



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Utilidad de tres biomarcadores asociados al metabolismo glucídico y lipídico como factores predictivos de riesgo de resultados adversos materno-fetales y neonatales en gestantes no diabéticas con test de cribado positivo.

Alumna: Lidia Eloísa Martínez Gascón

Tutora: Esther Caparrós Cayuela

Curso: 2015-2016



Alumna: Lidia Eloísa Martínez Gascón

Tutora: Esther Caparrós Cayuela

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la asociación de los siguientes biomarcadores maternos: Hemoglobina glicosilada, Triglicéridos y Adiponectina con la macrosomía y otros resultados adversos (distocia de hombros, distrés respiratorio, hipoglucemia e ictericia), así como estudiar su utilidad como predictores. Valorar la asociación entre los biomarcadores y la forma inicio y tipo de parto. También se estudiará la influencia del sexo fetal en la macrosomía y en los resultados obstétricos y neonatales adversos.

Diseño: Estudio analítico observacional de cohorte prospectivo.

Ámbito: Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario Santa Lucía de Cartagena. Este Servicio realiza el control analítico de la gestación a 3000 mujeres/año aproximadamente, de estas alrededor de un 25% no son diagnósticas de DMG pero dieron positiva la prueba de cribado.

Sujetos: Mujeres gestantes entre 18 y 42 años que acuden consecutivamente al Servicio de Análisis Clínicos entre la semana 25⁺⁰ y 27⁺⁶ para estudio diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional con test de O'Sullivan positivo y test de tolerancia oral a la glucosa negativo.

Mediciones principales: Maternas: HbA1c, Triglicéridos, Adiponectina, talla, peso previo a la semana 12 de gestación, peso en la semana 25-27, peso a partir de la semana 36, Inicio de parto, tipo de parto. Neonatales: talla, peso al nacer, perímetro cefálico, hipoglucemia, ictericia, distocia de hombros, distrés respiratorio, macrosomía, sexo.

Análisis estadístico: Para valorar si nuestros biomarcadores predicen el peso del neonato y los resultados adversos materno-fetales y neonatales se realizarán una Regresión lineal múltiple y una Regresión logística binaria respectivamente y se valorará la exactitud calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo mediante curvas ROC.

PALABRAS CLAVE:

Adiponectina, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, diabetes gestacional, macrosomía, sensibilidad y especificidad.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association of maternal biomarkers: glycosylated hemoglobin, triglycerides and adiponectin with macrosomia and other adverse outcomes (shoulder dystocia, respiratory distress syndrome, hypoglycemia and neonatal hyperbilirubinemia) and study their usefulness as predictors. To assess the association between biomarkers and the onset and mode of delivery. Moreover, we will study the influence of fetal sex in the macrosomia and adverse obstetrical and neonatal outcomes.

Design: Analytical observational prospective cohort study.

Scope: The study will be carried out in the Clinical Analysis Department, Santa Lucia University Hospital, Cartagena. The analytical control of gestation assessed in our department is 3000 women / year approximately, about 25% are not diagnosed of gestational diabetes mellitus but they present positive screening test.

Subjects: Pregnant women between 18 and 42 years consecutively attended in the Clinical Analysis Department between weeks 25⁺⁰ and 27⁺⁶ enrolled for diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus with positive O'Sullivan test and negative oral glucose tolerance test.

Main measurements: Maternal: glycosylated hemoglobin, triglycerides, adiponectin, size, prior to the 12th week of gestation weight, weight at week 25 to 27, weight after 36 weeks, onset of delivery, mode of delivery. Neonatal: size, birth weight, head circumference, hypoglycemia, neonatal hyperbilirubinemia, shoulder dystocia, respiratory distress syndrome, macrosomia, sex.

Statistical analysis: To assess whether our biomarkers predict birth weight and maternal-fetal and neonatal adverse outcomes multiple linear regression and binary logistic regression, respectively, will be performed and the accuracy will be assessed by calculating sensitivity, specificity, positive and negative predictive value by ROC curves.

KEY WORDS

Adiponectin, glyated hemoglobin, triglycerides, gestational diabetes, macrosomia, sensitivity, specificity.

ÍNDICE

• Introducción	4
• Antecedentes y estado actual del tema	
• Evolución histórica de los criterios diagnósticos de DMG	5
• Estrategia diagnóstica actual	8
• Resultados adversos maternos-fetales y neonatales asociados a DMG	9
• Estudios sobre el tratamiento de la DMG y de la intolerancia a la glucosa moderada y leve	11
• Biomarcadores en el contexto de la DMG, del peso neonatal y de los resultados adversos maternos y neonatales	12
• Hipótesis	15
• Objetivos	15
• Metodología	
• Diseño	15
• Ámbito de aplicación	15
• Población de estudio	16
• Tamaño muestral	16
• Variables a estudio	17
• Recogida de variables	18
• Métodos analíticos	20
• Análisis de datos	22
• Dificultades y limitaciones	23
• Plan de trabajo	24
• Consideraciones éticas y legales	26
• Aplicabilidad y utilidad de resultados	26
• Plan de difusión	29
• Equipamiento y medios materiales	29
• Presupuesto y financiación	30
• Investigaciones futuras	30
• Referencias bibliográficas	31
• Anexos	38

INTRODUCCIÓN

Clásicamente se ha definido como diabetes mellitus gestacional (DMG) a toda intolerancia a los hidratos de carbono de intensidad variable, de comienzo o primer diagnóstico durante la gestación. Esta definición se aplica independientemente de que pudiera existir con anterioridad al embarazo, de las semanas de gestación al momento del diagnóstico, del tipo de tratamiento utilizado para conseguir el control metabólico y de su persistencia una vez finalizada la gestación [1-3].

La DMG es la complicación metabólica más frecuente durante la gestación y generalmente aparece en la segunda mitad del embarazo, pues la tolerancia glucídica materna empeora progresivamente a causa de la creciente producción de hormonas con efecto hiperglicemiante y antiinsulínico, este efecto diabético del embarazo aumenta con la edad gestacional, emergiendo en la mayoría de los casos en el segundo trimestre. En la gestación normal existe una insulinoresistencia, que se compensa por una mayor secreción pancreática de insulina. La DMG aparece cuando la hiperinsulinemia no es capaz de compensar la mayor resistencia a la hormona [1,2].

La prevalencia de DMG varía en función de los criterios utilizados para su cribado y diagnóstico, la población estudiada, la raza, la edad y el índice de masa corporal (IMC). Se estima una prevalencia entre un 7-13% [4], según el país estudiado. En España según los criterios del National Diabetes Data Group (NDDG) se sitúa en un 8,8 % [5]. En las últimas décadas, se ha detectado un aumento importante en la prevalencia debido al incremento en el peso pregestacional y en la edad media materna [5]. Por los mismos motivos también varía la prevalencia de gestantes falsas positivas (test de cribado positivo y test confirmatorio negativo), con los criterios más robustos para el diagnóstico de DMG el porcentaje de falsas positivas es mayor.

La DMG está relacionada con un embarazo con mayor riesgo de complicaciones obstétricas o perinatales como son: preeclampsia, macrosomía, pequeño para la edad gestacional, cesárea y complicaciones intraparto. Además de los resultados obstétricos y perinatales, esta entidad nos informa de una población con una mayor vulnerabilidad en

etapas posteriores de su vida de riesgo cardiovascular, síndrome metabólico, obesidad, hipertensión y diabetes tipo 2 [6–8].

En las últimas décadas se está investigando los riesgos de resultados adversos materno-fetales y neonatales asociados a la intolerancia a la glucosa en gestantes no diabéticas con prueba de cribado positiva o con leve intolerancia a la glucosa.

Estos estudios señalan que esta población tiene mayor riesgo de resultados adversos que las gestantes con prueba de cribado negativa [9–12]. Estas investigaciones también muestran que el tratamiento dietético en este grupo de gestantes disminuye significativamente la prevalencia de macrosomía, distocia de hombros y cesáreas respecto a aquellas sin tratamiento [7,13,14].

Estas gestantes podrían beneficiarse de un mayor control obstétrico y endocrino para disminuir las complicaciones. Sin embargo, dado que el porcentaje de estas gestantes es elevado con los criterios diagnósticos recomendados por el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (criterios NDDG), no sería coste-efectivo el control y tratamiento de todas ellas.

Por este motivo, consideramos que identificar dentro de esta cohorte a las gestantes con mayor riesgo de resultados adversos es fundamental para realizar una buena asistencia sanitaria que no suponga un coste económico excesivo. Para ello vamos a evaluar los niveles de hemoglobina glicosilada, triglicéridos y adiponectina y su utilidad como predictores de macrosomía y complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con el mayor peso neonatal.

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Evolución histórica de los criterios diagnósticos de DMG

En cuanto a los criterios diagnósticos de la DMG no existe un acuerdo universal. Los criterios han sido modificados lo largo del tiempo por las diferentes Asociaciones de acuerdo con los resultados publicados de los diferentes estudios. Esto hace que la estrategia diagnóstica sea un tema controvertido y que cada Asociación o Grupo de

trabajo recomiende unos criterios diferentes para el diagnóstico. La prevalencia de DMG varía según países entre otros motivos por el empleo de los diferentes criterios diagnósticos, del mismo modo también varía la prevalencia de falsas positivas (test de cribado positivo y test confirmatorio negativo). La mayoría de centros sanitarios en España emplea los criterios del NDDG, los más exigentes para el diagnóstico de todos los criterios propuestos, es decir, los que dan mayor tasa de falsas positivas. Consta de un cribado en el segundo trimestre a todas las gestantes, seguido de un test de tolerancia a la sobrecarga de 100 g de glucosa (TTOG) a las gestantes con cribado positivo. Los puntos de corte empleados para el diagnóstico de DMG son: 105, 190, 160 y 145 para basal, 1, 2 y 3 horas respectivamente [3].

Los primeros criterios diagnósticos establecidos fueron los del NDDG en 1979, a partir de los trabajos de O'Sullivan y Mahan[15]. En 1982, Carpenter y Coustan (CC) proponen nuevos puntos de corte para el test de tolerancia oral de glucosa [16] y en 1995 el estudio Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project, concluye que tratando a las mujeres que cumplían los criterios CC, más sensibles que los del NDDG, disminuía la presentación de eventos adversos asociados a la DMG [17]. Sin embargo, la American Diabetes Association (ADA) no recomienda los criterios CC hasta el año 2000 [18]. Esto supuso un aumento de la prevalencia de DMG en un 50% en la población norteamericana, reduciendo las complicaciones obstétricas derivadas de una hiperglucemia leve.

En el año 2005, el Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) publica los resultados del estudio multicéntrico, donde se evalúa el impacto que supondría aplicar los criterios CC a la población española. Obteniéndose un aumento de la prevalencia del 8,8 a 11,6 %, sin una reducción significativa de los resultados perinatales adversos, concluyendo que en nuestro medio no es necesario aplicar los criterios CC, recomendando seguir con los criterios NDDG[2,5].

El mayor inconveniente de los criterios NDDG y CC se encuentra en que se basan en la identificación de gestantes en riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 en etapas posteriores de su vida y no de los resultados materno-fetales y neonatales. Como el objetivo principal del diagnóstico y tratamiento de la DMG es la prevención

de morbilidad perinatal, en el año 2008 se realizó el estudio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) [19], para definir la relación entre el nivel de glucosa materna y los resultados neonatales. Se observó que la glucemia basal materna y tras la sobrecarga de glucosa tenía una asociación continua con morbilidad perinatal, por lo que tras dicho estudio se propuso una vez más cambiar los criterios diagnósticos de DMG, seleccionando puntos de corte para la glucemia a partir de los cuales la morbilidad es 1,75 veces superior a la de la media de la población no diabética. Son los propuestos por la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, denominados criterios IADPSG en el año 2010 [20].

En el 2010, el GEDE recomienda mantener los criterios del NDDG, basándose en el estudio multicéntrico realizado en el año 2005. Sin embargo, estudios posteriores ponen en evidencia los resultados de dicho estudio, cuestionando los criterios diagnósticos del NDDG en población española [21,22] .

En el año 2011, la ADA adopta de forma exclusiva los nuevos criterios IADPSG derivados del estudio HAPO[23], aunque en el 2015 su posicionamiento es más ambiguo dejando la opción de elegir criterio diagnóstico, aunque señala que los criterios IADPSG deberían ser los de elección ya que representan una oportunidad para disminuir la morbilidad materno-fetal [24].

En 2015, el GEDE publica la Guía de práctica clínica actualizada en 2014: Asistencia a la gestante con diabetes [3]. En la cual se expone que ante la falta de consenso y la controversia desatada tras la aparición de los criterios IADPSG, el Grupo ha decidido mantener la misma estrategia diagnóstica seguida hasta el momento utilizando los criterios NDGG, es decir, un primer paso de cribado y un segundo paso de diagnóstico con un TTOG de tres horas, hasta disponer de datos sólidos que avalen la introducción de los nuevos criterios IADPSG, Tabla 1.

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DMG

Criterio	Procedimiento	Puntos de corte de TTOG (mg/dL)				N	% España
		0 h	1 h	2 h	3 h		
NDDG	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	105	190	160	145	≥ 2	8,8
CC	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	95	180	155	140	≥ 2	11,6
IADPSG	No cribado/TTOG 75 g, 2 h	92	180	153		≥ 1	¿?

CC: Carpenter y Coustan; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group; N: número de puntos alterados requerido para el diagnóstico; NDDG: National Diabetes Data Group; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa.

Estrategia diagnóstica actual

La correcta identificación de las gestantes con DMG es importante ya que un adecuado tratamiento puede disminuir la morbilidad materno-fetal y neonatal. La estrategia recomendada por el GEDE y seguida en nuestra Área de Salud, es [3]:

Paso 1 – Cribado

Se realiza en el segundo trimestre, entre la 24-28 semanas de gestación, a todas las gestantes no diagnosticadas previamente, mediante el test de O'Sullivan, el cual consiste en determinar la glucemia plasmática, una hora después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día independientemente de la ingesta previa de alimentos. Se acepta como resultado positivo una cifra de glucemia ≥ 140 mg/dL.

En primer trimestre se realiza a las gestantes de alto riesgo para padecer DMG (Edad > 35 años, obesidad (IMC >30 kg/m²), antecedentes de DMG, resultados obstétricos previos que hagan sospechar de DMG no diagnosticada, historia de DM en familiares de primer grado) y en el tercero a las gestantes no estudiadas anteriormente.

Paso 2 - Prueba Diagnóstica

Cuando la prueba de O'Sullivan resulte positiva, se procederá a la confirmación diagnóstica mediante el test de tolerancia oral de 100 g de glucosa (TTOG). Y en aquellas que aunque el estudio fuera negativo en el segundo trimestre, posteriormente desarrollan complicaciones asociadas a DMG (macrosomía fetal o polihidramnios).

Para realizar esta prueba se recomendará a la embarazada la ingesta de una dieta no restrictiva de hidratos de carbono (>150 g /día) durante los tres días previos. El día de la prueba y tras ayuno de 8-14 horas, se extraerá sangre y acto seguido se administrará por vía oral una solución acuosa con 100 g de glucosa en el transcurso de 5

minutos. Posteriormente la mujer deberá permanecer sentada y sin fumar y se tomarán muestras de sangre venosa tras 1, 2 y 3 horas.

Se determinará la glucemia plasmática, considerando diagnóstico de DMG el hallazgo de dos o más puntos mayores a los siguientes valores: 105, 190, 165, 145 mg/dl, en basal, 1, 2 y 3 horas respectivamente.

Resultados adversos maternos-fetales y neonatales asociados a DMG

Es muy extensa la bibliografía publicada sobre el riesgo aumentado de complicaciones obstétricas y neonatales en gestantes con DMG. Las gestantes diabéticas con peor control glucémico tienen mayor probabilidad de tener fetos macrosómicos y resultados adversos que las diabéticas con buen control glucémico [25,26].

Las complicaciones maternas asociadas a DMG son: preeclampsia, hipertensión del embarazo, parto prematuro, cesárea, parto instrumentado y trauma obstétrico asociado (amplia episiotomía y desgarros), abortos, alumbramiento de un mortinato, y a largo plazo, Diabetes Mellitus tipo 2 y Síndrome metabólico [3,19].

Las complicaciones fetales y neonatales más estudiadas son: Macrosomía y Grande para Edad Gestacional (GEG) debido a la hiperinsulinemia, Crecimiento intrauterino retardado (CIR), Pequeño para Edad Gestacional (PEG), trauma obstétrico (distocia de hombro, fractura de clavícula, lesión del plexo braquial), hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, Síndrome de distrés respiratorio [26–28].

La macrosomía fetal se define como el feto que pesa al nacer más de 4.000 g o que tiene un peso fetal estimado por ecografía de más de 4.500 g. Los factores de riesgo para macrosomía fetal son: DMG, obesidad materna, antecedentes de feto macrosómico, embarazo prolongado, aumento excesivo de peso durante la gestación, multiparidad y estatura de los progenitores [26].

La morbimortalidad materno-fetal asociada con el nacimiento de fetos macrosómicos está aumentada, debido a la mayor frecuencia de distocia de hombros,

lesión del plexo braquial, falta de progresión del trabajo de parto, desproporción fetopélvica, aumento del riesgo de parto instrumental, cesárea, atonía uterina, hemorragia y desgarros en los tejidos blandos maternos [28].

El estudio HAPO mostró que el riesgo de resultados adversos maternos-fetales y neonatales aumenta de forma directamente proporcional al valor de la glucemia materna basal y tras una sobrecarga oral de glucosa, incluso dentro de los rangos que los criterios CC, recomendados por la ADA, consideraban normales para el embarazo, identificando el umbral glucémico de riesgo seleccionando puntos de corte para la glucemia a partir de los cuales la morbilidad es 1,75 veces superior a la de la media de la población no diabética [19].

Múltiples estudios han demostrado que las mujeres que no cumplían totalmente los criterios diagnósticos de DMG por tener solo un punto por encima de los umbrales presentaban una evolución de la gestación más parecida a las mujeres con DMG que a las estrictamente normales [29–32], la incidencia de estos casos varía en función de la sensibilidad de los criterios diagnósticos aplicados. También existen múltiples estudios sobre el riesgo de complicaciones materno-fetales y neonatales en gestantes con test de cribado positivo y TTOG negativo, aproximadamente 13 % de fetos macrosómicos frente al 8% y 23% de cesáreas frente al 15 % en gestantes con cribado negativo, que aunque existen resultados controvertidos, la mayoría muestra un aumento del riesgo, principalmente cuando los criterios utilizados para el diagnóstico son los NDDG y los CC [9–12,33–36].

Existen estudios retrospectivos que plantean un mayor riesgo de DMG en mujeres portadoras de un feto masculino [37]. El feto hombre se asocia con una peor función de las células β , mayor glucemia postprandial, y un mayor riesgo de DMG en la madre, por lo tanto, el sexo fetal potencialmente puede influir en el metabolismo de la glucosa materna durante el embarazo [38]. También se ha intentado dilucidar si el riesgo de macrosomía, grandes para edad gestacional (GEG) y pequeños para edad gestacional (PEG) se ve influenciado por el IMC materno y tolerancia a la glucosa materna de manera diferente en fetos masculinos y femeninos. Ricart W *et al.* [39] encuentran dimorfismo sexual en el riesgo de peso anormal al nacimiento atribuido a la

condición de tolerancia a la glucosa materna, la DMG era predictor de macrosomía exclusivamente en fetos masculinos (OR 1,67; IC del 95%:1,12 a 2,49), sin embargo el IMC materno se asocio positivamente con el riesgo de macrosomía y GEG tanto en recién nacidos masculinos como femeninos.

No se ha encontrado bibliografía relevante sobre la asociación del sexo fetal y la macrosomía en la población gestante no diabética con cribado positivo, población de nuestro estudio.

Estudios sobre el tratamiento de la DMG y de la intolerancia a la glucosa moderada y leve.

La aparición de estudios como el HAPO, el ACHOIS (Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women) y el MFMUN-GDM (Maternal-Fetal Medicine Units Network treatment of mild gestational diabetes) ha permitido constatar una nueva evidencia: la hiperglucemia moderada y leve también se asocia con un incremento de las complicaciones materno-fetales y su tratamiento permite disminuir su incidencia, esto apoya la teoría de que las mujeres con cribado positivo y TTOG negativa podrían beneficiarse del tratamiento [19,40,41].

El estudio australiano de intolerancia a los carbohidratos en mujeres embarazadas (ACHOIS) [40], publicado en 2005, estableció que el tratamiento de la diabetes gestacional con insulina mejora los resultados perinatales. En concreto, la macrosomía y el peso al nacer por encima del percentil 90 se vieron significativamente reducidos con el control diabetológico. Además, la variable primaria de comparación (graves resultados perinatales, que comprende: muerte, distocia de hombros, fractura ósea y parálisis del nervio) se redujo significativamente de un 4% a 1%. Es necesario anotar que este estudio utiliza la misma definición de la diabetes gestacional que la actual guía NICE (criterios del NDDG).

El ensayo clínico MFMUN-GDM publicado en 2009 [41] realiza un análisis del tratamiento de la diabetes gestacional leve utilizando un diseño similar al del estudio ACHOIS, pero en este caso, la definición de diabetes gestacional se establece en niveles

menores de glucemia, criterios CC. En este estudio hubo una reducción significativa en el peso medio al nacer, en la proporción de niños con peso al nacer de más de 4 kg (5,9 % frente a 14,3 %), en la proporción de recién nacidos grandes para la edad gestacional (7,1 % frente a 14,5 %) y en la tasa de cesárea (26,9 % en el grupo de intervención frente a 33,8% en el grupo control) con el tratamiento de la diabetes gestacional que mejoró el control glucémico.

Aparecen publicados otros estudios, a menor escala, que corroboran que en la mayoría de los casos de gestantes con intolerancia leve a la glucosa o no diabéticas con cribado positivo, el simple tratamiento dietético acompañado de ejercicio físico era suficiente para disminuir el peso del neonato y las complicaciones asociadas a este [13,14,42,43].

Biomarcadores en el contexto de la DMG, del peso neonatal y de los resultados adversos maternos y neonatales.

En una exhaustiva revisión bibliográfica, hemos encontrado un gran número de estudios con biomarcadores maternos asociados al metabolismo lipídico, glucídico y a la inflamación para predecir la diabetes gestacional, las complicaciones relacionadas e incluso el peso del recién nacido. Estas investigaciones están realizadas en cohortes de estudio diferentes y en distintas etapas del embarazo, por lo tanto los resultados obtenidos de estos estudios son dispares y no concluyentes.

Con el objetivo de identificar a las gestantes no diabéticas con cribado positivo con mayor riesgo de complicaciones materno- fetales y neonatales, vamos a evaluar una serie de biomarcadores entre los que se encuentra la HbA1c, triglicéridos y adiponectina, que se han sugerido por estar relacionados con mayor riesgo de sufrir DMG y complicaciones materno-fetales y perinatales.

Triglicéridos

La mayoría de los autores exponen que el incremento de triglicéridos, durante el embarazo, está asociado al riesgo de macrosomía en mujeres gestantes sanas, incluso algunos también lo asocian al peso neonatal [44,45], no está tan clara esta asociación en

gestantes con DMG [46,47], aunque se ha visto que este grupo tiene unos niveles más elevados de triglicéridos que las no diabéticas [48].

Existen estudios que muestran una correlación positiva entre los niveles de triglicéridos y el peso neonatal en mujeres no diabéticas con cribado positivo, sin embargo no se ha encontrado bibliografía que muestre una asociación clara con el resto de complicaciones materno-fetales y neonatales relacionadas con la intolerancia a la glucosa [47,49,50].

Adiponectina

Es una hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos. Se trata de una hormona con efecto antiinflamatorio. Diversos estudios han comprobado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina en diversos tejidos como hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa corporal. Las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas en la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad arterial coronaria [51–54].

Números estudios evidencian niveles disminuidos de adiponectina en gestantes con DMG en los tres trimestres de embarazo respecto a las gestantes sin DMG [55–60]. Respecto a la asociación de la adiponectina con el peso neonatal y la macrosomía hay estudios que muestran niveles más bajos en madres de recién nacidos macrosómicos que en madres de neonatos con normopeso [61–64]. Algunos estudios concluyen asociando niveles de adiponectina y macrosomía en madres con DMG, sin mostrar asociación en gestantes normotolerantes [56,65]. Por otro lado, no todos los estudios demuestran esta asociación. Algunos autores no encuentran relación entre adiponectina y peso neonatal en gestantes con y sin DMG [57,59].

No hemos encontrado bibliografía relevante para nuestra cohorte de estudio.

Hemoglobina glicosilada

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) no está recomendada para el diagnóstico de la DMG, y no debe usarse como alternativa al TTOG, a pesar de ser la variante de

hemoglobina aceptada y estandarizada para el control glucémico de los últimos 120 días en población con diabetes mellitus tipo 1 y 2 [66].

Los niveles de HbA1c están disminuidos en el primer trimestre de embarazo con respecto a las mujeres no gestantes, esto es resultado del consumo de glucosa por la unidad fetoplacental, de la disminución de la vida media de los eritrocitos y del mejor control glucémico de las gestantes [67].

El aumento de HbA1c a mitad del embarazo, en gestantes, está fuertemente asociado a la resistencia a la insulina emergente en el segundo trimestre de gestación, sobre todo en gestantes con DMG o intolerancia a la glucosa. La HbA1c aumenta a causa de las concentraciones elevadas de glucosa postprandial debidas a la resistencia a la insulina y al retraso en el pico de insulina tras la ingesta que se produce en estas mujeres [67].

Encontramos trabajos donde valoran el uso de la HbA1c como predictor de DMG en el primer trimestre, concluyen que gestantes con valores de hemoglobina entre 5,7 y 6,4 % (prediabetes) tienen mayor riesgo de ser diagnosticadas de DMG en el segundo trimestre y de tener recién nacidos grandes para la edad gestacional. Con valores de hemoglobina por debajo de 5,7% sería innecesario el cribado de diabetes. Valores superiores a 6,5% sería diagnóstico de diabetes preexistente [68–70].

También revisamos estudios que relacionan la HbA1c con el peso neonatal en gestantes diabéticas, obteniendo resultados controvertidos. Algunos autores muestran relación entre aumento de hemoglobina y riesgo de macrosomía [71,72], mientras que otros no la evidencian [73,74].

Nos parece muy interesante un estudio realizado por Karcaaltincaba *et al.* en gestantes no diabéticas con cribado positivo, donde muestran que los niveles de HbA1c medidos a mitad del embarazo junto al IMC pregestacional pueden predecir el volumen de líquido amniótico en el tercer trimestre y el peso del neonato [75]. Por ello hemos considerado incluir en nuestro estudio la HbA1c determinada en el segundo trimestre y valorar si existe asociación con el peso neonatal.

HIPOTESIS

La hipótesis del presente estudio es que los biomarcadores hemoglobina glicosilada, triglicéridos y adiponectina, medidos entre la semana 24⁺⁰ y 27⁺⁶ de embarazo, están asociados y pueden predecir el riesgo de macrosomía y otros resultados adversos materno-fetales y neonatales relacionados con la Diabetes Mellitus gestacional, en gestantes no diabéticas con prueba de cribado positiva.

OBJETIVOS

Principal:

Evaluar la asociación de los biomarcadores maternos: hemoglobina glicosilada, triglicéridos y adiponectina con la macrosomía y su utilidad como predictores de esta.

Específicos:

1. Valorar la asociación de estos biomarcadores con otros resultados adversos (distocia de hombros, distrés respiratorio, hipoglucemia e ictericia).
2. Valorar la asociación de los biomarcadores con la forma inicio (espontáneo o inducido y finalización del parto (eutócico, instrumentado o cesárea).
3. Estudiar la influencia del sexo fetal en la macrosomía y en los resultados obstétricos y neonatales adversos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Estudio analítico observacional de cohorte prospectivo.

Ámbito de aplicación

Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Área de Salud II de la Región de Murcia).

El Servicio de Análisis Clínicos (ACL) realiza el control analítico de la gestación a aproximadamente 3.000 mujeres/año integradas en el Programa Integral de

Atención a la Mujer (PIAM), de estas alrededor de un 25% tienen prueba de cribado positiva y test diagnóstico de DMG negativo.

Población de estudio

Mujeres gestantes que acuden al Servicio ACL entre la semana 25⁺⁰ y 27⁺⁶ para estudio diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) y que cumplan los siguientes

Criterios de inclusión:

- Mujeres gestantes incluidas en el PIAM con test de O'Sullivan positivo y test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) negativo en el segundo trimestre.
- Edad comprendida entre los 18-42 años.
- Gestación con feto único.
- No fumadoras.
- Ausencia de Síndrome de ovarios poliquísticos.

Criterios de exclusión:

- Gestantes diagnósticas y tratadas de DMG en el tercer trimestre.
- Gestantes con dieta hipocalórica supervisada por Servicio de Endocrinología, en el tercer trimestre.
- Pérdida de información relevante.
- Abandono del estudio.

Tamaño muestral

Se estima que el tamaño muestral para valorar la hemoglobina glicosilada como predictor de macrosomía, utilizando los datos obtenidos de la bibliografía: sensibilidad esperada de 93,8%, especificidad del 61,6%, prevalencia de macrosomía de 15%, asumiendo un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, es de 570 gestantes. Suponiendo un 10% de pérdidas durante el seguimiento, debe de ser de 633 gestantes. No se han encontrado datos publicados de sensibilidad y especificidad de los triglicéridos y de la adiponectina en nuestra población de estudio, se realizará un estudio piloto para su cálculo. Se calculó mediante el programa para el análisis epidemiológico de datos EPIDAT 4.1 del Servicio Gallego de Salud.

VARIABLES DE ESTUDIO

Maternas:

HbA1c: Heteroproteína resultante de la unión de la hemoglobina con glúcidos. Se mide en % y mmol/mol.

Triglicéridos: Tipo de glicerol perteneciente a la familia de los lípidos, medidos en mg/dl.

Adiponectina: Hormona sintetizada por el tejido adiposo que participa en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Medida en µg/ml.

Altura: Talla materna medida en metros (m).

IMC: Índice de masa corporal materna. Medido en kg/m².

Peso previo a la semana 12 de gestación: Peso al comienzo de la gestación, medido en kilogramos (kg).

Peso materno 2T: Peso materno medido en kg en las semana 25-27(inclusión en el estudio).

Peso materno 3T: Peso materno medido en kg a partir de la semana 36.

Edad: Edad materna medida en años en el momento de inclusión al estudio.

Días de gestación: Días desde la fecha de última regla hasta fecha de parto.

Paridad: Número de embarazo que han terminado con el nacimiento de un recién nacido. Primípara (1) / Multípara (2).

Inicio de parto: Forma de empezar periodo activo de parto. Nominal dicotómica: espontáneo (1) o inducido (2).

Antecedentes de DMG: Parecer DMG en embarazos anteriores. Nominal dicotómica: no (1)/si (2).

Antecedente familiar con DMG: Familiar de primer grado con DMG tipo 1 o 2. Nominal dicotómica: no (1)/si (2).

Antecedente de macrosomía: Nominal dicotómica: no (1)/si (2).

Tipo de parto: Forma de finalización del embarazo. Nominal multicotómica: eutócico (1), instrumental (2) o cesárea (3).

Todas las variables son variables independientes en este estudio a excepción de las variables nominales: Inicio de parto y tipo de parto son dependientes.

Neonatales:

Talla: Distancia entre el talón y el vértice de la cabeza del recién nacido. El resultado se expresa en centímetros (cm).

Peso al nacer: Peso del recién nacido en el momento de nacer. El resultado se expresa en gramos (g).

Perímetro cefálico: Se mide con una cinta métrica que rodea las prominencias frontal y occipital buscando el perímetro máximo. El resultado se expresa en cm.

Hipoglucemia: Valores de glucemia capilar por debajo de 45 mg/dl. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Ictericia: Valores de bilirrubina plasmática elevados. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Distocia de hombros: Fallo en la salida del tronco fetal en el momento del parto, que precisa de maniobras obstétricas. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Distrés respiratorio: Dificultad respiratoria aguda. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Pérdida de bienestar fetal: Pérdida del buen funcionamiento fisiológico materno-fetal, que puede poner en peligro la vida de este. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Ingreso en Uci neonatal: Ingreso en la unidad del hospital que acoge a recién nacidos patológicos o prematuros. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Macrosomía: Peso al nacer mayor o igual a 4.000 gramos. Nominal dicotómica: no (1)/sí (2).

Sexo: sexo fetal. Nominal dicotómica: masculino (1)/femenino (2).

Todas las variables relacionadas con el neonato son variables dependientes.

Recogida de datos

Los datos de las participantes serán recogidos e incorporados a la base de datos por la investigadora principal y por el personal contratado. Los valores de las determinaciones analíticas realizadas por el personal técnico y personal investigador contratado también serán incorporados a esta base de datos.

En las siguientes tablas 2 y 3 se muestra el momento de registro y la fuente de recogida de los datos.

TABLA 2. VARIABLES DE ESTUDIO MATERNAS

Origen	VARIABLE	Tipo	Momento de registro	Fuente de recogida		
MATERNAS	Test de O'Sullivan	Variables cuantitativas	24-28 SG	Informes analíticos maternos y base de datos de los biomarcadores en estudio		
	TTOG		25-30 SG			
	HbA1c					
	Triglicéridos					
	Adiponectina					
	Edad				Entrevista y formulario de control por matrona	
	Altura					
	IMC					
	Peso materno 2T				36-40 SG	
	Peso materno 3T					
	Días de gestación		Parto	Formulario de parto en la historia clínica		
	Tipo de parto	Variable cualitativa	Parto	Formulario de parto en la historia clínica		
	Inicio de parto					
	Parto pretérmino					
	Hipertensión gestacional				Informes de obstetricia de la historia clínica	
	Rotura prematura de membranas (<37SG)				Formulario de parto en la historia clínica	
	Parto pretérmino					
	Paridad				25-30 SG	Entrevista
	Antecedente familiar DMG					
	DMG en embarazos anteriores					
	Abortos anteriores					
	Antecedentes de CIR					
	Antecedentes de Macrosomía					

SG: semana de gestación, TTOG: Test de tolerancia oral de glucosa, HbA1c:hemoglobina glicosilada, IMC: índice de masa corporal,2T:segundo trimestre, 3t: tercer trimestre, DMG: diabetes mellitus gestacional, CIR: crecimiento intrauterino retardado

TABLA 3. VARIABLES DE ESTUDIO NEONATALES

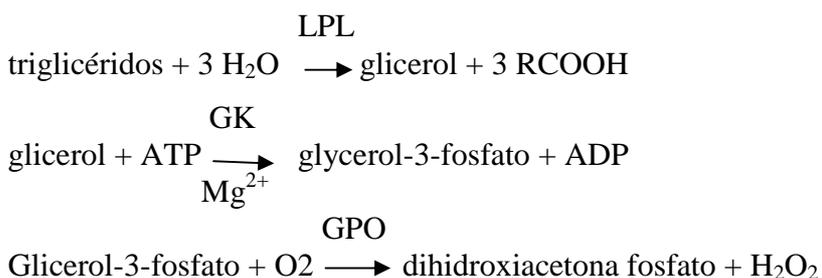
Origen	VARIABLE	Tipo	Momento de registro	Fuente de recogida
NEONATALES	Talla	Variable cuantitativa	Nacimiento y 48 horas posteriores	Formularios e informes en la historia clínica del neonato
	Peso nacimiento			
	Perímetro cefálico			
	Pérdida de bienestar fetal	Variable cualitativa		
	Hipoglucemia			
	Ictericia			
	Ingreso en UCI neonatal			
	Distocia de hombros			
	Distrés respiratorio			
	Macrosomía			
	Sexo			

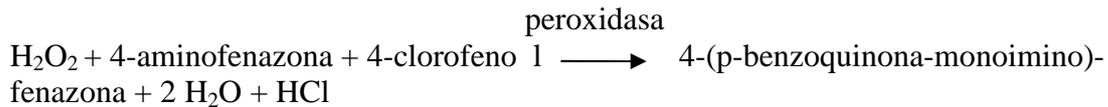
Métodos analíticos

Triglicéridos

El analizador empleado en nuestro laboratorio para la determinación de la concentración de Triglicéridos es un Cobas 8000 módulo 702 de Roche Diagnostics con reactivo de Roche Diagnostics.

El método empleado es un test enzimático colorimétrico, que se basa en el trabajo de Wahlefeld y utiliza una lipasa lipoproteica obtenida de microorganismos para hidrolizar completa y rápidamente triglicéridos a glicerol, con la oxidación posterior a dihidroxiacetona fosfato y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno formado reacciona bajo la acción catalítica de la peroxidasa con la 4-aminofenazona y el 4-clorofenol para formar un colorante rojo en una reacción de punto final según Trinder. La intensidad cromática del colorante rojo formado es directamente proporcional a la concentración de triglicéridos y puede medirse fotométricamente A 505 nm. Los valores de triglicéridos se expresan en mg/dL.





Hemoglobina glicosilada

El equipo empleado en nuestro laboratorio para la determinación de la concentración de HbA1c es el VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit - 2.0 de Bio-Rad. Este equipo está totalmente automatizado y utiliza los principios de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por intercambio iónico. Las muestras se diluyen automáticamente en la estación de muestreo y se inyectan en el cartucho de análisis. Las dos bombas de la estación cromatográfica crean un gradiente de tampones programado de fuerza iónica creciente en el cartucho, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material del cartucho. Después, las hemoglobinas así separadas atraviesan la célula de flujo del fotómetro, donde se miden los cambios de absorbancia a 415 nm.

El software de gestión de datos clínicos del equipo realiza una reducción de los datos en bruto recogidos de cada análisis. Se utilizan dos niveles de calibración para ajustar los valores de HbA1c calculados. Para cada muestra, el software genera un informe con los tiempos de retención de los picos detectados y un cromatograma. El pico de A1c aparece sombreado. Esta área se calcula utilizando un algoritmo de Gauss modificado exponencialmente que excluye las áreas de picos de A1c lábil y hemoglobina carbamylada del área de picos de A1c. Los valores de HbA1c se expresan en % y mmol/mol, unidades recomendadas por el Programa Nacional de Estandarización de Hemoglobina Glicosilada (NGSP) de los Estados Unidos y por la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) respectivamente.

La ecuación maestra para pasar de % a mmol/mol y viceversa es la siguiente:

$$\% \text{ (NGSP A1c)} = 0,9148 \text{ (IFCC A1c)} + 2,152$$

$$\text{mmol/mol (IFCC A1c)} = 1,093 \text{ (NGSP A1c)} - 2,350$$

Adiponectina

El equipo empleado en nuestro laboratorio para la determinación de la concentración de Adiponectina es el DS2 de Dynex con reactivo de DRG Diagnostics, USA.

En el ELISA para la determinación de adiponectina humana, los estándares, controles de calidad y las muestras se incuban en los pocillos de la microplaca, previamente recubiertos con adiponectina humana recombinante junto con un anticuerpo anti-adiponectina humana policlonal conjugado con peroxidasa de rábano (HRP). Después de la etapa de lavado, el conjugado HRP unido a la adiponectina, inmovilizado en los pocillos se deja reaccionar con la solución de sustrato (TMB). La reacción se detiene por adición de solución ácida y la absorbancia del producto de color amarillo resultante es medida. La absorbancia es inversamente proporcional a la concentración de adiponectina. Se construye una curva estándar representando los valores de absorbancia contra la adiponectina de los estándares, y las concentraciones de muestras se determinan usando esta curva estándar.

Análisis estadístico de datos

Se realizará un análisis descriptivo de los datos. Las variables cuantitativas serán exploradas con la prueba de conformidad de Kolmogorov-Smirnov (prueba de bondad de ajuste a una distribución normal) y se darán indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles) teniendo en cuenta si la distribución e dichas variables presentan o no una distribución simétrica. Las variables cualitativas se presentarán mediante la distribución de frecuencias de los porcentajes de cada categoría.

La comparación de medias entre grupos se realizará mediante el Test de la t de Student / Anova o bien mediante Test de Mann-Whitney/ Kruskal-Wallis, según la normalidad o no de la distribución de las variables cuantitativas. La comparación de variables categóricas entre grupos independientes se realizará mediante Test de Chi-cuadrado.

Para valorar si nuestros biomarcadores predicen el peso del neonato y los resultados adversos materno-fetales y neonatales se realizarán una Regresión lineal múltiple y una Regresión logística binaria respectivamente, ajustado por las covariables más relevantes, que serán aquellas que muestren asociación en los análisis univariados con $p \leq 0,05$. El método de manejo de las covariables será “introducir”. Se realizará una estimación de la discriminación del modelo mediante el Test de Hosmer-Lemeshow.

Se valorará la exactitud de la predicción mediante un análisis de curvas ROC, calculando sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Todos los análisis serán realizados con el programa estadístico SPSS versión 22.0 (IBM, Estados Unidos).

Fortalezas y limitaciones del estudio

El presente estudio proporcionará biomarcadores que permitan predecir y prevenir de forma eficaz patologías asociadas al excesivo desarrollo fetal. En la actualidad, no se dispone de estudios prospectivos de estas características y que cuenten con el tamaño muestral suficiente en España, y de los estudios realizados en otros países obtenemos resultados contradictorios y no concluyentes.

Además, nos encontraremos con las siguientes limitaciones: no poder identificar adecuadamente a las gestantes que sigan dieta hipocalórica recomendada por las matronas o por decisión propia durante los últimos meses de gestación, esto podría variar el peso materno y neonatal e interferir en la asociación de los biomarcadores medidos en segundo trimestre y el peso de recién nacido. También debemos valorar los casos de pérdida relevante de información, debido a que algunos formularios del programa gestor de historias clínicas, usados en nuestro estudio para obtener información, son rellenados por personal de enfermería ajeno al estudio, en el caso que se observará esta incidencia se establecerán medidas correctoras. Por último comprobar vía telefónica que los casos de abandono del estudio son por parto en hospital distinto al correspondiente por decisión propia, y no por traslado al hospital de referencia de la región debido a complicaciones obstétricas.

PLAN DE TRABAJO

Las candidatas para nuestro estudio estarán incluidas en el PIAM de la Región de Murcia y acudirán al Servicio de Análisis Clínicos (ACL) para realizarse el test de O'Sullivan para el cribado de DMG entre la semana 24- 28 de gestación. En este momento se realizará una preselección incluyendo a todas las gestantes con test positivo (>140 mg/dl).

Las gestantes con test de O'Sullivan positivo regresarán al Servicio de ACL en una o dos semanas para someterse al TTOG. Es en esta ocasión cuando son reclutadas, explicándoles verbalmente el estudio y consiguiendo la firma del consentimiento informado que autoriza su participación en el mismo y uso posterior de los datos demográficos, clínicos y analíticos.

El día de la realización de la TTOG, se les realizará una entrevista personal (Anexo 1) para la obtención de los datos requeridos y se obtendrán muestras de sangre a distintos tiempos. En ayunas se extraerá muestra de sangre en dos tubos: uno con anticoagulante EDTA para determinar la HbA1c y otro tubo seco con gel separador para obtener suero y determinar la glucosa y el resto de biomarcadores. El suero excedente será alícuotado y congelado a -80 °C para análisis posteriores. También se guardarán alícuotas de suero de los diferentes tiempos del TTOG para estudios posteriores.

Aproximadamente entre la semana 38-41 de gestación, las participantes del estudio ingresarán en Obstetricia. Tras el parto, localizaremos su historia clínica en Selene y en Agora Plus (programas informáticos gestores de historias clínicas de la Región de Murcia) y a través de los distintos informes y formularios de la historia recopilamos los datos necesarios.

Al mismo tiempo, a partir de la historia de la madre, averiguaremos el número de la historia clínica del neonato. Y por el mismo procedimiento realizamos la recogida de datos como peso, talla, perímetro cefálico, pérdida de bienestar fetal, etc.

Cronograma

Inicio del proyecto: Septiembre 2015.

Diseño del protocolo de investigación: 3 meses.

Etapas de inclusión de sujetos al estudio: Reclutamiento de gestantes y recogida de datos e incorporación a la base de datos: durante 12 meses aproximadamente o hasta incluir 633 sujetos. De Enero a Diciembre 2016.

Etapas de seguimiento: Todas las participantes tendrán un seguimiento desde su inclusión en el estudio hasta obtener el alta hospitalaria tras el parto, aproximadamente 15 semanas a partir de la inclusión. Esta etapa terminará en el primer trimestre del 2017.

Etapas de recopilación de datos: Esta etapa estará solapada con las etapas de inclusión de sujetos y seguimiento. Empezará en Enero de 2016, con la inclusión de la primera gestante, y finalizará en el primer trimestre del 2017, cuando la última gestante haya dado a luz.

Etapas de medición: Los triglicéridos y la HbA1c, serán medidos el día de inclusión de la gestante en el estudio. La medición de adiponectina se realizará a posteriori, una vez recogidas todas las muestras necesarias, se llevará a cabo en el primer trimestre del 2017.

Análisis de datos: 2 meses. Segundo trimestre 2017.

Redacción de informes y artículos científicos: 3 meses. Tercer trimestre 2017.

Durante la duración del estudio se llevarán a cabo reuniones periódicas con el equipo investigador para analizar los datos parciales obtenidos hasta la fecha, solución de posibles incidencias y valorar posibles mejoras al estudio.

Distribución de tareas del equipo investigador

Investigadora principal (IP): Lidia Martínez Gascón. Se encargará de diseñar y dirigir el proyecto de investigación. Responsable del diagnóstico de DMG por parte del laboratorio. Supervisará y participará tanto en la incorporación de sujetos al estudio como en la etapa de recogida de datos y elaboración de base de datos. Se encargará del análisis de datos y posterior interpretación de resultados. También participará en la redacción de manuscritos. Coordinadora de las reuniones de seguimiento.

Personal contratado investigador: Se encargará de la incorporación de sujetos al estudio y recogida de datos de las participantes al inicio y durante el seguimiento. Realizará las determinaciones analíticas más complejas del estudio y se encargará del alicuotado y almacenamiento de muestras. Elaborará la base de datos del estudio y participará en la redacción de los trabajos científicos.

Personal de enfermería del laboratorio: Dos enfermeras se encargarán de realizar las extracciones de sangre y las sobrecargas de glucosa para el Test de O'Sullivan y para los TTOG a las gestantes, así como de la obtención de muestras adicionales necesarias para el estudio. Comunicarán, diariamente, al IP o al investigador contratado la preselección de gestantes con Test de O'Sullivan positivo y su cita para realizar TTOG,

Personal técnico del laboratorio: Procesarán las muestras del Test de O'Sullivan y de las TTOG. Se encargarán de realizar las determinaciones analíticas menos complejas del estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

El estudio se llevará a cabo mediante la autorización por parte del Comité ético y de Investigación del Área Sanitaria II de la Región de Murcia, tras su aprobación será informado al Comité de Ética de la Investigación de la Universidad de Murcia (Anexo 2).

Todas las participantes recibirán información detallada sobre el estudio en el momento de la inclusión y deberán firmar, para autorizar su participación en el estudio, el consentimiento informado del BIOBANC-MUR para la utilización de datos clínicos y material biológico excedente del proceso asistencial para investigación biomédica y su conservación en un biobanco (Anexo 3).

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Existe una población de gestantes, que no siendo diabéticas, tienen una leve intolerancia a los hidratos de carbono (un punto alterado en TTOG) o simplemente un

cribado positivo con un posterior TTOG negativo, las cuales están poco consideradas a pesar de que la bibliografía advierte del riesgo aumentado de resultados adversos materno-fetales y neonatales comparándolo con las gestantes con cribado negativo (aproximadamente 13 % de fetos macrosómicos frente al 8% y 23% de cesáreas frente al 15 % en las gestantes con cribado negativo) y evidencia el beneficio de un tratamiento dietético a partir del segundo trimestre de gestación [7,13,14].

En un estudio realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada en el año 2013, se muestra una incidencia de macrosomía en gestantes diabéticas tratadas del 6,9 % (criterios NDDG), en no diabéticas 3,4 %, en gestantes diabéticas según criterios HAPO del 8,3 % y diabéticas según criterios CC 21,4 % Estos dos últimos grupos serían en nuestra población clasificadas como no diabéticas según criterios NDDG con cribado positivo. También estudiaron los neonatos grandes para edad gestacional con los siguientes resultados: gestantes diabéticas tratadas del 17,9 % (criterios NDDG), en no diabéticas 8,9 %, en gestantes diabéticas según criterios HAPO del 16,7 % y diabéticas según criterios CC 35,7 %[22]. En el estudio multicéntrico español realizado en el 2005 observaron una incidencia de macrosomía de 5,2% en gestantes no diabética, 7,4 % en diabéticas y un 8 % en diabéticas usando criterios CC (no diabéticas con criterios NDDG con cribado positivo)[76] (Tablas 4 y 5).

En Estados Unidos, Yee LM *et al*, en el 2011, publicaron para gestantes con cribado negativo una incidencia de macrosomía del 10,6% y del 6% para GEG, y para gestantes no diabéticas (criterios NDDG) con cribado positivo una incidencia del 13,4 % para macrosomía y de 8 % para GEG. La incidencia de macrosomía asciende en este último grupo a 17 % cuando el valor del cribado es superior a 160 mg/dl [9]. En Israel, en el 2012, se realiza un estudio similar, obteniendo en gestantes con cribado negativo una incidencia de macrosomía del 3,5 % y de 8,6 % para GEG, y en gestantes no diabéticas según criterios CC con cribado positivo un 6,7 % de macrosomía y un 13,5 % de GEG [11]. Tablas 4 y 5.

TABLA 4. PROPORCIÓN DE MACROSOMIA EN DIFERENTES POBLACIONES.

MACROSOMIA	Cribado negativo o positivo no diabética (%)	Cribado +, DMD con criterios Hapo (%)	Cribado +, DMD con criterios CC (%)	Cribado +, DMD con NDDG (%) (tratadas)
Granada	3,4	8,3	21,4	6,9
Multicéntrico español	5,2	-	8,0	7,4
E.E.U.U	10,6	13,4 (17,02)		-
Israel	3,5	6,7		

TABLA 5. PROPORCIÓN DE GRANDE POARA EDAD GESTACIONAL EN DIFERENTES POBLACIONES.

Grande para edad gestacional	Cribado negativo o positivo no diabética (%)	Cribado +, DMD con criterios Hapo (%)	Cribado +, DMD con criterios CC (%)	Cribado +, DMD con NDDG (%) (tratadas)
Granada	8,9	16,7	35,7	8,9
E.E.U.U	6	8		
Israel	8,6	13,5		

Esta muy documentada la asociación entre macrosomía y DMG [3,25,77], sin embargo, no lo está tanto la macrosomía en gestantes no diabéticas con test de cribado positivo con TTOG negativa. Estas últimas muestran una leve alteración del metabolismo de la glucosa que podría ser responsable de la mayor incidencia de macrosomía.

En el Área de Salud II de la Región de Murcia se atiende una media de 3.000 partos al año. Estimamos una incidencia de gestantes con DMG aproximadamente de un 5% y de gestantes con cribado positivo y TTOG negativo alrededor del 25%, es decir, aproximadamente 750 gestantes/año.

Estas gestantes podrían beneficiarse de un mayor control obstétrico y endocrino para disminuir las complicaciones [7,13]. Sin embargo, dado que el porcentaje de estas gestantes es elevado, alrededor del 25% de la población gestante, con los criterios diagnósticos recomendados por el GEDE y empleados en la mayoría de centros sanitarios españoles, no sería coste-efectivo el control y tratamiento de todas ellas [5].

El Hospital Carlos III de Madrid publica una editorial, en el 2015, sobre el coste-beneficio que supone implantar los criterios IADPSG (los menos estrictos) en lugar de los criterios CC (criterios intermedios), concluyen con que a pesar del aumento de

prevalencia de DMG, pasaría de un 10% a un 35% aproximadamente, los costes disminuyen al disminuir los resultados adversos asociados, y esto compensa el coste inicial que conlleva el control de este grupo de gestantes diagnosticada de DMG con los nuevos criterios, calculan un ahorro superior a 3 millones de euros anuales en la Comunidad Autónoma de Madrid [21]. En la actualidad, y este grupo de gestantes estudiadas en el Hospital Carlos III, no serían diagnosticadas de DMG en el Área de Salud II de Murcia, donde empleamos los criterios NDDG (los más estrictos) y serían gestantes no diabéticas con cribado positivo.

Por este motivo, consideramos que identificar dentro de esta cohorte a las gestantes con mayor riesgo de resultados adversos es fundamental para realizar una buena asistencia clínica que no suponga un coste económico elevado. Para ello vamos a evaluar, en el segundo trimestre de gestación, una serie de biomarcadores que permita predecir en este grupo la macrosomía y las complicaciones obstétricas y perinatales relacionadas con el mayor peso neonatal.

PLAN DE DIFUSIÓN

Los resultados del estudio serán presentados en el congreso internacional “International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine” y en el “Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología” que se celebran anualmente. También se publicarán en revistas científicas de factor de impacto relevante, tanto de Obstetricia y Ginecología como de Laboratorio Clínico.

EQUIPAMIENTO Y MEDIOS MATERIALES DISPONIBLES

El laboratorio del Hospital Universitario Santa Lucia dispone de:

- Analizador Cobas 8000 módulo 702 de Roche Diagnostics.
- Cromatógrafo de líquidos HPLC VARIANT™ II TURBO HbA1c Kit - 2.0 de Bio-Rad.
- Sistema de procesamiento automatizado de ELISA DS2 de Dynex.
- Congelador de -80°C y de -20°C para almacenamiento de muestras.
- Centrífugas.

- Ordenadores con acceso a los programas gestores de historias clínicas de la Región de Murcia.
- Programas informáticos para el análisis de datos (SPSS).
- Material general fungible de laboratorio.

PRESUPUESTO Y FINANCIACIÓN

Proyecto financiado por Roche Diagnostics España, a través de la FFIS de Murcia con una cuantía de 18.000 euros anuales para contrato de personal investigador y 8.000 euros anuales para reactivo no suministrado por esta casa comercial. La ayuda a la investigación incluye, sin coste, todo el reactivo de Roche Diagnostics necesario para llevar a cabo el estudio.

Presupuesto:

Gastos de personal:

Contratación de un investigador 18.000 euros

Fungibles:

Reactivos para la determinación de adiponectina 6.700 euros

Reactivo para la determinación de hemoglobina glicosilada 1.200 euros

Reactivo para la determinación de triglicéridos Sin cargo

Material general fungible de laboratorio Sin cargo

Viajes y dietas:

Asistencia y presentación de resultados en congresos internacionales 6.000 euros

Otros gastos:

Publicación de datos en revistas científicas indexadas en el JCR 1.000 euros

INVESTIGACIONES FUTURAS

En función de los resultados obtenidos en este estudio, se evaluarán otros biomarcadores como SHBG, Leptina, Interleuquina-6 y PCR Ultrasensible, con el fin de encontrar el mejor biomarcador predictor de macrosomía y resto de complicaciones obstétricas relacionadas con el peso neonatal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, *et al.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30 Suppl 2:S251-260.
2. Bartha JL, Cerqueira MJ, González González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez García O, *et al.* Diabetes y embarazo. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol.* 2007;50(4):249-64.
3. Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Asistencia a la gestante con diabetes. Guía de práctica clínica actualizada en 2014. *Av En Diabetol.* 2015;31(2):45-59.
4. Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med.* 2012;40(5):511-20.
5. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, *et al.* Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia.* 2005;48(6):1135-41.
6. Dodd JM, Crowther CA, Antoniou G, Baghurst P, Robinson JS. Screening for gestational diabetes: the effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007;47(4):307-12.
7. Deveer R, Deveer M, Akbaba E, Engin-Üstün Y, Aydoğan P, Celikkaya H, *et al.* The effect of diet on pregnancy outcomes among pregnant with abnormal glucose challenge test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(9):1258-61.
8. Maiz N, Plasencia W. Cribado precoz de diabetes gestacional y macrosomía. *Prog Obstet Ginecol.* 2014;57(10):472-80.
9. Yee LM, Cheng YW, Liddell J, Block-Kurbisch I, Caughey AB. 50-Gram glucose challenge test: is it indicative of outcomes in women without gestational diabetes mellitus? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(9):1102-6.
10. Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, *et al.* The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2011;117(201):218-24.
11. Melamed N, Hirsch L, Hod M, Chen R, Wiznitzer A, Yogev Y. Is abnormal 50-g glucose-challenge testing an independent predictor of adverse pregnancy outcome? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(12):2583-7.
12. Yogev Y, Langer O, Xenakis EMJ, Rosenn B. The association between glucose challenge test, obesity and pregnancy outcome in 6390 non-diabetic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;17(1):29-34.
13. Crowther CA, Hague WM, Middleton PF, Baghurst PA, McPhee AJ, Tran TS, *et al.* The IDEAL study: investigation of dietary advice and lifestyle for women with

- borderline gestational diabetes: a randomised controlled trial - study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2012;12:106.
14. Bevier WC, Fischer R, Jovanovic L. Treatment of women with an abnormal glucose challenge test (but a normal oral glucose tolerance test) decreases the prevalence of macrosomia. *Am J Perinatol*. 1999;16(6):269–75.
 15. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979;28(12):1039–57.
 16. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(7):768–73.
 17. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, *et al*. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B33-42.
 18. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23 Suppl 1:S77-79.
 19. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, *et al*. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
 20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, *et al*. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33(3):676–82.
 21. Durán Rodríguez-Hervada A, Calle Pascual AL. Diagnostic criteria for gestational diabetes: The debate goes on. *Endocrinol Nutr*. 2015;62(5):207–9.
 22. Naveiro Fuentes M, Jiménez-Moleón JJ, Olmedo Requena R, Amezcua Prieto C, Bueno Cabanillas A, Mozas Moreno J. Resultados perinatales en función de 3 criterios diagnósticos de diabetes gestacional. *Clínica E Investig En Ginecol Obstet*. 2015;42(2):66–71.
 23. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 1:S62-69.
 24. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38 Suppl:S8–16.
 25. Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(3):199–203.
 26. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2):14–20.

27. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):672.e1-4.
28. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004;87(3):220-6.
29. Kim HS, Chang KH, Yang JI, Yang SC, Lee HJ, Ryu HS. Clinical outcomes of pregnancy with one elevated glucose tolerance test value. *Int J AGynaecology Nd Obstet.* 2002;78(2):131-8.
30. Di Cianni G, Seghieri G, Lencioni C, Cuccuru I, Anichini R, De Bellis A, *et al.* Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: what is in between? *Diabetes Care.* 2007;30(7):1783-8.
31. Corrado F, D'Anna R, Cannata ML, Cannizzaro D, Caputo F, Raffone E, *et al.* Positive association between a single abnormal glucose tolerance test value in pregnancy and subsequent abnormal glucose tolerance. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):339.e1-e5.
32. McLaughlin GB, Cheng YW, Caughey AB. Women with one elevated 3-hour glucose tolerance test value: are they at risk for adverse perinatal outcomes? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(5):e16-19.
33. Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2008;8:31.
34. Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2004;103(1):148-56.
35. 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.
36. Figueroa D, Landon MB, Mele L, Spong CY, Ramin SM, Casey B, *et al.* Relationship between 1-hour glucose challenge test results and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2013;121(6):1241-7.
37. Jaskolka D, Retnakaran R, Zinman B, Kramer CK. Sex of the baby and risk of gestational diabetes mellitus in the mother: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2015 Nov;58(11):2469-75.
38. Retnakaran R, Kramer CK, Ye C, Kew S, Hanley AJ, Connelly PW, *et al.* Fetal sex and maternal risk of gestational diabetes mellitus: the impact of having a boy. *Diabetes Care.* 2015;38(5):844-51.

39. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, *et al.* Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *J Epidemiol Community Health.* 2009 Jan;63(1):64–8.
40. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, *et al.* Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477–86.
41. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, *et al.* A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339–48.
42. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):989–97.
43. Bonomo M, Corica D, Mion E, Gonçalves D, Motta G, Merati R, *et al.* Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: a randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2005;22(11):1536–41.
44. Hou R-L, Zhou H-H, Chen X-Y, Wang X-M, Shao J, Zhao Z-Y. Effect of maternal lipid profile, C-peptide, insulin, and HbA1c levels during late pregnancy on large-for-gestational age newborns. *World J Pediatr WJP.* 2014;10(2):175–81.
45. Mossayebi E, Arab Z, Rahmaniyan M, Almassinokiani F, Kabir A. Prediction of neonates' macrosomia with maternal lipid profile of healthy mothers. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(1):28–34.
46. Son GH, Kwon JY, Kim YH, Park YW. Maternal serum triglycerides as predictive factors for large-for-gestational age newborns in women with gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(5):700–4.
47. Knopp RH, Magee MS, Walden CE, Bonet B, Benedetti TJ. Prediction of infant birth weight by GDM screening tests. Importance of plasma triglyceride. *Diabetes Care.* 1992;15(11):1605–13.
48. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(5):643–51.
49. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencioni C, Ghio A, Giovannitti MG, *et al.* Maternal triglyceride levels and newborn weight in pregnant women with normal glucose tolerance. *Diabet Med.* 2005;22(1):21–5.
50. Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. Maternal serum triglyceride at 24--32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5):776–80.
51. Pala HG, Ozalp Y, Yener AS, Gerçeklioglu G, Uysal S, Onvural A. Adiponectin levels in gestational diabetes mellitus and in pregnant women without glucose intolerance. *Adv Clin Exp Med.* 2015;24(1):85–92.

52. Ianniello F, Quagliozzi L, Caruso A, Paradisi G. Low adiponectin in overweight/obese women: association with diabetes during pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(23):3197–205.
53. Hauguel-de Mouzon S, Catalano P. Adiponectin: are measurements clinically useful in pregnancy? *Diabetes Care.* 2013;36(6):1434–6.
54. Catalano PM, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, *et al.* Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia.* 2006;49(7):1677–85.
55. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Ménard J, Ardilouze J-L, Perron P, *et al.* Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1577–83.
56. Tsai P-J, Yu C-H, Hsu S-P, Lee Y-H, Huang I-T, Ho S-C, *et al.* Maternal plasma adiponectin concentrations at 24 to 31 weeks of gestation: negative association with gestational diabetes mellitus. *Nutrition.* 2005;21(11–12):1095–9.
57. Horosz E, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(3):350–6.
58. Atègbo J-M, Grissa O, Yessoufou A, Hichami A, Dramane KL, Moutairou K, *et al.* Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):4137–43.
59. Soheilykhah S, Mohammadi M, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H, *et al.* Maternal serum adiponectin concentration in gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(9):593–6.
60. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism.* 2015;64(6):756–64.
61. Wang J, Shang L-X, Dong X, Wang X, Wu N, Wang S-H, *et al.* Relationship of adiponectin and resistin levels in umbilical serum, maternal serum and placenta with neonatal birth weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2010;50(5):432–8.
62. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaidis KH. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn.* 2011;31(5):479–83.
63. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Kaszás E, Palik E, Winkler G. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care.* 2004;27(1):274–5.
64. Lowe LP, Metzger BE, Lowe WL, Dyer AR, McDade TW, McIntyre HD, *et al.* Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5427–34.

65. Chan T-F, Yuan S-SF, Chen H-S, Guu C-F, Wu L-C, Yeh Y-T, *et al.* Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83(2):165–9.
66. Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, Lowe J, McCance DR, Lappin TRJ, *et al.* Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations of maternal A1C and glucose with pregnancy outcomes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):574–80.
67. Verhaeghe J, Van Herck E, Benhalima K, Mathieu C. Glycated hemoglobin in pregnancies at increased risk for gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;161(2):157–62.
68. Otito Anaka CH. Does First-Trimester Hemoglobin A1C Predict Gestational Diabetes and Fetal Outcome? *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:38S–9S.
69. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(6):641.e1-7.
70. Lee A Garner EM. First-Trimester A1C as a Tool to Predict the Development of Gestational Diabetes in High-Risk Women. *Obstet Gynecol.* 2014;123 Suppl 1:52S.
71. Versantvoort ARE, van Roosmalen J, Radder JK. Course of HbA1c in non-diabetic pregnancy related to birth weight. *Neth J Med.* 2013;71(1):22–5.
72. Mikkelsen MR, Nielsen SB, Stage E, Mathiesen ER, Damm P. High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates. *Dan Med Bull.* 2011;58(9):A4309.
73. Katon J, Reiber G, Williams MA, Yanez D, Miller E. Antenatal haemoglobin A1c and risk of large-for-gestational-age infants in a multi-ethnic cohort of women with gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(3):208–17.
74. Lapolla A, Dalfrà MG, Bonomo M, Castiglioni MT, Di Cianni G, Masin M, *et al.* Can plasma glucose and HbA1c predict fetal growth in mothers with different glucose tolerance levels? *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;77(3):465–70.
75. Karcaaltincaba D, Yalvac S, Kandemir O, Altun S. Glycosylated hemoglobin level in the second trimester predicts birth weight and amniotic fluid volume in non-diabetic pregnancies with abnormal screening test. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2010;23(10):1193–9.
76. Corcoy R, Lumberras B, Bartha JL, Ricart W, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. [New diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus after the HAPO study. Are they valid in our environment?]. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(6):277–80.

77. He X-J, Qin F-Y, Hu C-L, Zhu M, Tian C-Q, Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(4):729–35.



ANEXO 1



ENTREVISTA A LAS EMBARAZADAS

Nº DE CASO:

NOMBRE:

EDAD: FECHA NACIMIENTO:

TELEFONO DE CONTACTO:

NACIONALIDAD:

NHC

FUR: FPP:

FORMULA GESTACIONAL: EMBARAZOS: PARTOS: CESÁREAS: ABORTOS:

PESO ANTES EMBARZO:

PESO ACTUAL (24-28 SG):

ALTURA:

ANTECEDENTES DE DMG: SI NO

FAMILIARES DIABETICOS: SI NO

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS: SI NO

FUMADORA: SI NO

DIETA HIPOCALÓRICA: SI NO

O´SULLIVAN 1º TRIMESTRE: SI NO

VALOR OSULLIVAN 2º TRIMESTRE: FECHA: SG:

FECHA REALIZACIÓN DEL TTOG: SG:

OBSERVACIONES:

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR:

ANEXO 2



**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
CEIC ÁREAS II Y VIII**

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º EN reunión celebrada del día 24/11/15, acta nº 10/15 se ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Proyecto de Investigación**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
No consta	No aplica
Utilidad de determinados biomarcadores, asociados al metabolismo glucídico y lipídico, para predecir el peso neonatal y el riesgo de resultados adversos materno-fetales y neonatales en gestantes no diabéticas con test de cribado positivo	
Versión Protocolo	Versión HIP
Vs. dici/15	Vs. dic/15
Promotor:	No procede

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área de Salud II es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes a este tipo de estudio.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Adecuación del procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE para la realización de dicho estudio en los centros y por los investigadores:

- D^a Lidia Martínez Gascón, Facultativa del Servicio de Análisis Clínicos



Lo que firmo en Cartagena, 10 de diciembre de 2015

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

ANEXO 3



BIOBANC-MUR
Biobanco en Red de la Región de Murcia



CONSENTIMIENTO INFORMADO

UTILIZACIÓN DE DATOS CLÍNICOS Y MATERIAL BIOLÓGICO EXCEDENTE DEL PROCESO ASISTENCIAL PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y SU CONSERVACIÓN EN UN BIOBANCO

Nombre y Apellidos (donante)..... Edad: Sexo: DNI:.....	Persona del centro que informa DNI:.....
--	--

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con *Biobanc-Mur Nodo Área II* en los términos antes explicados, por favor, lea y firme a continuación esta hoja

El abajo firmante autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanco *Biobanc-Mur Nodo Área II***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

Confirmando que:

1. Autoriza al **Hospital General Universitario Santa Lucía** a que el material biológico sobrante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial sean incorporadas en el **Biobanc-Mur *Nodo Área II***, y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la información adjunta.

SI NO

2. Desea que se le comunique la información derivada de la investigación que realmente sea relevante y aplicable para su salud o la de su familia SI NO Teléfono o E-mail de contacto.....

3. Autoriza a ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras biológicas adicionales
 SI NO Teléfono o E-mail de contacto:

4. He expresado mi deseo de que se respeten las siguientes excepciones respecto al objetivo y métodos de las investigaciones:

DONANTE	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Firma

En....., a..... de..... de.....



Biobanc-Mur. Biobanco en Red de la Región de Murcia
 Red Nacional de Biobancos – ISCIII

