seltzer 1967):

$$\text{IRG} - 30 = \frac{\text{ins}30' - \text{ins}0'}{\text{gl}30' - \text{gl}0'}$$

Este índice correlaciona con la secreción de insulina medida por el TTIVG en sujetos normo e intolerantes, y ello es independiente de la presencia de obesidad o de la IR, con la que correlaciona débilmente (Philips 1994).

c) Índice insulinogénico calculado a partir del TTOG (IRG-SOG)

Esta estimación se basa en la medición de glucemia e insulinemia en 3 puntos del TTOG (0, 60 y 120 minutos) y los autores que lo proponen lo corrigen por el sexo y el IMC. Su resultado correlaciona altamente con el TTIVG (Drivsholm 1999).

d) Índice de Stumvoll (Stumvoll)

Stumvoll y cols describen unas ecuaciones para estimar la primera y segunda fase de la secreción de insulina a partir del TTOG. La correlación con los resultados del clamp hiperglucémico es buena, relación que no varía en los subgrupos de sujetos normo o intolerantes (Stumvoll 2000a):

$$1^{\text{a}} \text{ fase: } 1283 + 1.829 \times \text{ins}30' - 138.7 \times \text{gl}30' + 3.772 \times \text{ins}0'$$

$$2^{\text{a}} \text{ fase: } 287 + 0.4164 \times \text{ins}30' - 26.07 \times \text{gl}30' + 0.9226 \times \text{ins}0'$$

El modelo no está afectado por el sexo, y se observa también que el IMC, el ICC y la edad no son predictores independientes de la función de la célula .

En este estudio se ha utilizado el índice para calcular la primera fase de secreción de insulina.

2.2.2. Resistencia a la insulina

El método considerado de referencia para la medición de la sensibilidad a la insulina es el clamp euglucémico hiperinsulinémico, pero también se ha utilizado ampliamente la estimación de este parámetro por el cálculo del MinMod mediante el análisis de la relación glucemia/insulinemia en múltiples extracciones durante el TTIVG. Los índices que se describen a continuación han sido validados con uno o ambos de los tests de referencia descritos (tabla 21), y se muestran inicialmente los obtenidos a partir de muestras basales y posteriormente los derivados del TTOG.

a) Inversa de la insulinemia basal (FISI)

Este índice correlaciona la estimación de la sensibilidad insulínica con el MinMod en sujetos normotolerantes y con distintos grados de alteraciones de la tolerancia a la glucosa (DMNID e IGT). Además, se le ha atribuido un poder discriminador de la IR entre grupos similar al de los índices calculados por HOMA y CIGMA (Hermans 1999b).

En un estudio comparativo de distintos tests de sensibilidad a la insulina se ha observado mediante el modelo HOMA que el error debido a una reducción de la insulinemia plasmática por un déficit de secreción de insulina es pequeño y ello explicaría que el FISI sea un estimador razonable de la sensibilidad (Hermans 1999b).

b) Estimación mediante el método HOMA (Sens-HOMA)

El método HOMA (“homeostasis model assessment”) estima la resistencia a la insulina mediante la medición de la glucemia e insulinemia en situación basal, y sus resultados correlacionan con la medición realizada mediante los clamp euglucémico e hiperglucémico y con el MinMod en sujetos normotolerantes y en

aquellos con IGT o DMNID (Matthews 1985, Matsuda 1999, Hermans 1999b, Bonora 2000). Se ha observado una buena correlación con el clamp euglucémico, que no se modifica según la edad, el sexo o la presencia de obesidad, HTA o ATG, presentando además una elevada precisión, con un coeficiente de variabilidad similar al del clamp (Bonora 2000). Se le atribuye también una capacidad discriminadora entre grupos similar al del MinMod (Hermans 1999b). Su cálculo se realiza mediante la fórmula siguiente:

$$\text{HOMA} = \frac{\text{ins}0'}{22.5e^{-\text{Lngl}0'}}$$

Algunos autores han descrito una mejor correlación con el MinMod al realizar la transformación logarítmica del cálculo anterior (Emoto 1999, Fukushima 2000), lo que no ha sido observado por otros (Brun 2000). Hermans y cols observan además una mejor repetitividad de los tests si se mide la insulinemia por RIA que utilizando determinaciones de insulina específica (Hermans 1999b).

En este estudio se ha utilizado como índice de sensibilidad 1/HOMA (Sens-HOMA).

c) FIRI (fasting insulinresistance index)

Su cálculo se realiza mediante la fórmula siguiente:

$$\text{FIRI} = \text{gl}0' \times \frac{\text{Ins}0'}{25}$$

En sujetos normotolerantes correlaciona con el MinMod, y se ha descrito una relación lineal casi perfecta entre el FIRI y la IR calculada mediante el método HOMA en sujetos con DMNID (Duncan 1995). Al valorar sensibilidad utilizaremos el cociente 1/FIRI (Sens-FIRI).

d) Cociente glucemia:insulinemia (GI-B)

Se ha descrito una buena correlación del cociente entre glucemia-insulina basal con el cálculo de la IR por el MinMod en mujeres obesas con ovarios poliquísticos (Legro 1998). Sin embargo, Matsuda y cols no observan una correlación del GI-B con el clamp euglucémico (Matsuda 1999b).

e) Índice de Raynaud (Raynaud)

Utilizando el MinMod como método de referencia, en sujetos no diabéticos y obesos con IGT los autores refieren que un índice definido como $40/\text{insulinemia}$ es un mejor indicador de la sensibilidad a la insulina que la insulinemia basal, el cociente $\text{insulinemia}/\text{glucemia basal}$ y el índice HOMA-R (Raynaud 1999).

f) Índice basal de Belfiore (ISI-B)

Este índice se basa también en las determinaciones de glucemia e insulinemia en situación basal, y su resultado correlaciona con la sensibilidad valorada por el clamp euglucémico:

$$\text{ISI - B} = \frac{2}{[(\text{ins}0' \times \text{gl}0') + 1]}$$

Los autores aconsejan expresar la glucemia e insulinemia como el valor dividido por la media de los valores normales, y que cada laboratorio tenga sus valores de referencia. El resultado de esta fórmula da cifras entre 0 (sensibilidad muy reducida a la insulina) y 2 (sensibilidad extremadamente elevada) (Belfiore 1998).

g) Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)

Éste índice obtenido a partir de medidas basales correlaciona con el clamp euglucémico mejor que el MinMod y el HOMA-R en sujetos obesos, no obesos y con DMNID según los autores que lo han descrito, mostrando asimismo una buena reproducibilidad. Los resultados son similares utilizando una muestra basal o la media de dos. La mayor variabilidad en la correlación con el clamp se ha observado en los sujetos con una mayor sensibilidad a la insulina. Este índice correlaciona también con el estimado por HOMA-R (Katz 2000).

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{[\log(\text{ins}0') + \log(\text{gl}0')]}$$

No se ha estimado este índice en este estudio al haberse publicado posteriormente a su realización.

h) Insulinemia a los 120 minutos del TTOG

La medición de la insulinemia a los 120 minutos también ha sido utilizado como marcador de sensibilidad a la insulina, y sus resultados correlacionan con los del clamp euglucémico en los sujetos normotolerantes, en menor grado en los sujetos con alteraciones de la tolerancia a la glucosa, no encontrándose correlación en pacientes con DMNID (Laakso 1993). Se ha utilizado la inversa de la insulinemia a los 120 minutos como marcador de sensibilidad (Sens-ins120).

i) Índice de Cederholm (Cederholm)

Este índice descrito por Cederholm y Wibell ha sido validado posteriormente con el MinMod, y con el clamp euglucémico hiperinsulinémico (Cederholm y Wibell 1990, Ibáñez 1996, Matsuda 1999). El cálculo se realiza a partir de la medición de la glucemia e insulinemia durante el TTOG:

$$\text{Cederholm} = \text{MCR}/\log\text{MSI} = M/\text{MBG}/\log\text{MSI}$$

MCR: cociente de aclaramiento metabólico

MSI: insulinemia media

MBG: glucemia media

$$M = (\text{gl}0' - \text{gl}120') \times 180 \times 0,19 \times \text{peso}/120$$

j) Índice de Matsuda (Matsuda)

Representa la estimación conjunta de la sensibilidad hepática y periférica a la insulina, y su estimación de la sensibilidad se correlaciona con la del clamp euglucémico en sujetos con distintos grados de alteración de la tolerancia a la glucosa (normotolerantes, IGT, DMNID). El grado de correlación disminuye con el deterioro de la tolerancia a la glucosa, lo que se ha atribuido a la disminución de la secreción de insulina (Matsuda 1999).

$$\text{Matsuda} = \frac{10000}{\sqrt{(\text{gl}0' \times \text{ins}0') \times (\text{glmediaTTOG} \times \text{insmediaTTOG)}}$$

k) Índice de Belfiore obtenido a partir del TTOG (ISI-SOG)

Este índice se basa también en las determinaciones de glucemia e insulinemia durante la realización de un TTOG, y su resultado correlaciona con la sensibilidad valorada por el clamp euglucémico:

$$\text{ISI} - \text{SOG} = \frac{2}{[(\text{ABCins} \times \text{ABCgl}) + 1]}$$

Los valores de glucemia e insulinemia utilizados dependerán de las extracciones realizadas en el TTOG, obteniéndose una buena correlación entre los índices calculados mediante el ABC de los puntos 0', 60' y 120' y la de los puntos 0' y 120'. Los autores aconsejan expresar las ABC de insulinemia y glucemia del

sujeto en estudio dividido por la media de los valores normales, de los cuales cada laboratorio deberá tener sus valores de referencia. El resultado de esta fórmula dará valores entre 0 (sensibilidad muy reducida a la insulina) y 2 (sensibilidad extremadamente elevada) (Belfiore 1998).

l) Cociente entre las áreas de glucemia:insulinemia (GI-SOG)

En sujetos normotolerantes, la medida de la glucemia y la insulinemia durante el TTOG corregidos por el sexo y el IMC permite realizar estimaciones de la IR que correlacionan con la obtenida por MinMod (Drivsholm 1999).

m) Índice de Stumvoll

$$\text{MCR} = 18.8 - 0.271 \times \text{IMC} - 0.0052 \times \text{Ins}120' - 0.27 \times \text{gl}90'$$

$$\text{ISI} = 0.226 - 0.0032 \times \text{IMC} - 0.0000645 \times \text{ins}120' - 0.00375 \times \text{gl}90'$$

Este índice obtenido a partir del resultado del TTOG se correlaciona también con la sensibilidad medida por el clamp hiperglucémico en sujetos normotolerantes y con IGT (Stumvoll 2000a). En el presente estudio, no se ha utilizado esta estimación en la búsqueda del mejor índice de estimación de la sensibilidad debido a que la determinación de la glucemia a los 90 minutos del TTOG no forma parte del protocolo de estudio.

Una vez calculados los valores de sensibilidad y secreción con los distintos índices se han realizado todas las combinaciones posibles entre las estimaciones de sensibilidad y secreción, separando los índices procedentes de medidas basales de los obtenidos mediante el TTOG. En consecuencia, se han analizado 6 combinaciones de estimaciones en situación basal y 15 derivadas de medidas del TTOG. Para el análisis de dichas combinaciones se ha utilizado un método de regresión no lineal valorándose si las dos variables se ajustan a la relación hiperbólica mediante un modelo definido

como “secreción igual al cociente entre una constante y la sensibilidad, siendo k el producto de la sensibilidad por la secreción del grupo estudiado.

Tabla 20: Descripción de los índices de secreción de insulina a partir de mediciones basales o tras TTOG con los métodos que se han utilizado para su validación y las poblaciones en las que se han estudiado.

Índices de secreción de insulina	Referencia	Cálculo	Validación	Poblaciones estudiadas	Estimaciones
<i>Índices Basales</i>					
<i>Sec-HOMA</i>	Matthews 1985 Hermans 1999b	$20 \times \frac{\text{ins}0'}{(\text{gl}0'-3.5)}^{(*)}$	TTIVG Clamp hiperglucémico	NGT IGT DMNID	NGT: 270% (135-400) DMNID: 147% (65-227)
<i>Índices obtenidos del TTOG</i>					
<i>IRG-30</i>	Cederholm y Wibell 1990 Philips 1994	$\frac{\text{Ins}30'-\text{Ins}0'}{\text{gl}30'-\text{gl}0'}$	TTIVG	NGT sin OB NGT con OB IGT sin OB IGT con OB DMNID	NGT sin OB 24,3±13,6 mU/mmol IGT sin OB 12,2±5,7 mU/mmol DMNID sin OB(l) 3,9±2,0 mU/mmol DMNID sin OB(m) 2,0±1,3 mU/mmol NGT con OB 34,5±16,5 mU/mmol IGT con OB 20,8±14,9 mU/mmol
<i>IRG-SOG</i>	Drivsholm 1999	$\frac{\text{ABCins} - \text{ins}0' \times 2}{\text{ABCgl} - \text{gl}0' \times 2}$	TTIVG	NGT	
<i>Í. Stumvoll</i>	Stumvoll 2000a	1ª fase : $1283 + 1.829 \times \text{ins}30' - 138.7 \times \text{gl}30' + 3.772 \times \text{ins}0'$ 2ª fase : $287 + 0.4164 \times \text{ins}30' - 26.07 \times \text{gl}30' + 0.9226 \times \text{ins}0'$	Clamp hiperglucémico	NGT	

*Expresado como porcentaje del grupo con IMC < 25 kg/m² y edad < 35 años.

gl: glucemia ins: insulinemia

OB: obesidad (l): leve (m): moderada

Tabla 21: Descripción de los índices de resistencia a la insulina a partir de mediciones basales o tras TTOG con los métodos que se han utilizado para su validación y las poblaciones en las que se han estudiado.

Índices de resistencia a la insulina	Referencia	Fórmula del cálculo	Validación	Poblaciones estudiadas	Estimaciones
<i>Índices basales</i>					
<i>FISI</i>	Hermans 1999b	$FPI^{-1} = \frac{1}{ins0'}$	MinMod	NGT IGT DMNID	
<i>Sens-HOMA</i>	Matthews 1985 Hermans 1999b Bonora 2000	$HOMA = \frac{ins\ 0'}{22.5e^{-Lngl0'}}$ $Sens - HOMA = \frac{1}{HOMA}$	Clamp euglucémico Clamp hiperglucémico MinMod	NGT IGT DMNID	NGT: 1,23 (0,8-1,6) DMNID: 3,7 (1,2-8,4)
<i>Sens-FIRI</i>	Duncan 1995 Matthews 1985	$FIRI = gl0' \times \frac{ins0'}{25}$ Sens - FIRI = $\frac{1}{FIRI}$	MinMod → HOMA →	NGT DMNID	
<i>GI-B</i>	Legro 1998	$\frac{gl\ basal}{ins\ basal}$	MinMod	Mujeres obesas afectas de ovarios poliquísticos	4,4 ± 1,9 mg/10 ⁻⁴ U < 4,5 mg/10 ⁻⁴ U
<i>Raynaud</i>	Raynaud 1999	$\frac{40}{ins\ 0'}$	MinMod	NGT IGTcon OB	
<i>ISI-B</i>	Belfiore 1999 Matsuda y DeFronzo 1999	$ISI - B = \frac{2}{[(Ins0' \times gl0') + 1]} (*)$	Clamp euglucémico	NGT Sobrepeso NGT Sobrepeso IGT DMNID Familiares DMNID	1 (0-2)
<i>QUICKI</i>	Katz 2000	$\frac{1}{[\log(ins0') + \log(gl0')]}$	Clamp euglucémico	No OB OB DMNID	No OB: 0,382 ± 0,007 OB: 0,331 ± 0,010 DMNID: 0,304 ± 0,007

<i>Índices obtenidos del TTOG</i>					
<i>Cederholm</i>	Cederholm y Wibell 1990	$SI = \frac{MCR}{\log MSI} = \frac{M}{MBG / \log MSI}$	MinMod Clamp euglucémico	NGT sin OB NGT con OB IGT sin OB IGT con OB DMNID	NGT noOB 79±14 IGT noOB 35±8,4 DMNID noOB(d) 28±3,2 DMNID noOB(m) 22±4,7 NGT OB 63±18 IGT OB 30±4,8 mg·l/l/mmol·mU·min
<i>Matsuda</i>	Matsuda y DeFronzo 1999	$\frac{10000}{\sqrt{(gl0 \times ins0'1)(glTTOG \times insTTOG)}}$	Clamp euglucémico	NGT IGT DMNID	
<i>ISI-SOG</i>	Belfiore 1999 Matsuda y DeFronzo 1999	$ISI - SOG = \frac{2}{[(ABCins \times ABCgl) + 1]}^{(*)}$	Clamp euglucémico	NGT Sobrepeso sin IGT Sobrepeso con IGT DMNID Familiares DMNID	1 (0-2)
<i>GI-SOG</i>	Drivsholm 1999	$\frac{ABC(0'-60'-120')gl}{ABC(0'-60'-120')ins}$ Corrección por sexo/IMC	MinMod	NGT	
<i>Í Stumvoll-S</i>	Stumvoll 2000a	MCR=18,8-0,271IMC-0,0052Ins120'-0,27gl90' ISI=0,226-0,0032IMC-0,0000645ins120'-0,00375glu90'	Clamp euglucémico	NGT	

*Expresado como cociente de los valores de glucemia e insulinemia y la media de los valores normales.

gl: glucemia ins: insulinemia

OB: obesidad.

2.3. DETERMINACIÓN DE AUTOANTICUERPOS

2.3.1. Determinación de ICA

La técnica utilizada en nuestro laboratorio para la determinación de ICA ha sido validada durante la realización del presente estudio mediante la participación en programas internacionales para estandarización de la determinación de ICA (IDW ICA Proficiency Program) (tabla 22).

2.3.1.1. Procesamiento y conservación del tejido pancreático

Se utiliza páncreas humano procedente de donante cadáver de órganos de grupo sanguíneo 0.

2.3.1.2. Inmunofluorescencia indirecta con incubación prolongada

Se realiza mediante la técnica descrita por Bottazzo (Bottazzo 1974) modificada posteriormente por Pilcher (Pilcher 1990), aumentando el tiempo de incubación, con lo que se consigue aumentar la sensibilidad sin disminuir la especificidad (Mauricio 1992). Se siguieron los pasos siguientes:

- Diluciones del suero en PBS-aprotinina. Se partió de diluciones 1:4 (límite inferior de sensibilidad para nuestro tejido) que equivale a 5 U JDF y 1:8, y cuando éstas eran positivas, se realizaron diluciones sucesivas hasta conseguir agotar el título. Se utilizaron además en cada experimento un control negativo conocido, y un suero estándar positivo de 20 JDF.
- Incubación durante 18 horas a 4-8°C del suero con el tejido pancreático.
- Incorporación de 25 µl del segundo anticuerpo (Goat antihuman IgG (Fab') 2 1:64 Kallestad, Austin, USA) marcado con isotiocianato de

fluoresceína.e incubación durante 20 min en cámara húmeda y oscura.

- Lectura al microscopio de epifluorescencia a 100x y 200x aumentos.

Tabla 22: Resultados obtenidos en la participación del 2º al 12º "International Workshop on Standardization of ICA -IDW ICA Proficiency Program-" de la determinación de ICA en el laboratorio de investigación del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Sant Pau.

IDW-ICA	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	12º
<i>Sensibilidad (%)</i>	100	87	100	75	63	50	100	67	80	86
<i>Especificidad (%)</i>	100	100	100	100	88	100	100	100	100	100
<i>Validez (%)</i>	100	94	100	88	75	75	100	78	89	91
<i>Consistencia (%)</i>	100	87	100	100	75	100	100	100	100	100

2.3.2. Determinación combinada de antiGAD y antiIA2

Anteriormente en nuestro laboratorio se realizaba la determinación individual de antiGAD y antiIA2, pero su determinación combinada simultánea comporta un ahorro de tiempo, muestra y material, manteniendo una elevada sensibilidad y especificidad respecto al ensayo por separado, por lo que se ha sugerido su utilización en estudios de cribaje poblacional, habiéndose utilizado este método desde 1998 (Piquer 1998).

2.3.2.1. Transcripción y traducción "in vitro" del ADN recombinante de GAD65 e IA2

Este proceso se realizó por separado para cada proteína. Toda la secuencia codificante del cDNA del antígeno del GAD65 (Karlsen 1991) y de la porción intracelular del antígeno del IA2 (Payton 1995) se transcribió a RNA y posteriormente se tradujo a proteína en presencia de ³⁵S-metionina (4 µL, 1000Ci/mmol, ICN Pharmaceuticals, INC, USA) mediante el kit SP6-coupled reticulocyte lysate system (Promega Corp, Boehringer Ingelheim, Barcelona) siguiendo el protocolo indicado en dicho kit. El ADNc de los antígenos del GAD65 y del IA2 fueron cedidos por el Dr. Bonifacio (Istituto Scientifico San Raffaele, Milan).

La proteína marcada se separó del resto por la técnica de gel de filtración en columnas (Sephadex NAPTM-5 columns, Pharmacia Biotech, Barcelona).

2.3.2.2. Técnica de inmunoprecipitación

Se siguió la técnica previamente descrita por el grupo de Bonifacio (Bonifacio 1995, Bingley 1997).

- Incubación de 2 μ L de suero por duplicado con 15000 cpm de cada uno de los antígenos marcados en placas durante toda una noche a 4°C.
- Precipitación e incubación con 1 mg de proteína A sepharosa (Pharmacia Biotech, Barcelona) durante una hora a 4°C en agitación.
- Separación de la proteína A sepharosa unida a los complejos inmunes de la libre mediante 5 lavados con TBST, y transferencia del precipitado resultante a placas de contaje.
- Incorporación de 150 μ L en cada pozo de líquido de centelleo (MicroscintTM 40, Packard, IZASA, Barcelona).
- Determinación de las cpm en un contador (Packard) siendo el tiempo de contaje de 5 minutos. Se consideraron positivos los valores superiores al percentil 95 de la población control (antiGAD positivo > 4,2 U, antiIA2 positivo > 3,1 U).
- Las muestras positivas para el ensayo combinado eran procesadas posteriormente para el estudio individual de cada anticuerpo.

2.4. ANÁLISIS GENÉTICOS

Para el estudio de posibles marcadores genéticos asociados a la DMG se partió de una muestra de ADN obtenida a partir de 10 mL de sangre total.

2.4.1. Extracción de ADN

Se extrajeron 10 mL de sangre recogida en tubos EDTA a las pacientes que previamente dieron su consentimiento informado para la realización de estudios genéticos. Se realizó la extracción de ADN según un protocolo previamente descrito (Sambrook 1989).

- Centrifugación de los 10 mL de sangre a 3500 rpm para separar el plasma.
- Colocación de solución de lisis de eritrocitos hasta 50 mL, manteniéndose en hielo durante 10 minutos y después centrifugación a 3000 rpm durante 15 min. Retirada del sobrenadante y repetición de este último punto 3 veces.
- Incorporación de 3 mL de solución de lisis de leucocitos, 200 µL de duodecil sódico al 10% y 500 µL de proteinasa K (10 mg/mL Boehringer Mannheim, Alemania) e incubación toda una noche con agitación orbital a 37°C.
- Recogida del sobrenadante e incorporación de 2 volúmenes de etanol absoluto, agitación por inversión hasta la aparición del filamento de ADN.
- Centrifugación de nuevo 5 min a 5000 rpm, y posterior decantamiento y colocación de 2 mL de etanol al 70%. Nuevo centrifugado en las mismas condiciones. Secado de los tubos, e incorporación de 200-500 mL de agua estéril y resuspensión.

2.4.2. Estudio de la mutación en la base 3243 del ADN mitocondrial

La mutación en la base 3243 provoca un cambio de adenina a guanina, y ello da lugar a una diana de restricción para el enzima Apa I (GGGCC C). La técnica utilizada para el análisis de dicha mutación consistió en la amplificación por PCR de un fragmento de 294 pb, tras la digestión con el enzima de restricción Apa I (Kadowaki 1994). Si la mutación existe, conlleva la aparición de 2 fragmentos de 179 y 115 pb respectivamente:

- Amplificación de la porción de 294 pb (el fragmento de ADN mitocondrial 3130 - 3423) mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en un termociclador PTC-100 (MJ Research Inc, USA):

- Se utilizaron cebadores específicos ya descritos en la literatura (Goto 1990), realizándose la amplificación según las condiciones descritas. Se comprobó que la amplificación hubiera sido correcta procesando 10 µL del producto de PCR en un gel de agarosa al 1%.

Cebadores: 3130 - 3149 -5'AGGACAAGAGAAATAAGGCC3'-

3423 - 3404 -5'CACGTTGGGGCCTTTGCGTA3'-

- Digestión de 7 µL del producto de PCR con 0,5 unidades de la enzima Apa I (10 unidades por cada µg de ADN) (Amersham-Pharmacia, Suecia), durante toda una noche a 30°C.
- Análisis del resultado en un gel de agarosa al 1%. En caso de existir la mutación deberían aparecer 3 bandas (115, 179, 294 pb) al ser el individuo heterocigoto, y una sola banda para los individuos homocigotos para el gen no mutado (294 pb).

- Para confirmar los resultados y detectar posibles falsos negativos, se estudiaron los productos de la PCR mediante un estudio no radiactivo (single-strand-conformation-polymorphism (SSCP) analisis) (Velasco 1997).

2.5. ESTUDIO LIPÍDICO

Las muestras de sangre se obtuvieron tras un ayuno nocturno mínimo de 12 horas. Inicialmente, la sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 min y después se separó el suero por centrifugación.

El análisis de CT, TG y HDLc se realizó inmediatamente en suero total y para el estudio de las lipoproteínas, se añadió una solución conservante hasta alcanzar una concentración final (mmol/L) de 1,0 de Na₂-EDTA, 0,15 de sulfato de gentamicina, 1,2 de cloranfenicol y 10 de azida sódica (pH 7,2). Posteriormente se realizaron los estudios siguientes:

- CT y TG: método enzimático comercial (Roche Diagnostics Basal, Suiza) en un analizador Hitachi 911.
- HDLc: método comercial directo sin precipitación, utilizando sulfato de ciclodextrina, MgCl₂ y colesterol oxidasa y esterasa pretratadas con polietilenglicol que miden específicamente el HDLc en presencia del resto de lipoproteínas (Roche Diagnostics) (Sugiuchi 1995).
- LDLc: se midió por ultracentrifugación en suero congelado almacenado a -80°C en un período no superior a 96 horas.
- VLDLc: se midió por ultracentrifugación en suero congelado almacenado a -80°C en un período no superior a 96 horas.
- Lp (a): se midió por inmunoanálisis competitivo con detección colorimétrica (Organon Teknika, Microwell System, Reader 210).

2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa SPSS 10.0 para Windows. El umbral de significación se ha establecido para $p < 0,05$ con la posterior corrección de Bonferroni independiente para las comparaciones múltiples.

El análisis de variables cualitativas para comparar diferencias entre grupos se ha realizado mediante el test de χ^2 , o con la prueba exacta de Fisher cuando la frecuencia esperada era inferior a 5. Las variables cuantitativas se han expresado mediante la media y la desviación estándar en aquellas con distribución normal, y como la mediana y el rango, en las que no cumplían esta condición. En el estudio de estas variables se ha aplicado el test de la t de Student y en los grupos de tamaño reducido o con una distribución no normal el test de la U de Mann-Whitney.

La evolución a ATG o DM se ha representado mediante el análisis de la supervivencia (Log Rank, Breslow, Tarone-Ware). En este análisis han participado todas aquellas mujeres que habían acudido a alguno de los controles posparto aunque no fuera el de los 5 años.

Para valorar la presencia de factores predictores del desarrollo de ATG/DM se ha realizado inicialmente un estudio univariable mediante la regresión de Cox para las variables cuantitativas y cualitativas, expresándose el resultado como la significación (p), el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las variables estudiadas fueron: antecedentes familiares de DM, antecedentes previos de ATG, gestaciones y AOD, IMC pregestacional, edad en la gestación índice, EG al diagnóstico de la DMG y edad de entrada en clínica, glucemias 0', 60', 120', 180', ABC y número de puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG, HbA1c al diagnóstico de la DMG

(expresada como desviaciones estándar alrededor de la media debido a que se determinó por dos métodos distintos de cromatografía líquida de alta presión dependiendo del período de estudio), presencia de marcadores de autoinmunidad intragestación (ICA, antiGAD y antiIA2), prematuridad (edad de gestación al parto superior a 22 semanas cumplidas e inferior a 38), macrosomía (peso del recién nacido igual o superior a 4000 g), gestaciones y DMG posteriores a la gestación índice, edad (como variable dependiente del tiempo de evolución), IMC y cambio del IMC al seguimiento. Para valorar si la distribución de riesgo era homogénea, se ha estudiado el riesgo transformando las variables cuantitativas en cualitativas mediante el cálculo de sus quintiles, excepto con la variable número de puntos alterados en el TTOG diagnóstico en la que se han calculado tertiles. Posteriormente, en los casos en que el riesgo de DM no variaba homogéneamente entre quintiles, se han agrupado los pacientes en dos subgrupos siguiendo la agrupación natural detectada "de visu". Un ejemplo de ello podemos verlo en la figura 1, donde se muestra la distribución por quintiles de la variable IMC pregestacional y, en la figura 2, que representa la agrupación de los cuatro quintiles inferiores para su comparación con el quintil superior.

Figura 1: Representación de la supervivencia acumulada libre de DM según los quintiles del IMC pregestacional.

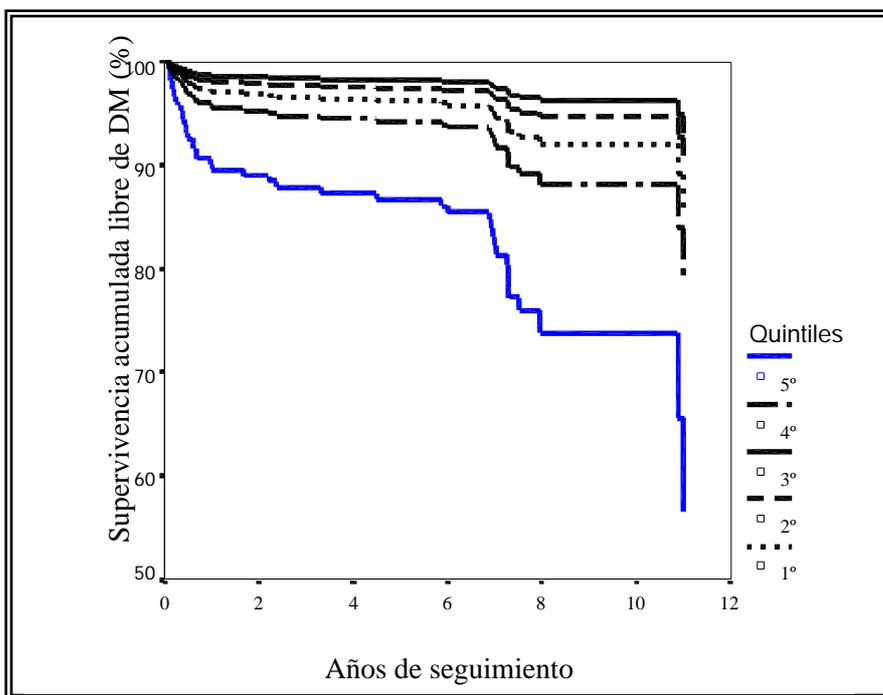
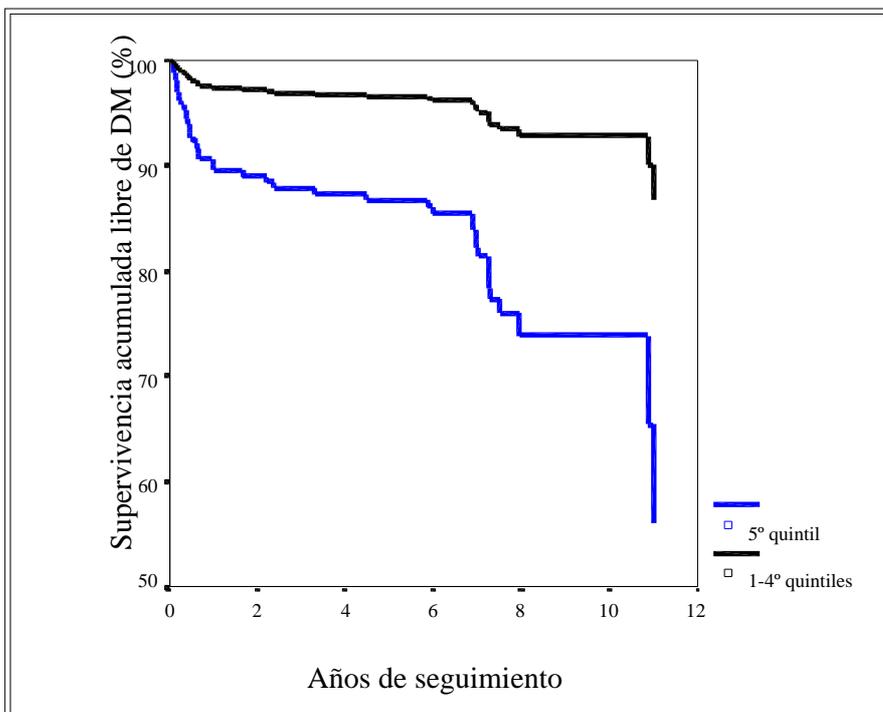


Figura 2: Representación de la supervivencia acumulada libre de DM comparando los primeros 4 quintiles del IMC pregestacional y el último quintil.



En segundo lugar, se ha realizado un análisis multivariable en el cual se han incluido todas las variables fueran o no predictoras en el estudio univariable. La regresión múltiple se ha analizado utilizando las variables cuantitativas transformadas en cualitativas según su distribución en tertiles/quintiles. Se han calculado 5 regresiones en cada uno de los estudios con extracción progresiva de las variables con mayor número de valores perdidos, utilizando para el estudio final el análisis con mayor potencia y estabilidad.

Se ha realizado la corrección de Bonferroni en todos ellos, considerándose en el análisis univariante (32 variables), una $p < 0,0016$, y en el multivariante (5 análisis) $<0,01$ como equivalentes a la $p < 0,05$.

Para conocer la importancia clínica de los factores predictores se han calculado su *fracción atribuible en los expuestos* [$AF_e = (RR-1)/R$], que representa el riesgo de DM o ATG que corresponde a la variable predictora en el grupo que presenta dicho factor y su *fracción atribuible en la población*, es decir, el riesgo de DM o ATG que se atribuye a la variable predictora en todo el grupo, este cálculo se ha realizado para cada una de las variables independientes [$AF_p = AF_e \times$ proporción de exposición entre los sujetos] y para el conjunto de dichos marcadores [$AF_p = (R-R_0)/R$].

En el estudio de los FRCV han participado sólo aquellas mujeres con seguimiento superior a 5 años y el estudio comparativo con el grupo control se ha realizado mediante una regresión logística, siendo el valor de la p tras la corrección de Bonferroni de 0,0016. En este estudio, además de los antecedentes y los datos de la exploración y analíticos, se han calculado e incluido los parámetros siguientes: sobrepeso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), HTA sistólica ($TA \geq 140 \text{ mmHg}$), HTA diastólica (TA

90 mmHg), HTA (antecedente de HTA y/o HTA sistólica y/o HTA diastólica), hipoHDLc (HDLc $< 1,1$ mmol/L), hiperLDLc (LDLc $> 4,1$ mmol/L), hiperTg (Tg $> 2,3$ mmol/L), DLP (antecedente de DLP y/o hipoHDLc y/o hiperLDLc y/o hiperTg), DLP diabética (hiperTg + hipoHDLc) y síndrome metabólico (HTA+DLP+ATG).

En la búsqueda de los métodos de elección para el estudio de la secreción y resistencia a la insulina se ha utilizado un método de regresión no lineal, con límite de significación de $p < 0,0024$ que corresponde a una $p < 0,05$ tras la corrección de Bonferroni. En la comparación entre el grupo de mujeres con antecedentes de DMG y controles de la secreción y la sensibilidad a la insulina el límite de significación de la p se ha situado en 0,05.