



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Programa de Doctorat en Medicina – Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2019



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

**Utilitat de la glucèmia basal i l'hemoglobina glicosilada del
primer trimestre com a predictors de resultats obstètrics
adversos en una població d'origen multiètnic**

Tesi presentada per:

Laura Mañé Serra

Per optar al grau de Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Aquesta tesi s'ha realitzat sota la direcció de la Dra Juana Antonia Flores Le Roux, el Dr.

David Benaiges Boix i el Dr. Antonio Payà Panadés i sota la tutela del

Dr. Juan Pedro-Botet Montoya.

Tesi inscrita al programa de Doctorat en Medicina de la Facultat de Medicina de la Universitat
Autònoma de Barcelona

La Dra. JUANA ANTONIA FLORES LE ROUX, professora associada del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, el Dr. DAVID BENAIGES BOIX professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, el Dr. ANTONIO PAYA PANADÉS, professor associat del Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i el Dr. JUAN PEDRO-BOTET MONTOYA, catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFIQUEN:

Que la Tesi Doctoral titulada “*Utilitat de la glucèmia basal i l’hemoglobina glicosilada del primer trimestre com a predictors de resultats obstètrics adversos en una població d’origen multiètnic*”, presentada per LAURA MAÑÉ SERRA, per accedir al títol de Doctor en Medicina, s’ha realitzat sota la seva direcció, considerant que reuneix els requisits formals i científics adequats per a la seva preceptiva lectura i defenses públiques.

I per tal que consti, als efectes oportuns, signen la present certificació a Barcelona, el dia 01 de Juliol de 2019.

Laura Mañé Serra (doctoranda)

Dra. Juana
Antonia Flores Le
Roux (directora)

Dr. David
Benaiges Boix
(director)

Dr. Antonio Payà
Panadés
(director)

Dr. Juan Pedro-
Botet Montoya
(tutor)

A la meva família i amics, pel seu suport incondicional i per fer fàcils els moments difícils.

Altrament no hauria estat possible arribar fins aquí.

Gràcies.

Agraïments

Voldria començar donant les gràcies als meus tres directors, ja que sense ells mai no hauria estat possible aquest projecte.

A la Juana, per apostar per mi des de l'inici i haver-me introduït en l'univers de la gestació compartint tots els seus coneixements. Gràcies per la teva generositat, paciència i per fer-me particip de les teves idees. Altrament aquest projecte no existiria. Gràcies també per la teva disponibilitat i per haver confiat en mi cada vegada que n'has tingut ocasió.

Al David, per la seva paciència i per acompanyar-me de prop durant la residència i aquests quatre anys posteriors. La teva orientació a l'hora d'encarar l'estadística, defensar i fer lluir els resultats i crear un fil conductor que donés sentit als articles han estat essencials. Sense la teva ajuda, a l'hora d'estructurar mentalment les idees, m'hauria trobat de ben segur molt perduda. Gràcies per ajudar-me a créixer i fer el pas de resident a adjunta.

Al Toni Payà, per la seva proximitat, disposició i tarannà. Gràcies pels teus aclariments, per guiar-me en l'inicialment desconegut món de l'obstetrícia i per les teves paraules de suport i ànims. Ha estat un veritable goig que acceptessis embarcar-te en aquest projecte.

Al meu tutor, el Dr. Juan Pedro-Botet, que ha fet brillar aquest manuscrit amb les seves aportacions. Gràcies pels teus consells, la teva disponibilitat i la increïble eficiència i dedicació desinteressada cada vegada que calia revisar un text. He adquirit eines que estic convençuda que em seran molt útils en futurs projectes.

A tots, gràcies per haver fet aquest camí més planer amb la vostra dedicació i entrega. No puc fer més que agrair la sort d'haver tingut uns directors i tutor com vosaltres.

Gràcies també a tots els membres del servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital del Mar per ajudar-me a evolucionar durant la residència, donar-me confiança i fer-me sentir capaç d'afrontar aquest repte. Recordaré sempre aquests anys amb gran estima. També gràcies als residents, que s'han convertit en una segona família, per compartir les tardes de despatx fent-me sentir acompanyada i convertint les hores de treball en un autèntic plaer. Un agraïment especial a l'Eli, amb la que hem compartit els bons i mals moments durant els anys de doctorat i la residència. Gràcies per la teva paciència i per orientar-me aquests últims mesos.

M'agradaria també fer un agraïment als meus companys de l'Hospital de Vic, per haver-me acollit, per les facilitats que m'han posat i pels seus consells i experiència a l'hora d'encarar

les dificultats que han anat sorgint durant aquest camí. Gràcies per ajudar-me a créixer com a endocrinòloga.

Per últim, voldria acabar donant les gràcies a la meva família i amics per fer-me costat en tota aquesta etapa i acompanyar-me en aquest llarg camí. Gràcies per les vostres paraules d'ànims, per injectar-me forces quan calia fer-ho i per amenitzar els moments d'oci tant i tant necessaris.

Abreviacions

ADA: American Diabetes Association

ADOPT: A Diabetes Outcome Progression Trial

DM2: diabetis mellitus tipus 2

DME: diabetis mellitus establerta

DMG: diabetis mellitus gestacional

GEG: gran per edat gestacional

HAPO: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HbA1c: hemoglobina glicosilada

IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory

IMC: índex de massa corporal

NDDG: National Diabetes Data Group

NGSP: Programa Nacional de Normalització de Gliceroglobina

PEG: petit per edat gestacional

TTOG: test de tolerància oral a la glucosa

VCM: volum corpuscular mitjà

Índex

1. RESUM.....	1
2. INTRODUCCIÓ.....	9
2.1. Impacte de l'hiperglucèmia durant l'embaràs.....	11
2.1.1. La diabetis mellitus gestacional.....	11
2.1.2. La diabetis mellitus tipus 2 no diagnosticada en dones en edat fèrtil.....	12
2.1.3. Impacte de l'hiperglucèmia durant l'embaràs i importància del cribratge precoç.....	13
2.2. Paper de l'HbA1c durant la gestació.....	14
2.2.1. Valors normals d'HbA1c durant l'embaràs.....	15
2.2.2. Factors que afecten l'aplicabilitat de l'HbA1c com a prova de cribratge al primer trimestre de gestació.....	17
2.2.3. Ús de l'HbA1c del primer trimestre com a predictor de resultats obstètrics adversos.....	19
2.2.4. Diferències ètniques en els nivells d'HbA1c.....	21
2.3. Diferències ètniques en l'impacte de l'hiperglucèmia en el resultats obstètrics.....	22
2.4. Paper de la glucèmia basal del primer trimestre de gestació.....	23
3. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE	25
4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS DEL PROJECTE	29
5. PUBLICACIONS	33
5.1. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Chillarón JJ, Prados M, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Payà A. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain. <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2019 Apr;35(4):332-336. doi: 0.1080/09513590.2018.1521387.....	35
5.2. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Rodríguez M, Marcelo I, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Llauradó G, Gortazar L, Carreras R, Payà A. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2017 Feb 1;102(2):390-397. doi: 10.1210/jc.2016-2581.....	37
5.3. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Pedro-Botet J, Gortazar L, Chillarón JJ, Llauradó G, Payà A, Benaiges D. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of	

adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin?. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Mar;234:79-84.

doi:10.1016/j.ejogrb.2018.12.036.....39

5.4. Mañé L, Flores-Le Roux JA, Gómez N, Chillarón JJ, Llauradó G, Gortazar L, Payà A, Pedro-Botet J, Benaiges D. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups. Diabetes Res Clin Pract. 2019

Apr;150:202-210.

doi:10.1016/j.diabres.2019.03.017.....41

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	43
7. DISCUSSIÓ	51
8. LIMITACIONS.....	63
9. CONCLUSIONS	67
10. LÍNEES DE FUTUR.....	71
11. BIBLIOGRAFIA	75

1. RESUM

L'actual epidèmia d'obesitat i les xifres creixents de població immigrant han donat lloc a una major prevalença de diabetis mellitus tipus 2 (DM2) en dones en edat fèrtil, amb un augment del nombre de dones embarassades amb DM2 no coneguda. Diversos estudis han constatat el paper de l'hiperglucèmia durant l'embaràs com a factor de risc independent per a l'aparició de resultats obstètrics adversos, fins i tot amb nivells en rang no diagnòstic de diabetis, pel que és essencial que el cribratge de les gestants amb elevat risc es faci el més aviat possible.

Aquest projecte pretén, principalment, avaluar la potencial utilitat de l'hemoglobina glicosilada (HbA1c) i la glucèmia plasmàtica de l'anàlisi del primer trimestre per identificar precoçment dones sense diabetis amb major risc de resultats obstètrics adversos així com establir uns punts de tall específics clínicament útils per a cada col·lectiu ètnic. A partir d'una cohort prospectiva a l'Hospital del Mar entre gener de 2010 i octubre de 2016 s'han elaborat un total de quatre publicacions científiques en forma d'articles originals.

Primerament es van analitzar les característiques basals diferencials i l'impacte clínic en termes de resultats materno-fetals que presentaven les dones amb DM2 no coneguda (o diabetis mellitus establerta (DME) que es diagnosticaven durant la gestació en comparació amb aquelles que es diagnosticaven de diabetis gestacional (DMG). Es va objectivar que les primeres presentaven un perfil metabòlic més advers abans de l'embaràs, un pitjor control metabòlic intragestacional i unes majors taxes de resultats obstètrics adversos com ara de part prematur, cesària urgent, preeclàmpsia i nadons grans per edat gestacional (GEG).

L'ús de l'HbA1c com a eina diagnòstica de diabetis en la gestació s'inclou en les guies de pràctica clínica des de fa uns anys. Aquest ús s'ha limitat a establir el diagnòstic de DM2 no coneguda prèvia a la gestació utilitzant els nivells recomanats per detectar diabetis en població general no gestant. Cal dir, però, que la relació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre per sota el rang considerat diagnòstic de diabetis i el risc de complicacions obstètriques no s'ha estudiat a fons. Un estudi publicat l'any 2014 va suggerir que un punt de tall d'HbA1c $\geq 5,9\%$ permetia identificar a un subgrup de gestants amb un risc incrementat de resultats materno-fetals adversos. En el segon estudi d'aquest projecte, es va analitzar si aquest punt de tall podia ser un marcador de risc obstètric en la nostra població multiètnica de referència: es va comprovar que s'associava amb un risc tres vegades major de macrosomia i preeclàmpsia. Les altres variables predictores de macrosomia van ser: l'antecedent de macrosomia prèvia, l'índex de massa corporal (IMC) abans de l'embaràs i l'augment de pes durant la gestació. L'aparició de

preeclàmpsia es va relacionar amb: l'IMC abans de l'embaràs, l'augment de pes durant la gestació i l'ètnia llatinoamericana.

De la mateixa manera, la glucèmia plasmàtica és un paràmetre amb un cost baix que s'utilitza, conjuntament amb l'HbA1c, per detectar DM2 no coneguda en la primera visita prenatal. El propòsit del tercer article d'aquest projecte va ser, precisament, comparar l'associació entre els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú i els nivells d'HbA1c mesurats en el primer trimestre i els resultats materno-fetals i determinar, basant-se en aquestes comparacions, si la glucèmia plasmàtica en dejú podia ser un millor predictor de complicacions obstètriques que l'HbA1c. Tanmateix, no es va trobar cap associació clínicament rellevant entre els nivells de glucèmia plasmàtica i els resultats obstètrics. Les dones amb una HbA1c $\geq 5,8\%$ van mostrar un augment del risc de macrosomia, un llindar d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar independentment a un risc tres vegades major de preeclàmpsia i una HbA1c $\geq 6,0\%$ també es va associar a un increment de quatre vegades el risc de GEG.

Finalment, en la darrera publicació, es va avaluar l'associació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i el desenvolupament de complicacions obstètriques en els diferents grups ètnics de la nostra cohort, ja que l'evidència prèvia havia posat de manifest diferències racials en els nivells d'HbA1c i en la relació entre hiperglucèmia i resultats materno-fetals. No es va trobar associació entre els nivells d'HbA1c i cap resultat obstètric en el grup de les gestants d'origen caucàsic. Per contra, les dones llatinoamericanes amb una HbA1c $\geq 5,8\%$ van mostrar un risc incrementat de macrosomia i un llindar d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar de forma significativa a un major risc de GEG. Entre les dones indopaquistaneses, una HbA1c $\geq 5,7\%$ es va associar a un augment del risc de macrosomia i també es va detectar una relació gradual contínua entre els nivells d'HbA1c i l'aparició de preeclàmpsia i GEG a partir de valors d'HbA1c de $5,4\%$.

En conjunt, podem concloure que el diagnòstic de DME (o DM2 no coneguda) durant la gestació incrementa dramàticament el risc de complicacions obstètriques en comparació amb el diagnòstic de DMG. La determinació d'HbA1c en el primer trimestre pot proporcionar una bona oportunitat per millorar el cribratge de les dones d'alt risc, ja que permet identificar de forma senzilla i precoç a un subgrup de gestants amb alt risc de presentar resultats obstètrics adversos. Per contra, els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre no representen un bon marcador de risc obstètric. S'ha de tenir en compte, però, que la utilitat dels nivells d'HbA1c del primer trimestre com a predictors de complicacions materno-fetals difereix segons l'ètnia essent

un bon marcador en dones llatinoamericanes i indopakistaneses, però no en aquelles d'origen caucàsic.

The ongoing epidemic of obesity and the rising immigration figures have led to more type 2 diabetes in women of childbearing age, with an increase in the number of pregnant women with undiagnosed type 2 diabetes. The role of hyperglycaemia during pregnancy, even in non-diabetic range, as an independent risk factor for adverse pregnancy outcomes has been clearly established. Thus, early detection of women at high pregnancy risk is a desirable goal.

This present research has assessed the potential utility of first trimester glycosylated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose (FPG) to identify women without diabetes mellitus at increased risk of adverse pregnancy outcomes and establish clinically useful specific cut off points for each ethnic group. We carried out the follow-up of a prospective cohort at Hospital del Mar between January 2010 and October 2016. A total of four scientific publications have been included as original articles.

Firstly, we examined the differences in maternal characteristics and the clinical impact in terms of pregnancy outcomes of women diagnosed of unknown type 2 diabetes or overt diabetes (ODM) in pregnancy compared with those diagnosed of gestational diabetes mellitus (GDM). ODM women had a more adverse metabolic profile prior to pregnancy, a poorer metabolic control during gestation and higher rates of adverse pregnancy outcomes such as premature birth, emergent Caesarean section, preeclampsia and large-for-gestational age (LGA) babies than those diagnosed with GDM.

In recent years, HbA1c has been included in clinical practice guidelines as a diagnostic tool for diabetes in pregnancy. However, its use has been limited to establishing the diagnosis of unknown type 2 diabetes using the standard criteria applied in non-pregnant population. On the other hand, the association between first trimester HbA1c levels in non-diabetic range and the risk of obstetric complications has not been studied thoroughly. A recent study published on 2014 suggested that a 5.9% HbA1c threshold could identify a subgroup of pregnant women with an increased risk of adverse materno-fetal outcomes. Thereby, in our second study, we aimed to evaluate whether this cut off point could play a role as an obstetric risk marker in our multi-ethnic reference population. An HbA1c \geq 5.9% was shown to be associated with a three-fold greater risk of macrosomia and preeclampsia. The other predictive variables of macrosomia were: previous macrosomia, pregestational body mass index (BMI) and pregnancy weight gain. The occurrence of preeclampsia was related to: pregestacional BMI, pregnancy weight gain and Latin American ethnicity.

Similarly, FPG is an inexpensive parameter which has been used along with HbA1c to detect unknown type 2 diabetes at the baseline prenatal visit. The objective of our third publication was to compare associations between maternal FPG and HbA1c levels measured at the first trimester and adverse pregnancy outcomes and determine, based on those comparisons, whether FPG could be a better predictor than HbA1c. However, no clinically-useful correlation between FPG levels and any adverse obstetric outcome was found. Conversely, an early HbA1c $\geq 5.8\%$ threshold was associated with an increased risk of macrosomia, an HbA1c $\geq 5.9\%$ cut-off point was independently associated with a three-fold increased risk of preeclampsia and HbA1c $\geq 6.0\%$ was also associated with a four-fold increased risk of LGA.

Finally, in the last publication of the present research, we examined the association of first-trimester HbA1c levels with the development of adverse pregnancy outcomes in the different ethnic groups of our cohort provided that racial differences have been described in HbA1c levels, obstetric results and in the interrelationship between hyperglycaemia and pregnancy outcomes. There was no association between HbA1c levels and any obstetric outcome in the Caucasian group. Latin American women with an HbA1c $\geq 5.8\%$ showed an increased risk of macrosomia and an HbA1c $\geq 5.9\%$ threshold was significantly associated with a higher risk of LGA. Among South-Central Asian women an HbA1c $\geq 5.7\%$ was associated with an increased risk of macrosomia and a continuous graded relationship between rising HbA1c levels and the occurrence of preeclampsia and LGA was also detected starting at HbA1c values of 5.4%.

Overall, our conclusions are that the diagnosis of ODM (or undiagnosed type 2 diabetes) during pregnancy dramatically increases the risk of obstetric complications compared to the diagnosis of GDM. HbA1c addition in the first trimester blood testing can provide a good opportunity to improve the screening of high-risk women by identifying a subgroup of pregnant women at high risk of adverse pregnancy outcomes. Conversely, first trimester FPG has not proved to be a suitable risk marker. However, it should be noted, that the utility of first trimester HbA1c levels as a predictor of poorer obstetric results differs according to ethnicity: it performs as an independent predictor in Latin-American and South-Central Asian women but not in those of Caucasian origin.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. Impacte de l'hiperglucèmia durant l'embaràs.

2.1.1. La diabetis mellitus gestacional.

Clàssicament, la diabetis mellitus gestacional (DMG) s'ha definit com qualsevol grau d'intolerància a la glucosa que es detecta per primera vegada durant la gestació (1). A Espanya, la DMG afecta entre el 3 i l'11% de totes les gestacions (2) i constitueix un factor de risc matern per al desenvolupament de preeclàmpsia, hipertensió arterial, parts per cesària i polihidramni. El nounat presenta un major risc de macrosomia, hipoglucèmia, hiperinsulinèmia, hipocalcèmia, hipomagnesèmia, policitèmia, distrès respiratori, així com de distòcia d'espatlles (3). A més, s'associa amb un augment del risc de DMG en següents embarassos i de desenvolupament de diabetis mellitus tipus 2 (DM2) posterior (4,5). Ara bé, la seva detecció permet tractar-la i disminuir totes aquestes complicacions (6). Habitualment la DMG es diagnostica durant el segon trimestre, entre les setmanes 24 i 28 de gestació. No obstant, el seu diagnòstic és un tema controvertit en no existir un consens respecte a l'abordatge (cribratge en un pas o dos passos), la prova diagnòstica a realitzar (test de tolerància oral a la glucosa (TTOG) amb 75 g o 100 g de glucosa), ni tampoc respecte als criteris diagnòstics emprats per interpretar el TTOG. Aquests s'havien establert tradicionalment en funció del risc matern de desenvolupar DM2 posteriorment a la gestació. Tanmateix, amb la publicació el 2008 de l'estudi *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes* (HAPO), un estudi epidemiològic internacional a gran escala amb 25.000 gestants, es va demostrar que hi havia una relació lineal entre les xifres de glucèmia materna i l'augment del risc de macrosomia i hiperinsulinisme fetal (7). A partir dels resultats d'aquest estudi, la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) va establir uns nous criteris diagnòstics per al diagnòstic de DMG mitjançant la realització d'un cribratge en un pas amb un TTOG de 75 g de glucosa. Ara bé, l'aplicació d'aquests criteris diagnòstics comporta un augment de la prevalença de DMG i els estudis que fins a la data han avaluat el benefici clínic i el cost-efectivitat d'aquest tipus d'abordatge mostren evidències dispars (8). En el nostre medi, s'ha considerat que no hi ha evidència suficient per a l'adopció d'aquests nous criteris.

L'estratègia de cribratge actualment acceptada a Espanya consisteix en una estratègia en dos passos amb un cribratge en condicions basals en el qual

s'administren 50 g de glucosa oral i, si els valors apareixen alterats (glucèmia 1h post administració de glucosa \geq 140 mg/dL), es procedeix a realitzar un TTOG de 3 hores amb 100 g (9). Per aquesta prova es requereix que la pacient es trobi en dejú i hagi seguit una dieta normal els tres dies precedents amb un mínim d'ingesta de carbohidrats de 150 g/dia. Es realitza una extracció sanguínia basal i a les 1h, 2h i 3h després de l'administració de glucosa. El diagnòstic de DMG es basa en els criteris del *National Diabetes Data Group* (NDDG) (9). Es consideren normals nivells de glucosa en plasma per sota de 105 mg/dL, 190 mg/dL, 165 mg/dL i 145 mg/dL per al dejuni i 1, 2 i 3 hores després de l'administració de glucosa, respectivament. Es diagnosticaran de DMG aquelles pacients que presentin 2 o més glucèmies per damunt dels llindars de diagnòstic. En cas d'un sol valor alterat, es recomana repetir la prova en un termini de 3 setmanes aproximadament.

A més de la controvèrsia lligada a l'estratègia diagnòstica convé ressaltar que, d'altra banda, la definició clàssica de DMG no permetia diferenciar els casos d'intolerància a la glucosa o diabetis preexistent però no diagnosticada abans de l'embaràs.

2.1.2. La diabetis mellitus tipus 2 no diagnosticada en dones en edat fèrtil.

Precisament l'actual epidèmia d'obesitat i les taxes creixents de població immigrant han donat lloc a una major prevalença de DM2 en dones en edat fèrtil, amb un augment del nombre de dones embarassades amb DM2 no coneguda (10-14).

En un gran estudi epidemiològic realitzat a Espanya, les dones en edat de 18 a 30 anys i de 31 a 45 anys presentaven una prevalença de diabetis al voltant del 0,27% i del 0,93%, respectivament, mentre que la prevalença de diabetis no diagnosticada ascendia al 0,31% i al 1,28% (10) (**Figura 1**). Igualment, un estudi realitzat als Estats Units en dones no gestants en edat reproductiva va estimar que la prevalença de diabetis no diagnosticada era del 0,5% utilitzant l'HbA1c com a eina de diagnòstic i la prevalença de prediabetis del 4% i de l'11,2%, utilitzant per al diagnòstic l'HbA1c o la glucèmia plasmàtica en dejú, respectivament (14).

Fins fa un temps, en el nostre entorn, les recomanacions incloïen realitzar el cribratge de DMG durant el primer trimestre a les gestants d'alt risc, però no es duia a terme un cribratge per descartar DM2 no coneguda prèvia a la gestació (15). En conseqüència, aquest diagnòstic es realitzava amb cert retard, coincidint amb les proves de cribratge de DMG en la segona meitat de l'embaràs, fet que comportava uns pitjors resultats materns i fetals (16-17). A més, cal destacar que aquest abordatge obligava a sotmetre a les gestants d'alt risc a sobrecàrregues de glucosa innecessàries.

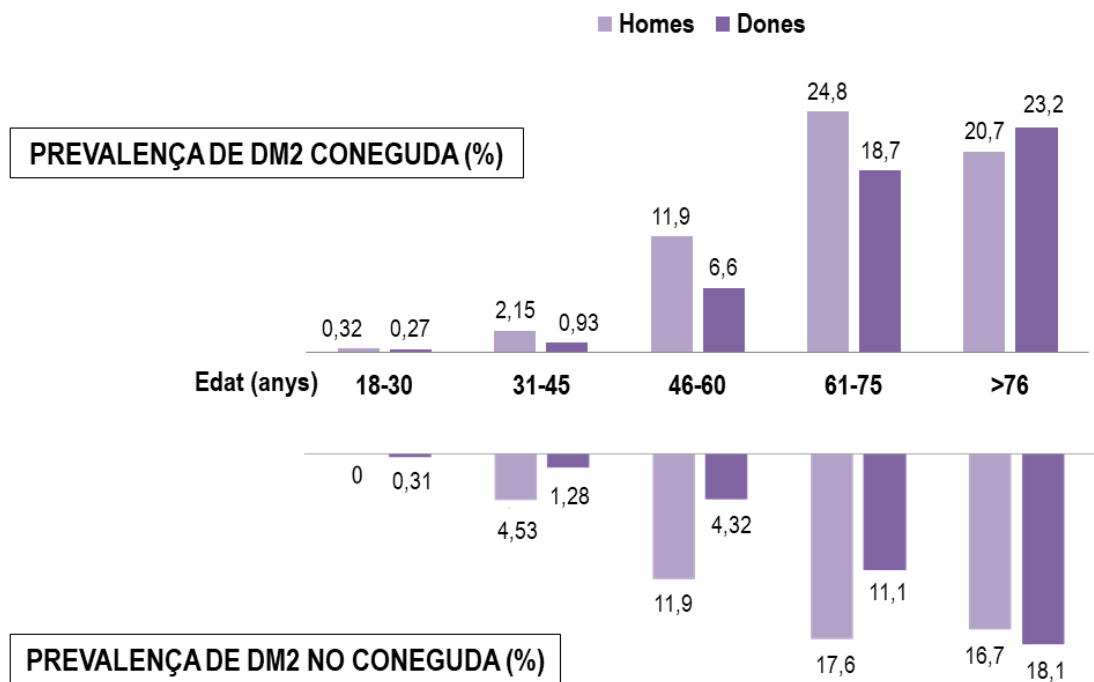


Figura 1: Prevalença de DM2 coneguda i no coneguda a Espanya estratificat en funció del sexe i el grup d'edat. Adaptat de Soriguer et al (10).

DM2: *diabetis mellitus tipus 2*.

2.1.3. Impacte de l'hiperglucèmia durant l'embaràs i importància del cribratge precoç.

El paper de l'hiperglucèmia durant l'embaràs com a factor de risc independent per a l'aparició de resultats obstètrics adversos ha estat establert de forma clara (7,18,19). Diversos grans estudis de dones no tractades han mostrat una correlació entre els

nivells de glucosa durant l'embaràs, fins i tot en rang no diagnòstic de diabetis, i la incidència de macrosomia (20,21), hipertensió i la taxa de cesària (21,22). Com s'ha dit, el 2008 l'estudi HAPO va demostrar que el risc de complicacions materno-fetals i neonatals augmentava de forma lineal a mesura que s'incrementava la glucèmia materna, fins i tot amb nivells per sota del rang considerat diagnòstic de diabetis (7).

Les evidències dels efectes adversos obstètrics i neonatals lligats a l'hiperglucèmia materna conjuntament amb l'augment de la prevalença de DM2 no diagnosticada van provocar que algunes societats científiques com l'*American Diabetes Association* (ADA) modifiquessin la definició clàssica de DMG i diferenciessin dos tipus d'intolerància a la glucosa diagnosticada durant la gestació (23,24). D'una banda la DMG, que inclou a aquelles dones que presenten hiperglucèmia i resistència a la insulina que apareix durant la gestació, típicament en el segon o tercer trimestre i, de l'altra, la "diabetis mellitus establerta" (DME), definida des del 2010 per la IADPSG com l'aparició de disglucèmia severa en les primeres etapes de embaràs que pot ser deguda a un estat de prediabetis previ agreujat durant l'embaràs o a una diabetis preexistent no coneguda. En les últimes guies, aquesta DME es reanomena com DM2 no coneguda (25). En aquest grup de gestants, en les quals la hiperglucèmia és present des de l'inici de la gestació, són esperables pitjors resultats obstètrics (16,17,26). Per aquest motiu, s'aconsella realitzar un cribratge precoç en la població d'alt risc que permeti establir un tractament intensiu de l'hiperglucèmia per millorar els resultats obstètrics, tal com succeeix en la DM2 coneguda abans de l'embaràs.

La majoria d'estudis que valoren l'impacte de la DM2 en la gestació inclouen dones amb un diagnòstic previ de diabetis. Tanmateix, hi ha pocs estudis que valorin la repercussió clínica pel que fa a resultats obstètrics en dones amb diagnòstic de DME/DM2 no coneguda durant la gestació i que els comparin amb els de les gestants amb DMG.

2.2. Paper de l'HbA1c durant la gestació.

Actualment la majoria de guies de pràctica clínica recomanen realitzar el despistatge de diabetis en el primer trimestre d'embaràs en les dones d'alt risc. Per exemple, l'*Endocrine Society* recomana el cribratge de les dones amb factors de risc de diabetis en la primera

visita prenatal (abans de la setmana 13 de gestació o tan aviat com sigui possible després). Entre els factors de risc s'inclou l'obesitat (índex de massa corporal (IMC) \geq a 27,5 kg/m² en dones d'origen asiàtic i IMC \geq 30 kg/m² per a la resta de gestants), els antecedents de familiars de primer grau de diabetis mellitus, i els antecedents personals de DMG o macrosomia previs (27). Fins a l'actualitat no s'ha definit quin és el test diagnòstic més apropiat i els punts de tall d'aquest per a realitzar aquest cribratge i és per això que es recomana utilitzar els criteris diagnòstics convencionals per DM2 en població general (glucèmia plasmàtica en dejú \geq 126 mg/dL i/o HbA1c \geq 6,5%) (24,27,28).

L'HbA1c és una opció atractiva per l'ús durant la gestació atès que és una prova senzilla, reproducible i que ocasiona poques molèsties a la pacient. A més ofereix avantatges enfront la glucèmia plasmàtica basal i el TTOG clàssic, ja que no requereix una preparació prèvia, ni condicions de dejuni, consumeix menys temps i recursos, té una major estabilitat preanalítica i presenta menys alteracions del dia a dia durant processos d'estrès i malaltia (29). L'ús es va aprovar fa uns anys com a prova de detecció de diabetis no coneguda tant en població general com en l'embaràs (24,27,30,31). Tot i això s'ha de tenir en compte que la seva utilitat es podria limitar per factors que n'afectin l'aplicabilitat, per les variacions dels valors de normalitat durant la gestació o les variacions ètniques en la seva determinació.

2.2.1. Valors normals d'HbA1c durant l'embaràs.

Com s'ha dit, un nivell d'HbA1c \geq 6,5% és el punt de tall recomanat per a diagnosticar diabetis no coneguda a l'embaràs. Ara bé, és probable que el llindar òptim per detectar diabetis durant l'embaràs sigui menor atès que els nivells d'HbA1c disminueixen des de l'inici de la gestació i durant el primer trimestre (32-40). Posteriorment, a l'inici del segon trimestre, assoleixen un nadir amb nivells d'HbA1c descrits en diversos estudis com significativament inferiors als de controls no gestants **(Taula 1)**.

Estudi	Grup ètnic	IMC (kg/m ²)	Controls no gestants	HbA1c		
				1r Trimestre	2n Trimestre	3r Trimestre
Versantvoort (36), Països Baixos	>90% Caucàsics	<30	<48 mmol/mol <6,5%	42–36 mmol/mol 4,2–5,4% n=93	19–37 mmol/mol 3,9–5,5% n=86	21–40 mmol/mol 4,1–5,8% n=71
O'Shea (37), Irlanda	Caucàsics	Tots	29–37 mmol/mol 4,8–5,5% n=65	24–36 mmol/mol 4,3–5,4% n=40	25–35 mmol/mol 4,4–5,4% n = 106	28–39 mmol/mol 4,7–5,7% n = 100
HAPO (7), internacional	Mixta	Tots	-	-	24–32 setmanes 20–38 mmol/mol (4,0–5,6 %) n = 21,064	-
Hiramatsu (38), Japó	Japonesos	18,6-24,9	29–38 mmol/mol 4,8–5,6% n=32	28–39 mmol/mol 4,7–5,7% n=88	25–36 mmol/mol 4,4–5,4 % n = 196	29–40 mmol/mol 4,6–5,8% n = 290
Mosca (39), Itàlia	Caucàsics	No especificat	29–44 mmol/mol 4,8–6,2% n = 384	-	18–37 mmol/mol 3,8–5,5% n = 377	25–37 mmol/mol 4,4–5,5% n=68
Radder (32), Països Baixos	No especificat	Tots	-	17–30 mmol/mol 3,7–4,9% n=30	-	19–37 mol/mol 3,9–5,5% n=32
Nielsen (34), Dinamarca	Caucàsics nòrdics	<30	28–45 mmol/mol 4,7–6,3% n = 145	26–39 mmol/mol 4,5–5,7% n = 100	-	25–38 mmol/mol 4,4–5,6% n=98
O'Kane (40), Regne Unit	No especificat	No especificat	<48 mmol/mol < 6,5%	21–43 mmol/mol 4,1–6,1% n=8	21–39 mmol/mol 4,1–5,7% n=60	21–41 mmol/mol 4,1–5,9% n = 425

Taula 1: Rangs de referència específics per l'HbA1c segons el trimestre de gestació. Adaptat de Hugues et al (29). Només s'han inclòs estudis amb mètodes d'anàlisi d'HbA1c alineats amb l'estudi DCCT. Els rangs de referència es van calcular utilitzant la

mitjana + 2 desviacions estàndard, excepte Mosca et al., que presenten el rang del 2,5–97,5%.

HbA1c: hemoglobina glicosilada. IMC: índex de massa corporal.

La *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory* (IFCC) estableix intervals de referència específics per a cada trimestre per a l'HbA1c (37). Existeix, però, controvèrsia en referència als nivells normals d'HbA1c al final del segon trimestre i durant el tercer trimestre. D'altra banda, falten estudis que analitzin els nivells de normalitat durant la gestació en els diferents grups ètnics.

2.2.2. Factors que afecten l'aplicabilitat de l'HbA1c com a prova de cribatge al primer trimestre de gestació.

La precisió de l'HbA1c per exercir com a reflex del nivell de glucèmia d'un individu es veu afectada principalment per les condicions que afecten el temps de supervivència dels glòbuls vermells o a la glicació no enzimàtica de l'hemoglobina. Un temps reduït de supervivència dels glòbuls vermells disminuirà el nivell d'HbA1c i pot conduir a un resultat fals negatiu, com succeeix per exemple en el cas de l'anèmia hemolítica, l'insuficiència renal crònica, la malaltia hepàtica greu o l'anèmia dels processos crònics (29,41). Els nivells d'HbA1c també disminueixen de forma fisiològica, com s'ha dit, en l'inici de la gestació, cosa que es creu que es relaciona amb l'augment de la producció d'eritròcits joves i la disminució dels nivells de glucosa en sang en dejú (29,35,42).

Un altre factor important que influeix en els nivells d'HbA1c és la deficiència de ferro, que es fa més freqüent durant l'embaràs i que pot contribuir a perllongar la supervivència dels glòbuls vermells i augmentar els nivells d'HbA1c a causa del consegüent augment del temps d'exposició a la glucosa (43-45) (**Taula 2**). Els estudis en poblacions gestants i no gestants mostren que la deficiència de ferro pot conduir a un augment relatiu de l'1-1,5% de l'HbA1c, o a un augment absolut d'1–2 mmol/mol (0,1–0,2%), que s'acompanya d'una reducció dels nivells després d'iniciar tractament degut, presumiblement, a un augment de cèl·lules vermelles immadures (44,45).

Moment de la gestació	Factor que afecta l'HbA1c	Efecte
< setmana 20	Augment de la producció d'eritròcits joves i disminució dels nivells de glucosa en sang en dejú	Reducció dels nivells d'HbA1c en comparació amb controls no gestants
> setmana 20	Augment de la prevalença de la deficiència de ferro. Aparició de la resistència a l'insulina induïda per l'embaràs i desenvolupament de tolerància anormal de la glucosa en algunes dones	Augment dels nivells d'HbA1c en algunes dones. S'espera un increment màxim d'1–2 mmol/mol (0,1–0,2%) en casos de deficiència de ferro no tractada
Postpart	Canvis en els dipòsits de ferro i en el recanvi dels glòbuls vermells en el moment del part i en el postpart. Efecte residual del tractament de la DMG.	Canvis no previsibles en els nivells d'HbA1c. L'HbA1c és més convenient però menys precisa que el TTOG per detectar tolerància anormal a la glucosa després del part. A valorar cribratge combinat.

Taula 2: Factors que afecten l'aplicabilitat de l'HbA1c com a prova de cribratge durant la gestació. Adaptat de Hugues et al (29).

DMG: diabetis mellitus gestacional. HbA1c: hemoglobina glicosilada.

D'altra banda, les variants congènites de la molècula d'hemoglobina (hemoglobinopaties), que poden ser relativament freqüents en algunes comunitats ètniques (per exemple, africanes, mediterrànies) afecten el resultat de l'HbA1c, habitualment reduint-ne els nivells, principalment a causa de la interferència amb les tècniques de laboratori. La susceptibilitat a l'interferència varia entre les diferents metodologies i el *Programa Nacional de Normalització de Gliceroglobina* (NGSP) proporciona un resum de l'efecte de les hemoglobinopaties comunes en el mesurament dels nivells d'HbA1c mitjançant diversos mètodes (46). Algunes de les metodologies per a la mesura de l'HbA1c (com ara la cromatografia d'afinitat al borat) són menys

susceptibles als efectes de les hemoglobinopaties i s'han de considerar com a prova addicional en les poblacions amb una major prevalença d'aquestes.

2.2.3. Ús de l'HbA1c del primer trimestre com a predictor de resultats obstètrics adversos.

La majoria de dades obtingudes de l'associació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i resultats obstètrics provenen d'estudis realitzats en dones amb diabetis prèvia a la gestació (29). Aquestes dones presenten un risc incrementat de pèrdua perinatal, que va associada al grau d'elevació de l'HbA1c en el moment de la concepció i durant l'embaràs (47-51). Així mateix, en un estudi de 1.505 dones amb diabetis coneguda, en analitzar en pes al néixer com a mesura contínua, l'augment de l'HbA1c periconcepcional es va associar de forma independent a un menor pes en el naixement (52). També s'ha descrit una associació significativa entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i el risc de preeclàmpsia en dones amb diabetis mellitus tipus 1 (53).

A partir d'aquestes dades, les guies actuals recomanen que els nivells de glucosa durant l'embaràs siguin al més propers a la normalitat i s'assoleixin al més aviat possible, considerant com a normals els valors aplicats en dones no gestants. (25,27,54).

Un nombre creixent d'estudis suggereix que l'HbA1c del primer trimestre pot jugar un paper important en la identificació d'hiperglucèmia i de dones amb alt risc de complicacions obstètriques durant l'embaràs. Tanmateix, quan es considera el paper de l'HbA1c com a prova per a la detecció precoç d'hiperglucèmia en dones sense diabetis coneguda, disposem de poca evidència sobre el llindar que s'hauria d'utilitzar per a la intervenció (29,55,56).

En aquest sentit, recentment Hugues et al. van portar a terme un estudi a Nova Zelanda amb 16.122 dones gestants d'origen predominantment caucàsic a les quals s'havia realitzat una determinació d'HbA1c en el primer trimestre d'embaràs i, d'aquestes, 974/4.201 (23%) van completar també un TTOG (56). L'objectiu principal de l'estudi era establir el punt de tall òptim de l'HbA1c del primer trimestre que permetés detectar tots els casos de diabetis i, posteriorment, examinar si aquest llindar identificava també a

dones amb major risc de resultats obstètrics adversos que potencialment poguessin beneficiar-se d'aquesta detecció precoç. Els resultats van posar de manifest que un llindar $\geq 5,9\%$ identificava a totes les dones amb diabetis mellitus manifesta. A més a més, després d'excloure a les pacients amb DMG, diabetis preexistent o $HbA1c \geq 6,5\%$, es va evidenciar que aquest punt de tall identificava també a un subgrup de pacients amb un risc incrementat de resultats obstètrics adversos com les anomalies congènites, la preeclàmpsia, la distòcia d'espatlla i la mort perinatal. (Taula 3)

	HbA1c 5,9–6,4% (41–46 mmol/mol) n = 200 n (%)	HbA1c < 5,9% (<41 mmol/mol) n = 7.987 n (%)	RR (IC 95%)
SG al part:			
<37 setmanes	16 (8,0)	392 (4,9)	1,66 (1,01–2,74)*
>37 setmanes	3 (1,5)	71 (0,9)	1,67 (0,55–5,10)
Part induït	35 (17,5)	1.016 (12,7)	1,44 (1,01–2,06)*
Cesària:			
Total	65 (32,5)	2.428 (30,4)	1,10 (0,82–1,47)
Urgent	33 (16,5)	1.529 (19,1)	0,84 (0,58–1,21)
Malformacions congènites majors (n=7.992)	7 (3,5)	103 (1,3)	2,67 (1,28–5,53)*
Preeclàmpsia	11 (5,5)	181 (2,3)	2,42 (1,34–4,38)*
Mort perinatal	4 (2,0)	38 (0,5)	3,96 (1,54–10,16)*
Distòcia d'espatlla	5 (2,5)	79 (1,0)	2,47 (1,05–5,85)*
Macrosomia (>4.000gr)	34 (17,1)	1.240 (15,5)	1,12 (0,78–1,61)
Percentils poblacionals de pes en néixer (n=199)†:			
PEG	22 (11,1)	1.202 (15,1)	0,71 (0,46–1,10)
GEG	26 (13,1)	655 (8,2)	1,66 (1,11–2,48)*
Percentils customitzats de pes en néixer (n=199)‡:			
PEG	23 (11,6)	1.173 (14,7)	0,76 (0,50–1,17)
GEG	21 (10,1)	641 (8,0)	1,34 (0,86–2,09)

Taula 3: Resultats de l'estudi de Hughes et al., estratificats segons el nivell d'HbA1c abans de la setmana 20 de gestació i exclouent les dones amb diagnòstic de DMG. Adaptat de Hugues et al (56).

RR: risc relatiu. SG: setmana gestacional. DMG: diabetis mellitus gestacional. PEG: petit per edat gestacional (< percentil 10). GEG: gran per edat gestacional (> percentil 90).

* $p < 0,05$. † Ajustat per la setmana gestacional al part i el sexe del nadó. ‡ Ajustat per ètnia, alçada i pes matern, paritat, setmana gestacional al part i sexe del nadó.

Els autors van concloure que l'HbA1c del primer trimestre podia ser un marcador útil per identificar precoçment aquelles gestants que podrien beneficiar-se d'una intervenció prematura i d'una monitorització més propera durant la gestació. Així mateix, els resultats de l'estudi plantegen l'existència d'un nou grup entre les dones amb diagnòstic d'hiperglucèmia durant la gestació, que serien aquelles que, malgrat tenir uns nivells d'HbA1c (5,9-6,4%) per sota el rang considerat diagnòstic de diabetis, presenten un risc significativament major de complicacions obstètriques. En conseqüència, es fa palesa la necessitat de dur a terme nous estudis que confirmin aquests resultats en poblacions amb diferents característiques i origen ètnic.

Malauradament, per ara no es disposa d'altres estudis prospectius que corroborin aquests resultats en altres poblacions. D'altra banda l'estudi de Hughes et al. presenta algunes limitacions, com el fet que els resultats no es van poder ajustar per potencials factors de confusió, que no es va tenir en compte la influència de l'ètnia i que no es va avaluar el paper d'altres punts de tall d'HbA1c en rang no diabètic com a predictors de complicacions obstètriques.

2.2.4. Diferències ètniques en els nivells d'HbA1c.

Altrament, s'ha parlat de l'existència d'una variabilitat interracial en els nivells d'HbA1c en poblacions no diabètiques i diabètiques dins de sistemes organitzats d'atenció a la salut (57-60) arribant a suggerir que l'ètnia pot determinar una correlació diferent entre els nivells de glucosa en sang i els nivells d'HbA1c (61). Estudis en població general en grups amb tolerància similar a la glucosa per mesures de glucèmia han demostrat nivells d'HbA1c significativament inferiors entre subjectes caucàsics en

comparació amb grups ètnics minoritaris (57-60,62). En concret, l'estudi *A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT)* (63) va descriure en adults amb DM2 nivells mitjans d'HbA1c un 0,37% més elevats en afroamericans, un 0,27% més en hispans i un 0,33% més en asiàtics, en comparació amb la població caucàsica i després d'ajustar per factors associats a la glucèmia. Herman et al. van demostrar nivells mitjans d'HbA1c un 0,4% superiors entre afroamericans i un 0,3% majors en asiàtics en comparació amb caucàsics (58). Altres estudis en població general també han senyalat uns majors nivells d'HbA1c entre la població afroamericana (64,65). De manera similar, al Regne Unit, subjectes sud-asiàtics presentaven de mitjana una HbA1c un 0,2% més elevada que els europeus caucàsics (66,67).

El mecanisme d'aquesta disparitat ètnica en els nivells d'HbA1c no s'ha identificat clarament. S'han explorat com a contribuïdors les diferències en la prevalença de condicions que afectin el recanvi d'eritròcits, d'hemoglobinopaties i de síndromes de talassèmia, determinants genètics de la glicació de l'hemoglobina o diferències en la glucèmia que no quedin representades pels nivells de glucosa en plasma en dejuni o 2 hores després del TTOG (29,60,68). També s'ha de tenir en compte que tots aquests estudis consideren el TTOG com la millor prova a l'hora de detectar diabetis, la qual cosa pot ser que no sigui necessàriament el cas. A més a més, cal recordar que el mètode per mesurar l'HbA1c ha de ser fiable i coherent entre els diferents centres.

Així mateix, falten estudis que explorin quins són els nivells normals d'HbA1c durant la gestació en funció del grup ètnic. Precisament una de les limitacions principals de l'estudi d'Hugues et al. (56) va ser l'homogeneïtat de la mostra tractant-se d'una població predominantment caucàsica, la qual cosa no va permetre avaluar la influència específica de la raça en els nivells d'HbA1c durant l'embaràs. Hartland et al. ha estat un dels pocs en avaluar els rangs de referència de l'HbA1c de cada trimestre de gestació en funció de l'ètnia en dones caucàsiques i asiàtiques sense diabetis i va documentar nivells significativament més alts entre els asiàtics (69).

2.3. Diferències ètniques en l'impacte de l'hiperglucèmia en el resultats obstètrics.

De la mateixa manera, també s'han descrit disparitats racials en els resultats obstètrics en dones amb diabetis i sense (70,71) i en la interrelació entre la hiperglucèmia i les

complicacions obstètriques (72-75). Alguns autors arriben a suggerir, fins i tot, un menor risc de complicacions materno-fetals en aquells grups amb un alt risc de DMG (73).

En concret, pel que fa a la prevalença de macrosomia i de nadons grans per edat gestacional (GEG) diversos treballs han trobat diferències en funció de l'ètnia indicant un major risc en dones llatinoamericanes i marroquines (70,71,75), i menor entre les dones del sud-est asiàtic (76,77).

Gong et al. va avaluar el risc de preeclàmpsia segons l'origen ètnic entre 902.460 dones a la ciutat de Nova York. D'acord amb els seus resultats, les dones mexicanes i afroamericanes presentaven el major risc de preeclàmpsia, mentre que les dones est-asiàtiques tenien el risc més baix (78). Altres estudis han senyalat també a les dones nord-africanes com aquelles amb el risc més baix de preeclàmpsia (79).

2.4. Paper de la glucèmia basal del primer trimestre de gestació.

Pel que fa la glucosa plasmàtica en dejú es tracta d'un paràmetre econòmic, reproduïble, amb poca variació durant la gestació i no afectat per l'origen ètnic que, com s'ha dit, s'utilitza conjuntament amb l'HbA1c per detectar DM2 no coneguda en la primera visita prenatal (80-82). Tanmateix, no existeix cap definició universal per al nivell normal de glucèmia plasmàtica en dejú en el primer trimestre d'embaràs i, tal com succeeix amb l'HbA1c, s'accepta com patològic el mateix punt de tall que per a població no gestant (glucèmia basal ≥ 126 mg/dl) (24,27,30).

Mentre que els nivells de glucèmia basal del segon trimestre s'ha demostrat que es correlacionen amb resultats obstètrics adversos, l'associació amb els nivells del primer trimestre encara està per determinar (21,83,84). Diversos estudis previs han descrit una associació independent entre nivells de glucosa plasmàtica en dejú del primer trimestre en rang no diabètic, i l'aparició de complicacions materno-fetals. No obstant això, no s'ha aconseguit identificar un clar llindar a partir del qual s'incrementi el risc de forma notòria. Riskin-Mashiah et al. van realitzar una avaluació retrospectiva amb 6.129 dones de la relació entre els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre en rang no diabètic i els resultats obstètrics (85). Els seus resultats van fer palesa una associació gradual entre les

diferents categories de glucèmia basal i el risc de presentar un nadó GEG o amb macrosomia que es va mantenir fins i tot després d'excloure les dones amb DMG. Ara bé, no es va identificar cap clar llindar que posés a les dones gestants en un risc significativament major de presentar complicacions obstètriques. Liu et al., per la seva banda, van analitzar els nivells de glucèmia basal del primer trimestre com una variable contínua entre 2.284 dones i van trobar una associació estadísticament significativa amb el pes neonatal en el naixement, després d'ajustar per diversos factors de confusió (86). A més, els nadons de les mares amb DMG no van mostrar un major pes en néixer en comparació amb els de les mares amb una tolerància normal a la glucosa, la qual cosa sembla indicar que la glucèmia en dejú tindria un major impacte en el creixement del fetus que la glucèmia postprandial. Ara bé, tampoc no es va detectar un clar punt de tall a partir del qual s'incrementés de forma significativa aquest risc.

Per aquest motiu, són necessaris futurs estudis prospectius que, d'una banda, avalin l'ús de la glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre com a marcador de risc obstètric i permetin identificar, de manera similar al que s'ha fet amb els nivells d'HbA1c, un clar llindar que s'associï amb un increment significatiu del risc.

3. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE

L'actual epidèmia d'obesitat i les taxes creixents de població immigrant han donat lloc a una major prevalença de DM2 en dones en edat fèrtil, amb un augment del nombre de dones embarassades amb DM2 no coneguda. El paper de l'hiperglucèmia durant l'embaràs com a factor de risc independent per a l'aparició de resultats obstètrics adversos ha estat establert de forma clara, motiu pel qual la detecció precoç de dones amb alt risc és un objectiu prioritari. Tanmateix, falta per definir quina és la prova diagnòstica més apropiada i els punts de tall d'aquesta.

Les guies actuals recomanen el cribratge de les dones amb factors de risc de diabetis en la primera visita prenatal utilitzant els criteris diagnòstics convencionals per DM2. Un nivell d'HbA1c $\geq 6,5\%$ és el punt de tall recomanat per a diagnosticar diabetis en l'embaràs. Tanmateix, s'ha de tenir en compte que aquest llindar es basa en dades extretes d'estudis en dones no gestants i és probable que el llindar òptim per detectar diabetis durant l'embaràs sigui menor, atès que els nivells d'HbA1c disminueixen des de l'inici de la gestació i durant el primer trimestre.

La majoria de les dades obtingudes sobre l'associació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i els resultats obstètrics provenen d'estudis realitzats en dones amb diabetis prèvia a la gestació. Un dels pocs estudis realitzats en població no diabètica és el de Hughes et al. que van demostrar que una HbA1c en primer trimestre $\geq 5,9\%$ permetia identificar a totes les dones amb diabetis mellitus manifesta i a un subgrup de pacients amb un risc incrementat de resultats obstètrics adversos. Malauradament, no es disposa d'altres estudis prospectius que corroborin aquests resultats, especialment en altres poblacions amb diferents grups ètnics atès que, d'altra banda, s'ha evidenciat l'existència d'una variabilitat interracial en els nivells d'HbA1c.

La glucosa plasmàtica en dejú és un paràmetre econòmic, que actualment s'utilitza conjuntament amb l'HbA1c per detectar la DM2 no coneguda en la primera visita prenatal. Ara bé, no existeix cap definició universal per al nivell normal de glucèmia plasmàtica en dejú en el primer trimestre d'embaràs i, tal com succeeix amb l'HbA1c, s'accepta com a patològic el mateix punt de tall que per a població no gestant. Malgrat que estudis previs han descrit una associació significativa entre nivells de glucosa plasmàtica en dejú del primer trimestre en rang no diabètic i complicacions materno-fetals, no s'ha aconseguit identificar un clar llindar a partir del qual s'incrementi el risc de forma notòria.

Per tant, l'escassa evidència científica disponible fins al moment ressalta la necessitat d'estudis a gran escala que permetin avaluar, d'una banda, l'impacte clínic de la DME (o DM2 no coneguda) i, de l'altra, la potencial utilitat de l'HbA1c i la glucèmia plasmàtica en el primer trimestre de gestació per identificar dones amb major risc de resultats obstètrics adversos, així com establir uns punts de tall específics per a cada col·lectiu ètnic. Això permetria disposar de marcadors per identificar precoçment aquelles gestants que podrien beneficiar-se d'una intervenció prematura i d'una monitorització més propera durant la gestació.

4. HIPÒTESIS I OBJECTIUS DEL PROJECTE

HIPÒTESIS

- Les pacients amb DME o DM2 no coneguda es diagnostiquen tardanament en la gestació i, globalment, presenten pitjors resultats obstètrics que les pacients amb DMG.
- La realització de proves senzilles, com la determinació de l'HbA1c i de la glucèmia plasmàtica en dejú en el primer trimestre, podria ser útil com a prova de cribratge per a la identificació precoç d'un subgrup de gestants amb major risc de resultats materno-fetals adversos.
- Un punt de tall d'HbA1c $\geq 5,9\%$ en el primer trimestre de gestació permetria identificar a dones amb major risc obstètric en la nostra població de referència.
- Els valors d'HbA1c que s'associen a resultats obstètrics adversos difereixen en els diferents grups ètnics, per la qual cosa seria necessari definir uns valors d'HbA1c adaptats a cada ètnia.

OBJECTIUS

Objectiu principal

- Valorar l'associació dels nivells d'HbA1c del primer trimestre amb els resultats materno-fetals adversos en la nostra població de referència multiètnica.

Objectius secundaris

- Avaluar la utilitat de la glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre de gestació com a marcador de risc obstètric.
- Definir valors específics d'HbA1c per als diferents grups ètnics de la nostra població de referència que es relacionin amb complicacions materno-fetals.
- Determinar la rellevància clínica en termes de resultats obstètrics i perinatals de la DME (o DM2 no coneguda) diagnosticada durant la gestació i comparar-los amb els de les pacients diagnosticades de DMG.

5. PUBLICACIONES

5.1. Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain.

Laura Mañé, Juana Antonia Flores-Le Roux, David Benaiges, Juan José Chillarón, Montse Prados, Juan Pedro-Botet, Gemma Llauradó, Lucía Gortazar, Antonio Payà.

Impact of overt diabetes diagnosed in pregnancy in a multi-ethnic cohort in Spain.

Gynecol Endocrinol. 2018 Oct 17:1-5.

DOI: 10.1080/09513590.2018.1521387.

Factor d'impacte (2017): 1,453

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09513590.2018.1521387?journalCode=igye20>

5.2. Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort.

Laura Mañé, Juana Antonia Flores-Le Roux, David Benaiges, Marta Rodríguez, Irene Marcelo, Juan José Chillarón, Juan Pedro-Botet, Gemma Llauradó, Lucía Gortazar, Ramón Carreras, Antonio Payà.

Role of First-Trimester HbA1c as a Predictor of Adverse Obstetric Outcomes in a Multiethnic Cohort.

J Clin Endocrinol Metab. 2017 Feb 1;102(2):390-397.

DOI: 10.1210/jc.2016-2581.

Factor d'impacte (2017): 5,789

<https://academic.oup.com/jcem/article/102/2/390/2972066>

5.3. Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin?.

Laura Mañé, Juana Antonia Flores-Le Roux, Juan Pedro-Botet, Lucía Gortazar, Juan José Chillarón, Gemma Llauradó, Antonio Payà, David Benaiges.

Is fasting plasma glucose in early pregnancy a better predictor of adverse obstetric outcomes than glycated haemoglobin?.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Mar;234:79-84.

DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.036.

Factor d'impacte (2017): 1,809

[https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(19\)30014-4/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(19)30014-4/fulltext)

5.4. Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups.

Laura Mañé, Juana Antonia Flores-Le Roux, Nàdia Gómez, Juan José Chillarón, Gemma Llauradó, Lucía Gortazar, Antonio Payà, Juan Pedro-Botet, David Benaiges.

Association of first-trimester HbA1c levels with adverse pregnancy outcomes in different ethnic groups.

Diabetes Res Clin Pract. 2019 Apr;150:202-210.

doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.017.

Factor d'impacte (2017): 2,548

[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(18\)31496-7/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(18)31496-7/fulltext)

6. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

En el primer estudi d'aquest projecte, es van estudiar les característiques clíniques i els resultats de l'embaràs de les dones amb DME (altrament anomenada DM2 no coneguda) en comparació amb les diagnosticades de DMG. Es va realitzar un estudi de cohorts retrospectiu de totes les dones amb gestació única que van donar a llum a l'Hospital del Mar entre gener de 2010 i abril de 2013.

De les 5.677 dones amb part a la nostra institució durant el període d'estudi, 44 van ser excloses (diabetis mellitus tipus 1 $n = 22$, DM2 prèvia $n = 22$). D'aquestes, 572 (10%) van ser diagnosticades de DMG i 50 (88%) van complir els criteris de DME. Les dones amb DME es van diagnosticar, de mitjana, a la setmana gestacional $21,4 \pm 8,8$ amb una HbA1c mitjana al diagnòstic de $6,8\% \pm 0,8\%$ mentre que les participants amb DMG es van diagnosticar a la setmana gestacional $27,8 \pm 6,6$ amb una mitjana d'HbA1c de $4,9 \pm 0,6\%$.

En general, les dones amb diagnòstic de DME tenien més edat ($36,4 \pm 4,63$ vs. $32,8 \pm 5,26$ anys, $p < 0,001$), un IMC superior abans de l'embaràs ($30,8 \pm 5,83$ vs. $27,2 \pm 5,66$ kg/m², $p = 0,001$), un major increment ponderal durant la gestació ($9,7 \pm 4,09$ vs. $9,0 \pm 4,97$, $p = 0,007$) i pertanyien predominantment a minories ètniques en comparació amb les dones diagnosticades de DMG ($p < 0,001$).

Cal destacar que les dones amb DME tenien nivells d'HbA1c superiors en el tercer trimestre ($5,7 \pm 0,8$ vs. $5,01 \pm 0,6\%$, $p < 0,001$) i gairebé totes (98%) van requerir teràpia amb insulina en comparació amb el 33% de les diagnosticades de DMG ($p = 0,015$).

Les gestants amb DME van presentar un augment de les taxes de cesària urgent ($41,0$ vs. $19,5\%$, $p = 0,049$) i de preeclàmpsia (22 vs. $3,7\%$, $p < 0,001$). A més a més, els nadons de dones amb DME tenien taxes de prematuritat ($23,1$ vs. $6,7\%$, $p < 0,001$) i GEG més elevades ($40,0$ vs. $14,8\%$, $p = 0,008$), però no es van trobar diferències significatives en les taxes de macrosomia ni en altres complicacions neonatals agudes, com ara hipoglucèmia, l'hipocalcèmia o la distòcia d'espatlles.

Posteriorment, en el segon treball, es va determinar, en una cohort multiètnica, el paper d'una HbA1c de primer trimestre $\geq 5,9\%$ com a punt de tall per identificar dones sense diabetis mellitus amb un major risc de complicacions obstètriques, que podrien beneficiar-se d'una intervenció precoç. Es va realitzar un estudi prospectiu entre abril de 2013 i setembre de 2015 de totes les dones amb gestació única de les que s'havia realitzat una determinació d'HbA1c en el primer trimestre de gestació i de les quals es disposés de dades del part.

De les 1.631 dones amb cribratge del primer trimestre, 403 dones no es van incloure d'acord amb els criteris d'exclusió (diabetis mellitus prèvia n= 22, diabetis mellitus prèvia no coneguda n= 6, no dades del part n= 263, gestació múltiple n= 45, avortament o interrupció legal de l'embaràs n=67). D'aquestes, 1.180 (96,1%) presentaven una HbA1c < 5,9% i 48 dones (3,9%) una HbA1c ≥ 5,9%. En general, les dones amb HbA1c ≥ 5,9% pertanyien més sovint a minories ètniques (p= 0,006), tenien un IMC pregestacional major (28,10 ± 5,35 vs. 25,34 ± 5,04 kg/m², p= 0,001) i presentaven amb major freqüència anèmia (18,8 vs. 6,6%, p= 0,001), microcitosi (33,3 vs. 11,5%, p<0,001) i un diagnòstic de DMG (46,8 vs. 11,6%, p< 0,001).

Pel que fa als resultats obstètrics, les dones amb HbA1c ≥ 5,9%, en comparació amb aquelles amb HbA1c < 5,9%, van mostrar unes majors taxes de macrosomia (16,7 vs. 5,9%, p= 0,008) i preeclàmpsia (9,3 vs. 3,9%, p= 0,092). No es van observar diferències significatives en les taxes de part prematur ni de cesària.

De les 1.228 gestacions incloses per a l'anàlisi de resultats, 1.156 (94%) van ser objecte del cribratge habitual en dos passos de DMG. Cent cinquanta-una dones van complir els criteris diagnòstics de DMG i 63 els de intolerància a la glucosa. De les 48 gestants amb HbA1c ≥ 5,9%, 47 (97,9%) van ser sotmeses al cribratge de DMG i 22 (46,8%) van ser diagnosticades i tractades com a tal. No es van trobar diferències estadísticament significatives en termes de resultats obstètrics entre les dones amb HbA1c ≥ 5,9% que presentaven diagnòstic de DMG i les que no.

A l'anàlisi multivariant, després d'ajustar per factors de confusió com la paritat, l'IMC pregestacional, l'increment ponderal, els antecedents de macrosomia, el diagnòstic de DMG, l'ètnia i la presència d'anèmia, un punt de tall d'HbA1c ≥ 5,9% es va associar de forma independent amb un major risc de macrosomia (OR 3,11, IC 95% 1,127-8,603, p= 0,028) i de preeclàmpsia (OR 3,539, IC 95% 1,086-11,532, p= 0,036). Les altres variables predictives de macrosomia van ser: l'antecedent de macrosomia prèvia (OR 10,499, IC 95% 4,483 – 24,588, p< 0,001), l'IMC abans de l'embaràs (OR 1,365, IC 95% 1,031 – 1,808, p= 0,030) i l'augment de pes durant la gestació (OR 2,223, IC 95% 1,646 – 3,002, p< 0,001). Altres factors relacionats de forma estadísticament significativa amb l'aparició de preeclàmpsia van ser: l'IMC abans de l'embaràs (OR 1,626, IC 95% 1,166 – 2,266, p= 0,004), l'augment de pes durant la gestació (OR 1,763, IC 95% 1,239 – 2,511, p= 0,002) i l'ètnia llatinoamericana (OR 2,362, IC 95% 1,126 – 5,016, p= 0,025).

El propòsit del tercer article d'aquest projecte va ser comparar, en la mateixa cohort multiètnica, l'associació entre els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú i els nivells d'HbA1c

mesurats en el primer trimestre i els resultats materno-fetals i determinar, basant-se en aquestes comparacions, si la glucèmia plasmàtica en dejú podia ser un millor predictor de complicacions obstètriques que l'HbA1c. Amb aquesta finalitat es va dur a terme una anàlisi retrospectiva de la cohort prospectiva de l'article número 2.

Es van obtenir mostres de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre de 1.631 dones entre abril de 2013 i setembre de 2015. D'aquestes, tal com s'ha exposat anteriorment, finalment es van incloure 1.228 per a l'anàlisi de resultats seguint els criteris d'exclusió.

L'edat mitjana de les participants va ser de $32,65 \pm 5,68$ anys, la mitjana de l'IMC pregestacional de $25,46 \pm 5,08$ kg/m² i la mitjana de l'increment ponderal de $10,82 \pm 4,68$ kg. El 44,4% (541/1.218) de les dones era nul·lípara. Entre les dones múltiples, el 9,2% (57/618) havia estat diagnosticada de DMG en una gestació anterior i el 5,5% (34/617) tenia antecedents de macrosoma previ. Pel que fa a l'ètnia, el 53,6% (631/1.177) de les gestants es van classificar com caucàsiques, el 18,7% (220/1.177) com indopaquistaneses, el 13,5% (159/1.177) com a llatinoamericanes, el 7% (83/1.177) com a magrebines, el 5,7% (67/1.177) com a est-asiàtiques i el 1,5% (17/1.177) pertanyien a altres ètnies. Els nivells mitjans de glucèmia plasmàtica en dejú i HbA1c van ser de $86,77 \pm 9,54$ mg/dl i $5,17 \pm 0,36\%$, respectivament. Cent cinquanta-una de les 1.157 (13,1%) dones amb cribratge de DMG van ser diagnosticades com a tal.

Les taxes de macrosomia i preeclàmpsia van ser del 6,3% i del 4,1%, respectivament. Pel que fa a les variables secundàries, les taxes de cesària primària, de part prematur i de pes al naixement > percentil 90 van ser del 26,9%, del 6,9% i de l'11,4%, respectivament.

A l'anàlisi multivariada es va trobar una associació no gradual entre una glucèmia plasmàtica > 80 mg/dl i l'aparició de preeclàmpsia. No obstant, aquest llindar no es va considerar clínicament útil per al cribratge de les dones amb alt risc, ja que seleccionava a un nombre molt gran de gestants (81% de la nostra població).

Pel que fa als nivells d'HbA1c, després d'ajustar per possibles factors de confusió, les dones amb una HbA1c $\geq 5,8\%$ van mostrar un augment del risc de macrosomia (OR 2,70, IC 95% 1,12-6,48) i un llindar d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar independentment amb un risc tres vegades major de preeclàmpsia (OR 3,53, IC 95% 1,08-11,53). Una HbA1c $\geq 6,0\%$ també es va associar amb un increment de quatre vegades el risc de GEG (OR 4,06, IC 95% 1,49-11,07). No es va evidenciar cap relació entre els nivells d'HbA1c i l'esdeveniment de part per cesària o part prematur.

L'anàlisi de correlació no va posar de manifest cap associació entre el pes al naixement i els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú (coeficient de correlació parcial $r' = 0,007$, $p = 0,84$) o

els nivells d'HbA1c (coeficient de correlació parcial $r=0,012$, $p=0,77$) després d'ajustar per potencials factors de confusió.

Finalment, en el darrer article, es va realitzar un estudi prospectiu d'una cohort de gestants multiètnica entre l'abril de 2013 i l'octubre de 2016. L'objectiu principal va ser determinar l'associació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i el desenvolupament de complicacions obstètriques en els diferents grups ètnics.

Es van obtenir nivells d'HbA1c del primer trimestre de 2,534 dones, de les quals 652 van ser excloses segons els criteris d'exclusió (diabetis mellitus prèvia $n=37$, diabetis mellitus prèvia no coneguda $n=8$, no dades del part $n=344$, gestació múltiple $n=63$, avortament o interrupció legal de l'embaràs $n=99$, ètnia desconeguda o altres ètnies $n=101$). Finalment, es van incloure 1.882 gestacions per a l'anàlisi dels resultats. D'aquests, gairebé la meitat de la cohort pertanyia a minories ètniques com les llatinoamericanes (12,2%), indopakistaneses (19%), magrebines (7,4%) i est-asiàtiques (7,1%).

Hi va haver notables diferències significatives en les característiques maternes i els resultats materno-fetals entre els diferents grups ètnics i en comparació amb el grup de caucàsiques. De major a menor, els nivells mitjans d'HbA1c del primer trimestre van ser de $5,2 \pm 0,4\%$ per a les dones indopakistaneses, $5,1 \pm 0,4\%$ per a les est-asiàtiques, $5,1 \pm 0,4\%$ per a les llatinoamericanes, $5,1 \pm 0,3\%$ per a les magrebines i $5,0 \pm 0,3\%$ per a les dones caucàsiques. Conseqüentment, les dones indopakistaneses presentaven la prevalença més alta de DMG (25,8%), seguit de les est-asiàtiques (24,6%) i, per contra, les caucàsiques presentaven la prevalença més baixa (6,2%).

Pel que fa als resultats obstètrics, les dones magrebines presentaven les majors taxes de macrosomia (10,9%), mentre que les dones llatinoamericanes tenien les taxes més altes de GEG (16,2%) seguides de prop per les magrebines (13,9%). Les gestants indopakistaneses van mostrar les taxes més baixes de macrosomia (3,4%) i GEG (7,9%). En relació a la preeclàmpsia, les taxes més elevades (9,3%) les presentaven les dones est-asiàtiques seguides de les llatinoamericanes (5,7%) i les dones magrebines tenien les taxes més baixes (0,7%).

Les dones magrebines i est-asiàtiques van ser excloses de l'anàlisi multivariada donat el petit tamany de la mostra que presentaven aquests dos grups. Després d'ajustar per possibles factors de confusió, les dones llatinoamericanes amb una HbA1c $\geq 5,8\%$ van mostrar un risc incrementat de macrosomia (OR 7,13, IC 95% 1,03-49,17) i un llindar d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar de forma estadísticament significativa amb un major risc de GEG (OR 7,90, IC 95% 1,06-58,45). Entre les dones indopakistaneses, una HbA1c $\geq 5,7\%$ es va associar amb un

augment del risc de macrosomia i també es va detectar una relació gradual contínua entre els nivells d'HbA1c i l'aparició de preeclampsia i GEG a partir de valors d'HbA1c de 5,4%. No es va trobar associació entre els nivells d'HbA1c i cap resultat obstètric en el grup de les gestants d'origen caucàsic.

7. DISCUSSIÓ

En aquest projecte, que consta de 4 publicacions, es va observar en primer lloc, mitjançant un estudi retrospectiu, que el diagnòstic de DME (o DM2 no coneguda) durant la gestació incrementa dramàticament el risc de complicacions obstètriques en comparació amb el diagnòstic de DMG. En el segon treball, vam confirmar mitjançant un estudi prospectiu que la determinació d'HbA1c en el primer trimestre, fins i tot amb nivells inferiors al rang diagnòstic de diabetis, permetia identificar de forma senzilla i precoç a un subgrup de gestants amb alt risc de presentar resultats obstètrics adversos. Així mateix, es va validar el punt de tall d'HbA1c de 5,9% descrit en l'estudi previ de Hughes et al. com a marcador de complicacions obstètriques en la nostra població de referència multiètnica. En el tercer article, es van analitzar retrospectivament a partir de la mateixa cohort, la utilitat d'altres punts de tall i es va descriure un punt de tall inferior al 5,9% (5,8%) com a predictor de macrosomia. També es va avaluar la utilitat dels nivells de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre que no van demostrar ésser un bon marcador de risc obstètric. Finalment, en l'últim article, s'ha posat en relleu les diferències ètniques en la utilitat dels nivells d'HbA1c del primer trimestre com a predictors de complicacions materno-fetals.

7.1. L'Impacte de la diabetis mellitus establerta diagnosticada durant la gestació

En aquest primer projecte hem evidenciat que les dones amb diabetis mellitus no coneguda (o DME) diagnosticada intragestació presenten majors taxes de resultats obstètrics adversos com ara de part prematur, cesària urgent, preeclàmpsia i nadons GEG que les gestants diagnosticades de DMG. Resultats similars ja havien estat constatats en estudis previs (16,17), però es tracta del primer estudi en avaluar les diferències en els resultats obstètrics entre les dones amb DMG i DME en una població multiètnica a Espanya.

Cal remarcar que les dones amb DME van presentar una taxa significativament més elevada de resultats obstètrics adversos malgrat assolir uns nivells òptims d'HbA1c al final de l'embaràs. Tanmateix, els nostres resultats contradiuen els de Park et al. que van trobar que les dones amb DME que aconseguien un control glucèmic acceptable en l'últim trimestre d'embaràs tenien taxes similars d'esdeveniments adversos que aquelles amb diagnòstic de DMG, exceptuant l'aparició de nadons GEG i les taxes de cesària (26).

Diversos factors poden explicar aquestes diferències en els resultats obstètrics entre els dos grups de la nostra cohort. En primer lloc, les dones amb DME presentaven un perfil metabòlic més advers abans de l'embaràs, ja que tenien més edat i IMC previ a la gestació. És

ben sabut que l'obesitat abans de l'embaràs constitueix un factor de risc independent per a l'aparició de nadons GEG i per la cesària (87-89). Per aquest motiu, els nostres resultats van ser ajustats per l'edat, l'IMC pregestacional i l'ètnia en l'anàlisi multivariada. D'altra banda, l'increment ponderal durant la gestació també s'ha vist que constitueix un factor de risc independent per als nadons GEG (90,91).

Ara bé, el principal factor responsable d'aquestes diferències en els resultats obstètrics probablement fos el pitjor control metabòlic evidenciat en les dones amb DME, com es pot inferir dels nivells significativament més elevats d'HbA1c del primer i tercer trimestre i la major necessitat de teràpia amb insulina. Per la seva banda, el mal control pot ésser a causa del retard en el seu diagnòstic, ja que les dones amb diagnòstic de DME es van diagnosticar, de mitjana, ja passat el primer trimestre de l'embaràs, en la setmana gestacional $21,4 \pm 8,8$. Això suggereix que l'hiperglucèmia en les primeres fases de l'embaràs té un paper més important en el desenvolupament de complicacions obstètriques que al final de la gestació. Per aquest motiu, la detecció precoç d'aquestes dones amb alt risc és cabdal. També cal assenyalar que, donat que les gestants amb DME tenien més edat i IMC abans de l'embaràs i, més sovint, pertanyien a minories ètniques, una gran proporció d'aquestes hauria d'haver estat objecte del cribratge precoç de DME en l'anàlisi del primer trimestre. Aquest descobriment és coherent amb les elevades taxes de diabetis no coneguda evidenciades en la població general a Espanya, de més del 50% del total de casos de diabetis mellitus (10). A més, les dones diagnosticades de DME pertanyien predominantment a minories ètniques, un subgrup de pacients en què s'han posat de manifest baixes taxes d'adherència i assistència a les visites clíniques prenatales (71). Així mateix, el fet de no realitzar les proves de detecció de DME fins que no es confirma el diagnòstic de DMG pot haver endarrerit tot el procés de diagnòstic. Per aquest motiu, com s'ha dit, a partir del 2013, l'*Endocrine Society* va recomanar incloure el cribratge universal de DME en l'anàlisi del primer trimestre utilitzant els criteris convencionals per al diagnòstic de diabetis en població no gestant (27).

7.2. L'associació entre l'HbA1c del primer trimestre i el desenvolupament de resultats materno-fetals adversos

Precisament, en el segon i tercer article d'aquest projecte de recerca, hem vist que l'ús de determinacions senzilles com l'HbA1c en l'anàlisi del primer trimestre pot ajudar també a

identificar dones amb un major risc de complicacions obstètriques amb nivells en un rang inferior al proposat per identificar diabetis durant l'embaràs.

En el segon i principal treball d'aquest projecte, es va validar –mitjançant un estudi prospectiu– la utilitat del punt de tall d'HbA1c de 5,9% descrit en la cohort de Hughes et al. com a marcador de risc obstètric, en la nostra població de referència multiètnica. Es va avaluar l'associació entre aquest punt de tall i l'aparició de macrosomia, preeclàmpsia, part preterme i part per cesària. En l'anàlisi multivariada, un punt de tall d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar amb un risc tres vegades major de macrosomia i preeclàmpsia, independentment del diagnòstic de DMG. No es va evidenciar cap associació amb la resta de resultats materno-fetals analitzats.

Tot i que en les dones amb diabetis preexistent, l'HbA1c del primer trimestre es correlaciona directament amb resultats obstètrics (47-53,92-95), aquesta associació és menys clara en aquelles gestants que no tenen diabetis prèvia. En l'estudi HAPO, es va trobar que els valors d'HbA1c mesurats en el segon trimestre podien predir complicacions materno-fetals, encara que de forma menys precisa que les determinacions de glucosa (83). En la mateixa línia, Capula et al. van mostrar que, en dones diagnosticades de DMG en el segon trimestre, els nivells d'HbA1c en rang no diabètic eren predictors de resultats obstètrics adversos, independentment del tipus de tractament que rebien (96). Tanmateix, hi ha pocs treballs que examinin els resultats materno-fetals en dones sense diabetis prèvia a qui s'ha mesurat l'HbA1c durant el primer trimestre. Un d'aquests treballs és el de Hughes et al., realitzat a Nova Zelanda en 16.122 dones, principalment d'origen caucàsic. La principal conclusió va ser que un punt de tall d'HbA1c del primer trimestre de 5,9% podia tenir un paper com a marcador de risc obstètric, associant-se a un major risc de presentar anomalies congènites greus, preeclàmpsia, distòcia d'espatlles i mort perinatal (56). Convé ressaltar que l'associació trobada amb les diferents complicacions obstètriques en la nostra cohort divergeix en alguns aspectes de la descrita per Hughes et al. El principal resultat materno-fetal del nostre estudi va ser la taxa de macrosomia, el risc de la qual es va associar de forma estadísticament significativa amb els nivells elevats d'HbA1c. Això té una gran importància, ja que la macrosomia és una de les principals causes de morbiditat obstètrica i perinatal i un factor de risc per al desenvolupament d'obesitat, resistència a la insulina i síndrome metabòlica a llarg termini (97-99). Per contra, en l'estudi de Nova Zelanda, els autors no van trobar cap correlació entre l'HbA1c del primer trimestre i el pes al naixement o les taxes de macrosomia. Aquestes discrepàncies poden ser, almenys en part, atribuïbles a les diferències d'origen ètnic de les dues poblacions d'estudi. La investigació de Hugues et al. es va dur a terme en una població predominantment caucàsica amb un risc relativament baix, mentre

que la població del present estudi es va caracteritzar per un predomini de minories ètniques com ara les dones indopakistaneses, llatinoamericanes, est-asiàtiques i magrebines. Estudis previs han informat d'una variabilitat interracial en els nivells d'HbA1c (57-69) i en els resultats obstètrics (70-79). A més, les dones amb diagnòstic de DMG van ser excloses de l'estudi de Nova Zelanda mentre que estaven incloses en el nostre treball, cosa que també podria explicar aquestes discrepàncies. En relació amb l'aparició de preeclàmpsia, ambdós estudis coincideixen a senyalar una HbA1c de primer trimestre $\geq 5,9\%$ com un bon marcador de risc.

Cal destacar també que, a diferència de a l'estudi de Hughes et al., els nostres resultats es van ajustar a l'anàlisi multivariada per potencials factors de confusió com ara l'IMC pregestacional, l'increment ponderal, l'ètnia o el diagnòstic de DMG (87-91,97-99). A més, és ben sabut que les hemoglobinopaties són més freqüents en algunes poblacions no caucàsiques i que la seva presència pot influir en els nivells d'HbA1c. En aquest sentit, es van incloure dades en l'anàlisi univariant i multivariant en relació als nivells d'hemoglobina i al volum corpuscular mitjà (VCM). D'aquesta manera es va tenir en compte la presència d'anèmia microcítica, característica d'algunes variants d'hemoglobina i de la deficiència de ferro, un factor important que influeix en els nivells d'HbA1c durant l'embaràs (29,33,43-45,100). Molts dels estudis que informen sobre els nivells d'HbA1c durant l'embaràs no ajusten per la presència d'anèmia, la qual cosa pot actuar com a factor de confusió. Ara bé, cal recordar que el VCM pot no ser un marcador fiable d'hemoglobinopatia en cas de presència de dèficit de vitamina B12 i/o deficiències de folat i, malauradament, en aquest estudi no es va disposar de l'electroforesi d'hemoglobina, que representa la prova d'elecció per al diagnòstic de les hemoglobinopaties.

D'altra banda, en el tercer article d'aquest treball, es va dur a terme una anàlisi retrospectiva a partir de la mateixa cohort, per avaluar la possible validesa d'altres punts de tall. En concret, un punt de tall $\geq 5,8\%$, es va relacionar amb un risc més de dues vegades superior d'aparició de macrosomia. A més a més, un llindar d'HbA1c $\geq 5,9\%$ es va associar amb una probabilitat tres vegades major de desenvolupar preeclàmpsia i $\geq 6,0\%$ amb un risc quatre vegades superior de nadó GEG. Aquests punts de tall podrien tenir un paper en el cribratge de dones no diabètiques amb alt risc obstètric, ja que seleccionarien un nombre petit de pacients (6,9%, 3,8% i 2,4% de la nostra cohort per una HbA1c $\geq 5,8\%$, $\geq 5,9\%$ i $> 6\%$, respectivament). No es va trobar cap associació entre la preeclàmpsia i una HbA1c $\geq 6,0\%$ o entre qualsevol complicació obstètrica i punts de tall més elevats. Això probablement sigui degut a una pèrdua de poder estadístic atès el petit nombre de dones amb nivells d'HbA1c per sobre d'aquest llindar.

Globalment, els nostres resultats donen suport al llindar proposat per Hughes et al. de 5,9% i fins i tot proposen un punt de tall inferior (5,8%) com a predictor de macrosomia. En concret un llindar d'HbA1c \geq 5,6% ja es va relacionar, encara que no de manera estadísticament significativa, amb un risc progressiu d'aparició de macrosomia. Les dones amb HbA1c \geq 5,8%, independentment del diagnòstic de DMG (ja que més de la meitat no assoleixen nivells d'hiperglucèmia en rang diagnòstic), presenten pitjors resultats obstètrics, probablement perquè també presentin nivells de glucèmia més elevats. De la mateixa manera, s'ha descrit un solapament entre l'HbA1c i el TTOG per al diagnòstic de diabetis en la població general i en el postpart de les dones amb antecedents de DMG (101-103). Això pot comportar que un nombre significatiu de dones estiguin mal classificades com a no diabètiques per criteris del TTOG, però que en canvi es poden identificar mitjançant l'HbA1c.

En conjunt, l'HbA1c del primer trimestre podria ser clínicament útil com a paràmetre addicional per identificar dones que podrien beneficiar-se d'un control estret i d'una intervenció precoç, abans de la detecció rutinària de DMG. Aquesta hipòtesi està en línia amb l'extreta per Rowan et al. a partir d'un estudi observacional realitzat a Nova Zelanda de les dones amb DMG diagnosticades mitjançant l'HbA1c del primer trimestre o el TTOG de 75 g abans de les 34 setmanes de gestació (55). Per protocol del centre, es considerava que una HbA1c 5,9-6,6% en el primer trimestre era diagnòstica de DMG sense necessitat de realitzar altres exploracions. D'altra banda, a les pacients diagnosticades de DMG mitjançant el TTOG, se'ls determinava automàticament els nivells d'HbA1c. Les gestants amb HbA1c entre 5,9-6,6% es van classificar en funció de si s'havien visitat abans de les 24 setmanes (tractament precoç, n = 134) o \geq 24 setmanes (tractament tardà, n = 151). Aquelles que presentaven HbA1c $<$ 5,9% es van etiquetar com a "altres DMG" (n = 661). Les dones en el grup de tractament tardà van presentar pitjors resultats obstètrics que les que presentaven una HbA1c $<$ 5,9% (altres DMG), però aquestes últimes van presentar taxes similars de complicacions obstètriques que les dones classificades en el grup de tractament precoç. Tanmateix, en comparar els grups de tractament precoç i tardà, el primer presentava menors taxes de preeclàmpsia (1,5 vs. 8,0%, p= 0,03). No van observar-se diferències estadísticament significatives en la resta de complicacions obstètriques entre el grup de tractament tardà i precoç. En conseqüència, els autors van suggerir que el tractament de les dones amb HbA1c \geq 5,9% abans de les 20-24 setmanes de gestació podria millorar els resultats obstètrics detectant menors taxes de preeclàmpsia (55).

7.3. Diferències en la utilitat de l'HbA1c del primer trimestre com a marcador de risc obstètric en funció de l'ètnia

Tanmateix cal tenir present, tal com es va evidenciar en el nostre quart treball, que l'associació entre l'HbA1c i l'aparició de complicacions obstètriques difereix segons l'ètnia. Tot i que pot tenir un paper com a predictor de risc obstètric en dones llatinoamericanes i indopaquistaneses, no es va detectar cap associació significativa en dones caucàsiques. Això fa pensar que, en comunitats amb diversos orígens ètnics, l'ús de l'HbA1c del primer trimestre hauria de ser individualitzat segons l'origen ètnic. En l'estudi de Hughes (56), els autors no van analitzar les diferències ètniques en la relació entre l'HbA1c i els resultats primaris, ja que la majoria de la cohort era d'ascendència caucàsica. No obstant, si es comparen els seus resultats amb els del grup caucàsic del nostre estudi, es poden destacar algunes similituds i diferències. En els dos estudis, no es va trobar cap associació estadísticament significativa entre els nivells d'HbA1c i l'aparició de macrosomia o GEG aplicant percentils de pes al naixement ajustats segons l'ètnia. Les troballes discordants relacionades amb el desenvolupament de preeclàmpsia podrien estar relacionades amb les diferències en la mida de la cohort. En el nostre treball es va calcular la mida de la mostra per avaluar l'associació entre una HbA1c $\geq 5,9\%$ i el risc de macrosomia, independentment de l'aparició de resultats secundaris. Per contra, la investigació de Hughes et al. es va dur a terme en una cohort notablement més gran que permetia analitzar esdeveniments de baixa freqüència com ara la preeclàmpsia. D'altra banda, les discrepàncies en els resultats també es podrien atribuir a diferències en les poblacions avaluades. Tot i que en l'estudi de Nova Zelanda una alta proporció de la cohort era d'ascendència caucàsica, més del 20% pertanyia a altres minories ètniques, principalment de les illes maoris i del Pacífic. Estudis previs han demostrat que aquests grups ètnics presenten diferències en termes de resultats materno-fetals i un major risc de diabetis en comparació amb els caucàsics (104,105). A més, també s'ha argumentat que la raça/ètnia pot representar un concepte d'ús clínic massa ambigu. La definició d'etnicitat ha de tenir en compte aspectes com ara factors culturals, econòmics, socials i biològics, així com els orígens geogràfics. Les dones caucàsiques d'Espanya i les de Nova Zelanda poden no compartir el mateix perfil metabòlic i, probablement, aquests factors culturals i socioeconòmics també poden tenir un paper rellevant en els resultats obstètrics que és difícil de mesurar. Finalment, cal recordar que, la recerca de Hughes et al. es va dur a terme en una cohort notablement àmplia que permetia disposar de suficient potència estadística per analitzar esdeveniments de baixa freqüència com la distòcia d'espatlles, la mort perinatal i les malformacions congènites.

Els estudis en població general en grups amb tolerància similar a la glucosa a partir de les determinacions de glucosa han demostrat nivells inferiors d'HbA1c en subjectes caucàsics en comparació amb altres ètnies com l'afroamericana i la llatinoamericana (57-68). El mecanisme d'aquesta disparitat racial en els nivells d'HbA1c no s'ha identificat clarament. S'han explorat com a col·laboradors les diferències en la prevalença dels trastorns que afecten el recanvi dels eritròcits, les hemoglobinopaties i les síndromes de la talassèmia, o les diferències en la glucèmia que no queden representades pels nivells en dejuni o a les 2 hores del TTOG (29,60,68). Les investigacions sobre aquesta disparitat en dones embarassades són escasses. Hartland et al. (69) van avaluar els rangs de referència de l'HbA1c per cada trimestre en funció de l'ètnia en gestants sense diabetis i van documentar nivells significativament més elevats en asiàtiques en comparació amb les seves homòlogues caucàsiques. Aquests resultats coincideixen amb les conclusions del nostre estudi en el qual les dones indopaquistaneses i est-asiàtiques presentaven els nivells més alts d'HbA1c del primer trimestre i, en canvi, les caucàsiques presentaven els nivells més baixos.

També s'han descrit disparitats racials en els resultats perinatals en dones amb i sense diabetis i fins i tot alguns autors han suggerit un menor risc de resultats adversos en els grups amb alt risc de DMG (73). Diversos estudis han senyalat diferències ètniques en la incidència de la macrosomia i GEG i alguns d'aquests indiquen un major risc en dones llatinoamericanes i magrebines (70,71,75) i un menor risc entre les indopaquistaneses (76,77). Els nostres resultats coincideixen amb els dels estudis anteriors. Amb relació al risc de preeclàmpsia, Gong et al. van avaluar aquest risc en funció de l'origen ètnic, a la ciutat de Nova York, entre 902.460 dones. Les dones mexicanes i afroamericanes presentaven el major risc de preeclàmpsia, mentre que les dones est-asiàtiques van tenir el més baix (78). Aquests resultats difereixen parcialment dels nostres, ja que, a la nostra cohort, les gestants est-asiàtiques van ostentar les taxes més altes de preeclàmpsia. Cal tenir en compte, però, que en el present estudi, les dones de est-asiàtiques es van agrupar en un sol grup mentre que, Gong et al., distingien entre dones del sud-est asiàtic (inclou Vietnam, Malàisia, Filipines i altres països del sud-est asiàtic) i est-asiàtiques (inclou Xina continental i Hong Kong, Taiwan, Corea, Japó i altres països est-asiàtics). Altres estudis han posat de relleu una marcada heterogeneïtat dins de la població asiàtica, amb diferents fenotips, geografia, cultura i religió, i han suggerit que el tractament d'aquests subgrups com a un grup racial únic pot emascarar els efectes de l'etnicitat sobre els resultats perinatals. En aquest sentit, Gong et al. van fer palès un risc més elevat de preeclàmpsia entre dones procedents del sud-est asiàtic en comparació amb les est-asiàtiques, amb el doble de risc entre les dones de

Filipines (78). Aquesta troballa és coherent amb estudis anteriors (105,106). D'altra banda, en la nostra cohort, les dones magrebines van exhibir la prevalença més baixa de preeclàmpsia, la qual cosa coincideix amb estudis anteriors en què les gestants nord-africanes presentaven el risc més baix (79).

No obstant això, la pregunta crítica no és si hi ha diferències racials en els nivells d'HbA1c del primer trimestre o en els resultats obstètrics; sinó si les diferències observades en els nivells d'HbA1c entre els diferents grups ètnics són clínicament significatives. Pel que fa la població general, s'han trobat resultats contradictoris en termes de complicacions cròniques. Harris et al. van concloure que existien diferències racials entre els individus amb DM2 en el risc de desenvolupar retinopatia i que aquestes diferències podien ser causades per una diferent susceptibilitat genètica als efectes adversos de la hiperglucèmia (107). En la mateixa línia, Tsugawa et al. van demostrar que el risc de retinopatia diabètica era superior per als afroamericans en comparació amb els caucàsics per qualsevol nivell d'HbA1c entre 5,0 i 7,0%. A més, el risc de retinopatia en els afroamericans amb una HbA1c entre 5,5 i 5,9% era comparable al risc per una HbA1c entre 6,0 i 6,4% en els caucàsics (108). Kehl et al. van explorar l'associació entre l'HbA1c i la mortalitat cardiovascular en la població adulta sense diabetis de l'estudi NHANES III, centrant-se en l'impacte de la raça. Es va trobar una associació significativa entre nivells d'HbA1c en rang no diabètic amb un major risc de mortalitat cardiovascular en els subjectes caucàsics, mentre que no es van observar associacions significatives en els mexicans americans o en els afroamericans (109). Per contra, estudis posteriors han suggerit que l'associació entre l'HbA1c i el risc de complicacions cròniques podria ser similar entre les ètnies (110). En aquest sentit, no s'ha assolit un consens estricte sobre si s'haurien d'emprar diferents punt de tall diagnòstics per l'HbA1c en diferents grups racials per predir el risc de complicacions cròniques. El nostre estudi s'afegeix a aquest debat essent el primer que descriu les diferències ètniques en l'associació entre els nivells d'HbA1c del primer trimestre i el desenvolupament de complicacions obstètriques i suggerint que aquesta associació pot diferir segons l'origen ètnic.

7.4. L'associació entre la glucèmia plasmàtica del primer trimestre i el desenvolupament de resultats materno-fetals adversos

En darrer lloc, el potencial rol d'altres marcadors per detectar risc obstètric va ser explorat en el nostre tercer treball. En aquest sentit, la glucèmia plasmàtica és un altre paràmetre fàcil d'obtenir, segur i barat, que s'ha utilitzat conjuntament amb l'HbA1c durant el primer

trimestre per a la detecció de DM2 no coneguda. Els mesuraments de glucosa plasmàtica en dejú també tenen l'avantatge de ser més reproduïbles, no afectats per l'origen ètnic i s'ha descrit que varien poc durant la gestació (80-82). Malgrat tot, en el nostre estudi no es va demostrar una utilitat superior a la de l'HbA1c en predir complicacions materno-fetals ja que no es va trobar una associació significativa dels nivells de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre amb cap resultat advers de l'embaràs, excepte una associació no gradual entre una glucèmia plasmàtica > 80 mg/dl i l'aparició de preeclàmpsia. Aquest llinar no es va considerar clínicament rellevant com a punt de cribratge, ja que seleccionava un nombre molt gran de dones (el 81% de la nostra població).

Pel que fa la glucèmia plasmàtica en dejú, hi ha evidència d'una relació clara entre les determinacions del segon trimestre i el desenvolupament de complicacions obstètriques. En aquest sentit, en l'estudi HAPO, es van trobar correlacions estadísticament significatives entre els nivells d'HbA1c i les determinacions de glucosa del TTOG, essent la correlació amb la glucèmia plasmàtica en dejú la més significativa. De fet, els mesuraments de glucosa en el segon trimestre van ésser més predictors de resultats adversos que els mateixos valors d'HbA1c (83). Ara bé, l'associació entre els nivells de glucosa plasmàtica en dejú del primer trimestre i el risc de complicacions materno-fetals no està encara clara. Riskin-Mashiah et al. van dur a terme una avaluació retrospectiva de 6.129 dones (85) en què, en contraposició a les nostres troballes, es van documentar associacions graduals entre nivells en rang no diabètic i els resultats primaris. En concret, es va demostrar una potent associació amb l'aparició de macrosomia i de nadons GEG que s'incrementava a major categoria de glucosa (OR 2,41 (1,35-4,29) en la categoria de glucosa més alta en comparació amb la categoria més baixa ($p < 0,0001$)) i que persistia fins i tot després d'excloure les dones que desenvolupaven DMG. Ara bé, no es va trobar cap clar llinar de glucosa que posés a les dones gestants en un risc significativament major de complicacions obstètriques. A més, cal assenyalar que els resultats es van ajustar per la paritat i l'edat materna, però no per l'IMC o l'increment ponderal (85). Diversos estudis han descrit una correlació entre els nivells de glucosa plasmàtica del primer trimestre i l'IMC pregestacional així com una associació entre l'augment de pes durant l'embaràs i el desenvolupament de macrosomia, especialment en dones amb sobrepès o obeses (86-91,111-113). Així és que, en el nostre estudi, es van incloure en l'anàlisi multivariant els factors de risc coneguts per a macrosomia i preeclàmpsia, incloent-hi l'IMC pregestacional, l'increment ponderal, l'etnicitat i el diagnòstic de DMG. Per la seva banda, Liu et al. van examinar els nivells de glucosa plasmàtica en dejú del primer trimestre com una variable contínua en 2.284 dones i

van trobar una associació independent amb el pes al naixement (coeficient de correlació parcial $r = 0,089$, $p < 0,001$) després d'ajustar per l'edat materna, l'IMC abans de l'embaràs, l'augment de pes abans i després del TTOG, la setmana gestacional, el diagnòstic de DMG i el sexe neonatal (86,114). A més, els nadons de mares amb DMG no van presentar un pes superior en comparació amb els de mares amb tolerància normal a la glucosa, la qual cosa suggereix que la glucèmia en dejú de la mare afecta al creixement del fetus de forma més important que la glucèmia postprandial o el diagnòstic de DMG. Tanmateix, en aquest cas tampoc no es van poder definir límits evidents a partir dels quals augmentés de forma significativa el risc obstètric i, a més a més, no es va estudiar l'associació dels nivells de glucèmia plasmàtica en dejú amb altres variables com la taxa de macrosomia o de GEG. Els nostres resultats també difereixen en aquest punt ja que no vam observar cap correlació entre el pes al néixer i els nivells de glucosa plasmàtica en dejú o els d'HbA1c. Aquestes discrepàncies es podrien atribuir, un cop més, a diferències en l'origen ètnic de les dues poblacions d'estudi. La investigació de Liu et al. es va dur a terme en una població predominantment est-asiàtica, especialment en dones d'origen xinès, mentre que la població del present estudi mostrava una gran representació de les dones d'origen caucàsic i d'altres ètnies com les indopakistaneses o les llatinoamericanes. Com s'ha dit, estudis previs han documentat una variabilitat interracial en els resultats de l'embaràs i en la interrelació entre la hiperglucèmia i el desenvolupament de macrosomia (72,73,75).

En conjunt, segons els nostres resultats, la determinació de la glucèmia plasmàtica en dejú no sembla ser un millor predictor de resultats obstètrics adversos que l'HbA1c. En aquest sentit, val la pena destacar que, a diferència del que succeeix amb l'HbA1c, el dejuni és un requisit obligatori per mesurar els nivells de glucèmia plasmàtica basal. El fet que no puguem garantir que tots els mesuraments de glucosa es van dur a terme en aquestes condicions podria contribuir a explicar la no associació entre els mateixos i l'aparició de complicacions materno-fetals. D'altra banda, s'han descrit variacions en les concentracions de glucosa en plasma en funció de la durada del dejuni (115).

8. LIMITACIONS

Aquest treball no està exempt de limitacions. La principal és el considerable nombre de dones que van continuar el seguiment o finalitzar la gestació en altres centres (15-18%), la qual cosa podria exercir un cert biaix de selecció en no disposar de dades sobre els resultats obstètrics. No obstant això, el percentatge de gestants perdudes durant el seguiment va ser significativament inferior al descrit en l'estudi de Hughes et al (56).

Les dones amb diagnòstic de DMG no van ser excloses i la intervenció en aquest grup de pacients podria haver introduït un biaix modificant els resultats de l'embaràs. Tanmateix, el diagnòstic de DMG es va incloure com a factor de confusió en els anàlisis multivariants i, per tant, no s'espera que tingui una influència significativa en els resultats.

D'altra banda, no es van analitzar altres complicacions obstètriques que s'han descrit en relació amb la diabetis i la gestació, com ara les anomalies congènites greus o la mortalitat perinatal, a causa de la baixa freqüència d'aquests esdeveniments que, juntament amb la baixa freqüència de dones amb alts valors d'HbA1c i de glucèmia plasmàtica en dejú, haurien requerit una població d'estudi molt més gran per disposar de prou potència estadística per detectar diferències estadísticament significatives en aquests resultats. Finalment, no vam distingir entre les dones amb preeclàmpsia lleu i greu i tampoc entre aquelles amb preeclàmpsia d'inici precoç (abans de la setmana 34) que solen desenvolupar una preeclàmpsia més greu i, per tant, tenen més probabilitat de patir un part prematur.

Pel que fa la influència de l'origen ètnic, convé subratllar que les dones est-asiàtiques es van agrupar en un mateix grup, sense distinció entre aquelles que provenien del sud-est asiàtic i les est-asiàtiques malgrat les diferències evidents que hi ha entre aquests dos grups en termes de fenotip, cultura i religió. Així mateix, les dones llatinoamericanes també es van agrupar en un únic grup malgrat l'heterogeneïtat dels països que el conformen. D'altra banda, no es va disposar de dades sobre paràmetres socioeconòmics incloent el nivell d'ingressos, el nivell educatiu i el grau de discriminació i exclusió social, que se sap que tenen una influència en els resultats perinatals, independentment de l'ètnia. Tampoc no es va recollir informació sobre l'ètnia paterna.

En últim terme, cal tenir en compte que la fragmentació de la nostra cohort en diversos grups ètnics pot haver provocat una pèrdua de poder estadístic a l'hora d'avaluar la relació entre els resultats obstètrics i l'HbA1c en funció de l'ètnia a causa de, principalment, la reducció de la mida de la mostra. Per tant, els nostres resultats han de ser interpretats amb precaució. Precisament, les dones magrebines i est-asiàtiques van ser excloses de l'anàlisi multivariant perquè la grandària de la mostra era insuficient per poder realitzar l'anàlisi. En el cas de les

dones llatinoamericanes, la grandària de la mostra va ser propera a l'estimada i es van poder establir associacions estadísticament significatives entre els nivells d'HbA1c i el desenvolupament de complicacions obstètriques.

D'altra banda, en l'article sobre l'impacte clínic de la DME (article 1), el petit volum de la mostra, especialment en el grup amb DME, va constituir una de les principals limitacions de l'estudi. En aquest mateix article cal destacar també que, a causa de la naturalesa retrospectiva del disseny, les dades sobre dones amb avortament espontani precoç o interrupció legal de l'embaràs no estaven disponibles. A més, a algunes dones amb avortament tardà, pot ser que no se'ls arribés a realitzar el cribratge de diabetis i, per tant, no es van poder classificar com a DMG o DME. Així mateix, no es coneix quina és l'aplicabilitat dels criteris de l'ADA per diagnosticar DME en el segon i tercer trimestre de l'embaràs ni l'impacte que això pot tenir en els resultats obstètrics. Per tant, reconeixem que, en una proporció significativa de les dones, aquesta circumstància pot haver interferit en la precisió dels nostres resultats.

9. CONCLUSIONS

- A. El diagnòstic de DME (o DM2 no coneguda) durant la gestació incrementa dramàticament el risc de complicacions obstètriques en comparació amb el diagnòstic de DMG. Aquestes dones es diagnostiquen habitualment de forma tardana i pertanyen majoritàriament a ètnies minoritàries, motiu pel qual la nostra atenció s'hauria de focalitzar especialment en aquests col·lectius i en assolir un diagnòstic i tractament precoç.

- B. La determinació d'HbA1c en el primer trimestre permet identificar de forma senzilla i precoç a un subgrup de gestants amb alt risc de presentar resultats obstètrics adversos independentment de si aquestes dones són diagnosticades de DMG posteriorment. Aquesta estratègia pot proporcionar una bona oportunitat per millorar el cribratge de les dones d'alt risc.

- C. El punt de tall d'HbA1c del primer trimestre de 5,9% descrit prèviament pot ser útil també en la nostra població de referència multiètnica per identificar dones amb major risc de desenvolupar macrosomia i preeclàmpsia.

- D. En el nostre àmbit, un punt de tall d'HbA1c del primer trimestre inferior al descrit prèviament ($\geq 5,8\%$) s'ha relacionat també de forma independent amb un risc incrementat de macrosomia.

- E. Els nivells de glucèmia plasmàtica en dejú del primer trimestre no representen un millor marcador de risc de complicacions materno-fetals que els d'HbA1c ja que no s'ha trobat cap correlació clínicament rellevant entre els nivells de glucèmia plasmàtica i els resultats obstètrics adversos.

- F. La utilitat dels nivells d'HbA1c del primer trimestre com a predictors de risc obstètric difereix segons l'ètnia: en les dones llatinoamericanes i indopakistaneses funciona com una variable predictiva independent mentre que en aquelles d'origen caucàsic no s'han trobat associacions significatives.

10. LÍNEES DE FUTUR

A raó de les conclusions extretes en aquest projecte de recerca considerem que la inclusió dels nivells d'HbA1c en l'analítica del primer trimestre pot ser una eina útil per tal d'identificar de forma precoç dones sense diabetis que, independentment del resultat del cribatge de DMG del segon trimestre, presenten un elevat risc obstètric.

Resta per establir en estudis a més gran escala que incloguin poblacions d'origen multiètnic, la utilitat de l'HbA1c del primer trimestre en grups ètnics concrets que no han pogut ser valorats en aquest estudi i la necessitat d'establir punts de tall adaptats a cada grup.

D'altra banda, seria necessària l'elaboració d'un estudi intervencional que compari els resultats obstètrics de les gestants sense diagnòstic de DMG ni diabetis mellitus prèvia amb HbA1c $\geq 5,9\%$ al randomitzar-les en un grup d'intervenció i un altre de maneig conservador i en comparança amb les dones amb HbA1c $< 5,9\%$. Això ens permetria avaluar quin és el veritable impacte de la detecció i tractament precoç d'aquestes gestants en termes de resultats materno-fetals. En últim terme, també seria prioritari analitzar el cost-efectivitat d'aquesta estratègia en comparació amb l'abordatge actual.

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183–1197.
- [2] Buckley BS, Harreiter J, Damm P, Corcoy R, Chico A, Simmons D, et al. DALI Core Investigator Group. Gestational diabetes mellitus in Europe: prevalence, current screening practice and barriers to screening. A review. *Diabet Med*. 2012;29:844-54.
- [3] Gilmartin AB, Ural SH, Repke JT. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol*. 2008;1(3):129-34.
- [4] Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25:1862-8.
- [5] Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9677):1773-9.
- [6] Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-86.
- [7] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
- [8] Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014;37:2442-50.
- [9] Metzger BE. Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 1991;40(Suppl. 2):197–201.

- [10] Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88–93.
- [11] Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996-2001. *Diabetes Care*. 2006;29(2):232–5.
- [12] Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008;31(5):899–904.
- [13] Bardenheier BH, Imperatore G, Devlin HM, Kim SY, Cho P, Geiss LS. Trends in pre-pregnancy diabetes among deliveries in 19 U.S. states, 2000-2010. *Am J Prev Med*. 2015;48(2):154-161.
- [14] Razzaghi H, Marcinkevage J, Peterson C. Prevalence of undiagnosed diabetes among non-pregnant women of reproductive age in the United States, 1999–2010. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(1):71-3.
- [15] Diabetes mellitus y embarazo: Guía Asistencial. 3ª edición [internet]. Madrid: Grupo Español de Diabetes y Embarazo; 2005 [Consulta el 10 d'Agost de 2015]. Disponible a: <http://www.avancesendiabetologia.org/>
- [16] Wong T, Ross GP, Jalaludin BB, Flack JR. The clinical significance of overt diabetes in pregnancy. *Diabet Med*. 2013;30(4):468-74.
- [17] Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, Nagase S, Yaegashi N, Sagawa N, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: A retrospective multi-institutional study in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(1):20-5.

- [18] Nordin NM, Wei JW, Naing NN, Symonds EM. Comparison of maternal–fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(1):107-14.
- [19] Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, et al. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(2):413-9.
- [20] Tallarigo L, Giampetrio O, Penno G, Miccoli R, Gregori G, Navalesi R. Relation of glucose tolerance to complications of pregnancy in non-diabetic women. *N Engl J Med.* 1986;315:989-92.
- [21] Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):146-56.
- [22] Moses RG, Calvert D. Pregnancy outcomes in women without gestational diabetes mellitus related to the maternal glucose level: is there a continuum of risk? *Diabetes Care.* 1995;18(12):1527-33.
- [23] Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel (2010). Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010;33(3):676-82.
- [24] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90.
- [25] American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.

- [26] Park S, Kim SH. Women with rigorously managed overt diabetes during pregnancy do not experience adverse infant outcomes but do remain at serious risk of postpartum diabetes. *Endocr J*. 2015;62:319-27.
- [27] Blumer I, Hadar E, Hadden D, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-49.
- [28] Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements*. 2013;29:1–31.
- [29] Hughes RC, Rowan J, Florkowski CM. Is there a role for HbA1c in pregnancy? *Curr Diab Rep*. 2016;16(1):5.
- [30] WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy [internet]. [Consulta el 10 Agost de 2015]. Disponible a: http://www.who.int/diabetes/publications/Hyperglycaemia_In_Pregnancy/
- [31] Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(2): 284-295.
- [32] Radder JK, Van Roosmalen J. HbA1c in healthy, pregnant women. *Neth J Med*. 2005;63(7):256–9.
- [33] Rafat D, Ahmad J. HbA1c in pregnancy. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(1):59-64.
- [34] Nielsen LR, Ekbohm P, Damm P, Glümer C, Frandsen MM, Jensen DM, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1200-1.
- [35] Worth R, Potter JM, Drury J, Fraser RB, Cullen DR. Glycosylated haemoglobin in normal pregnancy: a longitudinal study with two independent methods. *Diabetologia*. 1985;28(2):76–9.

- [36] Versantvoort AR, van Roosmalen J, Radder JK. Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med*. 2013;71(1):22–5.
- [37] O’Shea P, O’Connor C, Owens L, Carmody L, Avalos G, Nestor L, et al. Trimester-specific reference intervals for IFCC standardised haemoglobin A(1c): new criterion to diagnose gestational diabetes mellitus (GDM)? *Ir Med J*. 2012;105(5 Suppl):29–31.
- [38] Hiramatsu Y, Shimizu I, Omori Y, Nakabayashi M. JGA (Japan Glycated Albumin) Study Group. Determination of reference intervals of glycated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. *Endocr J*. 2012;59(2):145–51.
- [39] Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, Di Cianni G, Cuccuru I, Pellegrini G, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem*. 2006;52(6):1138–43.
- [40] O’Kane MJ, Lynch PL, Moles KW, Magee SE. Determination of a diabetes control and complications trial-aligned HbA1c reference range in pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2001;311(2):157-9.
- [41] Jiao Y, Okumiya T, Saibara T, Park K, Sasaki M. Abnormally decreased HbA1c can be assessed with erythrocyte creatine in patients with a shortened erythrocyte age. *Diabetes Care*. 1998;21:1732–5.
- [42] Lind T, Billewicz WZ, Brown G. A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1973;80(12):1033–9.
- [43] Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126-8.
- [44] El-Agouza I, Abu Shahla A, Sirdah M. The effect of iron deficiency anaemia on the levels of haemoglobin subtypes: possible consequences for clinical diagnosis. *Clin Lab Haematol*. 2002;24(5): 285–9.

- [45] Rafat D, Rabbani TK, Ahmad J, Ansari MA. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(2):102–5.
- [46] NGSP: HbA1c methods: effects of hemoglobin variants (HbC, HbS, HbE and HbD traits) and elevated fetal hemoglobin (HbF) [internet]. [Consulta el 10 d'Agost de 2015]. Disponible a: <http://www.ngsp.org/interf.asp>
- [47] Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcomes of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *BMJ*. 2002;325(7375):1275–6.
- [48] Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M, et al. ATLANTIC DIP: pregnancy outcome for women with pregestational diabetes along the Irish Atlantic seaboard. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1205–6.
- [49] Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Moelsted-Pedersen L, Westergaard JG, et al. Peri-conceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1046–8.
- [50] Murphy HR, Steel SA, Roland JM, Morris D, Ball V, Campbell PJ, et al. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by type 1 and type 2 diabetes: influences of glycaemic control, obesity and social disadvantage. *Diabet Med*. 2011;28(9):1060–7.
- [51] Tennant PW, Glinianaia SV, Bilous RW, Rankin J, Bell R. Pre-existing diabetes, maternal glycosylated haemoglobin, and the risks of fetal and infant death: a population-based study. *Diabetologia*. 2014;57(2):285–94.
- [52] Glinianaia SV, Tennant PW, Bilous RW, Rankin J, Bell R. HbA(1c) and birthweight in women with pre-conception type 1 and type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia*. 2012;55(12):3193–203.

- [53] Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Pearson DW, Walker JD, Maresh MJ, et al. Optimal glycemic control, pre-eclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1683–8.
- [54] National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period [internet]. [Consulta el 10 d'Agost de 2015]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/>.
- [55] Rowan JA, Budden A, Ivanova V, Hughes RC, Sadler LC. Women with an HbA1c of 41-49 mmol/mol (5.9-6.6%): a higher risk subgroup that may benefit from early pregnancy intervention. *Diabet Med*. 2016;33(1):25–31.
- [56] Hughes RC, Moore MP, Gullam JE, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c >5.9% (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2953–9.
- [57] Saaddine JB, Fagot-Campagna A, Rolka D, Narayan KM, Geiss L, Eberhardt M, et al. Distribution of HbA(1c) levels for children and young adults in the U.S.: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1326-30.
- [58] Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2453-7.
- [59] Brown AF, Gregg EW, Stevens MR, Karter AJ, Weinberger M, Safford MM, et al. Race, ethnicity, socioeconomic position, and quality of care for adults with diabetes enrolled in managed care: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) Study. *Diabetes Care*. 2005;28(12):2864–70.
- [60] Herman WH. Do race and ethnicity impact hemoglobin A1c independent of glycemia? *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(4):656-60.

- [61] Bleyer A, Hire D, Russell G, Xu J, Divers J, Shihabi Z, et al. Ethnic variation in the correlation between random serum glucose concentration and glycated haemoglobin. *Diabetic Medicine*. 2009;26(2):128-133.
- [62] Booth R, Jiang Y, Morrison H, Orpana H, Rogers Van Katwyk S, Lemieux C. Ethnic dependent differences in diagnostic accuracy of glycated hemoglobin (HbA1c) in Canadian adults. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;136:143-149.
- [63] Viberti G, Lachin J, Holman R, Zinman B, Haffner S, Kravitz B, et al. ADOPT Study Group. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabet Med*. 2006;23(12):1289-94.
- [64] Holcomb WL, Mostello DJ, Leguizamon GF. African-American Women Have Higher Initial HbA1c Levels in Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care*. 2001;24(2):280-283.
- [65] Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, Vaccarino V, Rhee MK, Twombly JG, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med*. 2010;152(12):770-7.
- [66] Likhari T, Gama R. Glycaemia-independent ethnic differences in HbA(1c) in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabet Med*. 2009;26(10):1068-9.
- [67] Mostafa SA, Davies MJ, Webb DR, Srinivasan BT, Gray LJ, Khunti K. Independent effect of ethnicity on glycemia in South Asians and white Europeans. *Diabetes Care*. 2012;35(8):1746-8.
- [68] Herman W, Cohen R. Racial and ethnic differences in the relationship between A1c and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1067-72.
- [69] Hartland AJ, Smith JM, Clark PM, Webber J, Chowdhury T, Dunne F. Establishing trimester- and ethnic group-related reference ranges for fructosamine and A1c in non-diabetic pregnant women. *Ann Clin Biochem*. 1999;36(Pt.2):235-7.

- [70] Aulinas A, Biagetti B, Vinagre I, Capel I, Ubeda J, María MÁ, et al. Gestational diabetes mellitus and maternal ethnicity: high prevalence of fetal macrosomia in non-Caucasian women. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(6):240-5.
- [71] Hernandez-Rivas E, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Sagarra E, Chillaron JJ, Paya A, et al. Gestational diabetes in a multiethnic population of Spain: clinical characteristics and perinatal outcomes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(2):215-21.
- [72] Bowers K, Laughon SK, Kiely M, Brite J, Chen Z, Zhang C. Gestational diabetes, pre-pregnancy obesity and pregnancy weight gain in relation to excess fetal growth: variations by race/ethnicity. *Diabetologia*. 2013;56(6):1263-71.
- [73] Mocarski M, Savitz DA. Ethnic differences in the association between gestational diabetes and pregnancy outcome. *Matern Child Health J*. 2012;16(2):364-73.
- [74] Bryson CL, Ioannou GN, Rulyak SJ, Critchlow C. Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension. *Am J Epidemiol*. 2003;158(12):1148-53.
- [75] Homko CJ, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care*. 1995;18:1442–5.
- [76] Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(3):278-85.
- [77] Esakoff TF, Caughey AB, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Cheng YW. Perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus by race/ethnicity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(3):422-6.
- [78] Gong J, Savitz DA, Stein CR, Engel SM. Maternal ethnicity and pre-eclampsia in New York City, 1995-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):45-52.
- [79] Silva JK, Kaholokula JK, Ratner R, Mau M. Ethnic differences in perinatal outcome of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2006;29:2058–63.

- [80] Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):46-52.
- [81] Mooy JM, Grootenhuis PA, de Vries H, Kostense PJ, Popp-Snijders C, Bouter LM, et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentration measured by two oral glucose tolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn study. *Diabetologia.* 1996;39(3):298-305.
- [82] Mc Cance DR, Hanson RL, Pettit DJ, Bennett PH, Hadden DR, Knowler WC. Diagnosing diabetes mellitus: do we need new criteria? *Diabetologia.* 1997;40:247-55.
- [83] Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study associations of maternal HbA1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574-80.
- [84] Chastang N, Hartemann-Heurtier A, Sachon C, Vauthier D, Darbois Y, Bissery A, et al. Comparison of two diagnostic tests for gestational diabetes in predicting macrosomia. *Diabetes Metab.* 2003;29(2 Pt 1):139-44.
- [85] Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1639-43.
- [86] Liu B, Chen H, Xu Y, An C, Zhong L, Wang X, et al. Fetal growth is associated with maternal fasting plasma glucose at first prenatal visit. *PLoS One.* 2014;9(12):e116352.
- [87] Richardson C, Trotman H. Risk factors for the delivery of macrosomic infants at the University Hospital of the West Indies. *Am J Perinatol.* 2014;31(11):927–32.
- [88] HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with maternal body mass index. *BJOG.* 2010;117(5):575-84.

- [89] Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F. ATLANTIC DIP Collaborators. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care*. 2010;33(3):577-9.
- [90] Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, et al. Multicentre Study Group on Mode of Delivery in Friuli Venezia Giulia. The role of gestational diabetes, pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:23.
- [91] Egan AM, Denny MC, Al-Ramli W, Heerey A, Avalos G, Dunne F. ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):212-9.
- [92] Nielsen GL, Sørensen HT, Nielsen PH, Sabroe S, Olsen J. Glycosylated hemoglobin as predictor of adverse fetal outcome in type 1 diabetic pregnancies. *Acta Diabetol*. 1997;34(3):217-22.
- [93] Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2612-6.
- [94] Gold AE, Reilly R, Little J, Walker JD. The effect of glycemic control in the pre-conception period and early pregnancy on birth weight in women with IDDM. *Diabetes Care*. 1998;21(4):535-8.
- [95] Page RC, Kirk BA, Fay T, Wilcox M, Hosking DJ, Jeffcoate WJ. Is macrosomia associated with poor glycaemic control in diabetic pregnancy? *Diabet Med*. 1996;13(2):170-4.
- [96] Capula C, Mazza T, Vero R, Costante G. HbA1c levels in patients with gestational diabetes mellitus: Relationship with pre-pregnancy BMI and pregnancy outcome. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(11):1038-45.
- [97] Henriksen T. The macrosomic fetus: a challenge in current obstetrics. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(2):134-45

- [98] Alsammani MA, Ahmed SR. Fetal and maternal outcomes in pregnancies complicated with fetal macrosomia. *N Am J Med Sci.* 2012;4(6):283–6.
- [99] Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;111(1):9-14.
- [100] Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2010;33(4):780–5.
- [101] Benaiges D, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, Mas A, Puig de Dou J, Sagarra E, et al. Role of A1c in the postpartum screening of women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(7):687–90.
- [102] Mann DM, Carson AP, Shimbo D, Fonseca V, Fox CS, Muntner P. Impact of A1C screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2190–5.
- [103] Saukkonen T, Cederberg H, Jokelainen J, Laakso M, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Limited overlap between intermediate hyperglycemia as defined by A1C 5.7-6.4%, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 2011;34(10):2314–6.
- [104] Ekeroma AJ, Craig ED, Stewart AW, Mantell CD, Mitchell EA. Ethnicity and birth outcome: New Zealand trends 1980-2001: Part 3. Pregnancy outcomes for Pacific women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2004;44(6):541-544.
- [105] Rao AK, Daniels K, El-Sayed YY, Moshesh MK, Caughey AB. Perinatal outcomes among Asian American and Pacific Islander women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:834–838.
- [106] Wong LF, Caughey AB, Nakagawa S, Kaimal AJ, Tran SH, Cheng YW. Perinatal outcomes among different Asian-American subgroups. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Oct;199(4):382.e1-6.

- [107] Harris EL, Sherman SH, Georgopoulos A. Black-white differences in risk of developing retinopathy among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:779–783.
- [108] Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, Taylor WC, Wee CC. Should the hemoglobin A1c diagnostic cutoff differ between blacks and whites? A cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2012;157:153–159.
- [109] Kehl KG, Findeisen HM, Fardo DW, Bruemmer D, Mannino DM, Sanderson WT. Race-ethnicity as an effect modifier of the association between HbA1c and mortality in U.S. adults without diagnosed diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(2):275-81.
- [110] Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in A1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care*. 2016;39:1462–1467.
- [111] Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet*. 2010;376(9745):984-90.
- [112] Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, Schmidt MM, Mullen JA, LeBlanc ES, et al. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose. *Obstet Gynecol*. 2008;112(5):1007-14.
- [113] Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL. Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough? *Obstet Gynecol*. 2007;110(4):752-8.
- [114] Liu B, Geng H, Yang J, Zhang Y, Deng L, Chen W, et al. Early pregnancy fasting plasma glucose and lipid concentrations in pregnancy and association to offspring size: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:56.
- [115] Sacks DA, Chen W, Wolde-Tsadik G, Buchanan TA. Fasting Plasma Glucose Test at the First Prenatal Visit as a Screen for Gestational Diabetes. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1197-203.

