



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Diabetes y embarazo su tratamiento con dos
esquemas: metformina e insulina”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:

ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. NORMA PATRICIA TREJO GONZÁLEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Diabetes y embarazo su tratamiento con dos
esquemas: metformina e insulina”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. NORMA PATRICIA TREJO GONZÁLEZ

DRA. ELBA VÁZQUEZ PIZAÑA
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION Y CALIDAD DEL HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZÁLEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL DEL HIES - HIMES

DR. FELIPE ARTURO MÉNDEZ VELARDE
PROFESOR TITULAR

DR. MIGUEL ÁNGEL SALCEDA PÉREZ
DIRECTOR DE TESIS

DR. FRANCISCO OCTAVIO DURAZU ARVIZU
ASESOR

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2012

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fuerza de llegar a esta gran meta...

Con infinito amor y admiración a mis padres, por confiar plena y absolutamente en mí...

A mis hermanos, cuñados y sobrinos por brindarme su amor, comprensión y apoyo incondicional...

A mi asesor de tesis Dr. Salceda, con mucho cariño, por compartirme sus enseñanzas y su tiempo para realizar este protocolo...

A la Dra. Shaula Mundo y al Dr. Ismael González por la paciencia y las facilidades prestadas durante la realización de esta investigación...

A todos mis maestros del curso de Ginecología y Obstetricia con profunda admiración por las enseñanzas brindadas durante todos estos años...

A mis amigos y compañeros residentes por formar parte de esta gran aventura, llamada residencia médica...

A todas y cada una de mis pacientes que contribuyeron noblemente en mi formación...

INDICE

| | |
|-----------------------------------------|----|
| 1. Introducción..... | 5 |
| 2. Resumen..... | 7 |
| 3. Planteamiento del problema..... | 9 |
| 4. Marco teórico..... | 10 |
| 5. Objetivos..... | 34 |
| a) General | |
| b) Específicos..... | 34 |
| 6. Hipótesis..... | 35 |
| 7. Justificación..... | 36 |
| 8. Metodología..... | 37 |
| a) Diseño | |
| b) variables dependientes | |
| c) variables independientes..... | 37 |
| 9. Descripción general del estudio..... | 39 |
| 10. Resultados..... | 43 |
| 11. Discusión..... | 52 |
| 12. Conclusiones..... | 56 |
| 13. Anexos..... | 57 |
| 14. Bibliografía..... | 59 |

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional es un problema de salud pública que en la actualidad afecta a gran parte de la población femenina y tiene consecuencias a corto y largo plazo para el feto y la madre¹.

Las mujeres con obesidad, mayores de 35 años, con antecedentes directos de diabetes mellitus y con alteraciones glucémicas antes del embarazo, entre otros factores, tienen mayor riesgo de llegar a padecer diabetes gestacional ^{1,2}.

La disminución de la sensibilidad a la insulina en la mujer durante el embarazo (resistencia a la insulina), y la inadecuada respuesta a la secreción de esta hormona, son los mecanismos fisiopatológicos básicos que ocasionan la diabetes gestacional ².

Los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones en el feto conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna: índices de mortalidad del feto de 4% cuando la glucosa es menor de 100 mg y hasta de 24% cuando la cifra excede 150 mg. Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional o gestacional tienen un incremento del riesgo de sufrir malformaciones estructurales congénitas, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden ser teratogénicas, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo periconcepcional y el riesgo de tales malformaciones. La incidencia de riesgo de estas malformaciones es de 6 a 8% y la mayoría ocurre en el sistema nervioso central, el corazón, el sistema urogenital y el tubo gastrointestinal ^{2,3}.

El tratamiento convencional se basa en dieta, ejercicio e insulina, sin embargo existen estudios que demuestran que el uso concomitante de hipoglucemiantes orales, como la metformina, mejoran el control metabólico, disminuyen los requerimientos de unidades de insulina, no causan hipoglucemia fetal ni materna, y se ha demostrado que cruza en pocas cantidades la barrera placentaria, por lo que no se considera teratogénica ⁽⁹⁾.

En México, se cuenta con poco sustento bibliográfico de esta alternativa terapéutica, por lo que el presente estudio pretende demostrar el beneficio de la metformina como coadyuvante a la terapia insulínica para mejorar el control metabólico, además de ser una alternativa segura, efectiva, de bajo costo y fácil uso ambulatorio en gestantes con diabetes gestacional.

RESUMEN

Título: Diabetes y embarazo su tratamiento con dos esquemas: metformina e insulina.

Introducción: La diabetes es la condición patológica que con mayor frecuencia complica el embarazo, con una incidencia mundial entre el 1 y el 14%. Esta enfermedad puede condicionar a una elevada morbilidad y mortalidad perinatal si el control metabólico es insuficiente. Del 20 al 40% de la población con diabetes pregestacional o gestacional requiere tratamiento farmacológico, y la metformina se ha propuesto como una terapia segura, efectiva, de bajo costo y de fácil uso en las gestantes con diabetes gestacional.

Objetivos: Describir las características en cada grupo en los que recibieron metformina e insulina.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal de 45 pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional o diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a control prenatal en el servicio de Perinatología en esta institución en un lapso comprendido de enero de 2011 a abril de 2012. Se formaron dos grupos, el A con 10 pacientes, al que se le manejó con terapia combinada a base de metformina-insulina. El grupo B, con 35 pacientes, a los que se les administró solamente insulina. Los datos maternos a estudiar fueron la edad, índice de masa corporal y el control metabólico con glucosa en ayuno y 2 horas postprandial. Se les administró insulina NPH y metformina según lo establecido en los protocolos internacionales. Posteriormente se valoraron resultados perinatales en base a calificación de Apgar a los 5 minutos, calificación de Capurro, peso al nacimiento, evidencia de malformaciones fetales y muerte perinatal para cada grupo.

Resultados: La edad materna estuvo comprendida por pacientes entre los 15 y 45 años. Se encontró que el índice de masa corporal fue mayor en el grupo A (38.9). No se evidenció diferencias significativas en la glucosa inicial promedio y en la glucosa 2 horas postprandial promedio para ambos grupos. En las visitas subsecuentes, se obtuvo en el grupo A un promedio de glucosa en ayuno de 107.94mg/dl y 2 horas postprandial de 133.28mg/dl, encontrando 8 pacientes (80%) en total que cumplieron ambos criterios, que se consideraron en buen control metabólico. En el grupo B se obtuvo una glucosa en ayuno promedio de 111.63mg/dl y en la de 2 horas postprandial de 136.06mg/dl, por lo que 18 pacientes (51.7%) se consideraron en buen control metabólico.

El tratamiento en el grupo A, la dosis de metformina utilizada estuvo en un rango de 500mg a 850 mg cada 24hr y la dosis promedio de insulina NPH matutina de 21.7 UI, la insulina NPH vespertina promedio de 12.5UI. En el grupo B las dosis de insulina NPH matutina promedio fue 24.3UI. La insulina NPH vespertina promedio fue 10.3UI. solo se utilizó insulina rápida en el grupo B. No se encontraron diferencias en calificación de Apgar y Capurro. Se encontraron en el grupo A 3 productos macrosómicos (30%), y en el grupo B 11, (31.4%). La vía de resolución

más frecuentes para ambos grupos fue por cesárea (90% y 85.7% respectivamente). Se presentaron en dos casos de malformaciones fetales en el grupo B, y 5 muertes fetales.

Conclusiones: La metformina aunada a la terapia insulínica parece ser una alternativa útil y segura en pacientes diabéticas embarazadas. Resulta más eficaz en pacientes con obesidad grado II y III, disminuye los requerimientos de unidades de insulina, no se han observado malos resultados perinatales con su administración. Aún hacen falta más estudios que avalen esta propuesta.

PALABRAS CLAVE: Diabetes gestacional, metformina, insulina, resultado perinatal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes gestacional y la obesidad son dos de los problemas en salud más importantes que existen en nuestro país. En las pacientes con diabetes mellitus, la elevada resistencia a la insulina es un factor condicionante en su control metabólico. Es de nuestro interés conocer si el manejo con metformina más insulina o insulina sola son alternativas igual de eficaces para el tratamiento en pacientes diabéticas embarazadas. Por tal motivo se diseña este trabajo para conocer los resultados de estos dos esquemas, para lo cual usamos diversas variables como obesidad, edad materna, control glucémico y resultado perinatal en 45 pacientes que ingresaron al servicio de Perinatología con el diagnóstico de diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo 2. De lo anterior surgen las siguientes interrogantes:

¿El resultado perinatal es semejante con un esquema de insulina sola o bien con un esquema de metformina más insulina?

¿Existe un mejor control metabólico cuando se le agrega metformina a la terapia de insulina convencional?

MARCO TEÓRICO

La incidencia mundial de diabetes gestacional es de 1 al 14% de todas las mujeres embarazadas ⁽¹⁾, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) calcula que ocurre en aproximadamente 7% de los embarazos en Estados Unidos ⁽³⁾, en México se ha mencionado una frecuencia entre el 4 y el 11% de la población obstétrica. Respecto a la edad de la madre, la incidencia es de 0.4 a 0.5 en menores de 25 años y de 4.3 a 5.5% en mayores de esa edad ⁽²⁾. La tasa de mortalidad perinatal se estima del 2 a al 5% ⁽³⁾. Lo cierto es que la frecuencia de este trastorno se ha duplicado en la última década, en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas ⁽²⁾. Los factores de riesgo maternos para desarrollar la enfermedad se incluyen en la tabla 1.

| Factores de riesgo | |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Edad materna mayor de 25 a 30 años | Glucosuria |
| IMC >25kg/m2SC | Ganancia de de más de 20kg del peso actual en la gestación |
| Antecedentes de hijos macrosómicos | Antecedentes de problemas obstétricos serios |
| Diabetes Mellitus en familiares de primer grado | Peso bajo del feto al nacimiento (<10 percentil) para la edad gestacional |
| Antecedentes de intolerancia a la glucosa | Origen étnico de riesgo alto de obesidad o diabetes mellitus |

Tabla 1: Factores de riesgo para desarrollar diabetes gestacional ⁽²⁾

Es la mayor causa de morbilidad y mortalidad perinatal y a pesar que los riesgos asociados están bien establecidos, los resultados perinatales no están del todo claros ⁽²⁾.

Estas mujeres tienen un mayor riesgo de morbilidad potencial y de intolerancia a la glucosa y se identifica a un número mayor de mujeres que está en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 posterior a la resolución de su embarazo ⁽²⁾.

Además de un mayor riesgo de la morbilidad perinatal, los hijos de madres con diabetes gestacional tienen un mayor riesgo de obesidad en la infancia y de aparición temprana de diabetes mellitus tipo 2 ⁽¹⁾.

Definición y clasificación de Diabetes Mellitus

De acuerdo con la *American Diabetes Association* (ADA), la diabetes es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia resultante de los defectos de la secreción o la acción de la insulina, o ambas ⁽³⁾. Existen muchos procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición, que varían desde la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción de la insulina ⁽³⁾.

La base de todas las alteraciones metabólicas es la acción deficiente de la insulina sobre los tejidos blanco. Esto último se debe a la secreción inadecuada de insulina o a la disminución de la respuesta tisular en alguno de los distintos puntos de la compleja vía de la hormona ⁽³⁾.

∞ **Diabetes Mellitus tipo 1**

La forma de diabetes tipo 1 o autoinmune representa el 5% al 10% de los pacientes diabéticos y es la resultante de la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas ⁽³⁾. El 85% al 90% de estos individuos presenta uno o más tipos de autoanticuerpos al momento de la detección de la hiperglucemia en ayunas. Además, esta enfermedad tiene una fuerte asociación con el sistema de histocompatibilidad HLA. ⁽³⁾

∞ **Diabetes Mellitus tipo 2**

Esta forma representa el 90% al 95% de la población diabética y abarca a los sujetos que presentan resistencia a la insulina acompañada por deficiencia relativa ^(3,5). Los pacientes no requieren de insulina en las primeras etapas de la enfermedad y no se observan lesiones autoinmunes en el páncreas. La mayoría de los casos presentan disposición adiposa central u obesidad, y la obesidad en sí misma provoca cierto grado de resistencia a la insulina ⁽³⁾.

∞ **Otros tipo específicos**

a) Defectos genéticos de las células beta. Muchas formas de éstas se asocian con defectos monogénicos de la función de las células beta. Se denominan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY), ⁽³⁾ y se caracterizan por la secreción alterada de insulina con defectos mínimos o nulos de la acción de la hormona. Se heredan en forma

autosómica dominante y se conocen defectos en 6 *loci* de distintos cromosomas. Los dos defectos más comunes se hallan en los genes del factor nuclear hepatocítico-1 alfa y de la glucoquinasa ⁽³⁾.

b) Defectos genéticos en la acción de la insulina: Son causas inusuales de diabetes que resultan de anomalías genéticas en la acción de la insulina y son resultado de anomalías metabólicas asociadas con mutaciones en los receptores de insulina lo que causa hiperglucemia y desarrollo de diabetes mellitus ⁽³⁾.

c) Enfermedades del páncreas exócrino: en este grupo se encuentran las enfermedades propias del páncreas tales como pancreatitis, trauma externo o pancreatemia, neoplasias, fibrosis quística, etcétera. ⁽³⁾

d) Endocrinopatías: Diferentes hormonas, tales como, la hormona del crecimiento, cortisol, glucagón, antagonizan la acción de la insulina. Las enfermedades con excesos de alguna de estas hormonas pueden causar diabetes. Esta ocurre generalmente en individuos con factores genéticos predisponentes y generalmente suele resolverse cuando la enfermedad de base se haya tratado ⁽³⁾.

e) Inducido por medicamentos o químicos: Muchos medicamentos pueden causar alteraciones en la secreción de insulina. Dichos medicamentos no causan diabetes por sí mismos, pero en pacientes con susceptibilidad genética puede ocasionar la enfermedad. Entre estos

grupo se encuentra los glucocorticoides, ácido nicotínico, interferon alpha, diazoxido, etc ⁽³⁾.

f) Infecciones: Ciertos virus pueden ocasionar la destrucción de las células B del páncreas y ocurre en pacientes con rubeola congénita, infecciones por Citomegalovirus ⁽³⁾.

∞ ***Diabetes gestacional:***

Es un desorden en la tolerancia de los carbohidratos que ocurre o se diagnostica por primera vez en el embarazo. Esta definición abarca grados muy variables de glucosa en sangre, así como cambios importantes en la fisiopatología de la embarazada ^(2,3).

Diabetes Gestacional

Fisiopatología

Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos y progesterona circulantes ⁽²⁾. Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo; pero a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes diabéticos tipo 2 ^(2,4). Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias

sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia casi a las 24 horas posteriores al parto ^(2,4).

Además de los cambios en la distribución y volumen del tejido adiposo, aumenta gradualmente la concentración de nutrientes conforme progresa el embarazo, lo cual contribuye al desarrollo del feto; en consecuencia, aumentan la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos, los triglicéridos y los oligoelementos. ⁽²⁾.

Las células B del páncreas elevan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación, comparados con los grandes cambios en la sensibilidad de la misma ⁽²⁾. El músculo esquelético es el sitio principal para utilizar la glucosa corporal, y junto con el tejido adiposo, empiezan a ser resistentes al efecto de la insulina, lo que es más evidente durante la segunda mitad del embarazo. Un embarazo normal se caracteriza por aproximadamente un 50% de disminución en la disponibilidad de glucosa mediada por insulina y un incremento en la secreción de insulina hasta de 200% para tratar de mantener euglucémica a la madre ^(2,4). Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos como son el lactógeno placentario, la hormona placentaria de crecimiento, la prolactina, la hormona liberadora de corticotropina-cortisol, la insulinasa, el factor de necrosis tumoral a, las adipocitocinas (leptina, resistina, visfatina, adiponectina), son las que reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo ^(2,4).

El lactógeno placentario se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, e incluso se la considera una hormona contrainsulínica ^(2,4). Otra hormona es la placentaria de crecimiento, que difiere de la hormona hipofisiaria en sólo 13 aminoácidos; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la hormona del crecimiento hipofisiaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina ⁽²⁾. Las adipocitocinas y el FNTa producidas por la placenta y por los adipocitos son sustancias activas que también contribuyen a la resistencia a la insulina en la embarazada ⁽²⁾. En los obesos hay una correlación positiva entre el FNTa y el índice de masa corporal e hiperinsulinemia. ⁽²⁾.

El FNTa impide la señal de la insulina al aumentar la fosforilación de residuos de serina-treonina del IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1) e impide la fosforilación de tirosina tanto en la subunidad b del mismo receptor de insulina, como del IRS-1 ⁽²⁾. Una de las primeras sustancias implicadas en las modificaciones en la fisiología de la insulina en el embarazo, fue la enzima placentaria que aumenta la degradación de la hormona a este nivel ⁽²⁾.

Existen otras enzimas que degradan a otras hormonas, como la vasopresinasa, que en algunas mujeres tiene actividad más intensa en degradar a la vasopresina, lo que podría inducir diabetes insípida gestacional, o bien a la 11 b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, que degrada a algunos esteroides naturales e impide su paso hacia el feto ⁽²⁾. Por estos motivos debemos considerar

que la insulinasas debe participar en la mayor degradación de la insulina materna.
(2,4)

Alteraciones celulares y resistencia a la insulina

En el embarazo normal se reduce hasta 40% el transporte de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos y aún más en la diabetes mellitus gestacional (65%), en comparación con mujeres obesas no embarazadas ⁽²⁾. Normalmente, al fijarse a su receptor la insulina activa a la subunidad b del mismo, la que adquiere actividad de tirosincinasa. Posteriormente se activa el IRS-1 (sustrato del receptor de insulina), lo cual causa la activación de la PI-3 K (fosfatidil inositol 3 cinasa), lo que al final permite la movilización de los transportadores de glucosa (GLUT-4) hacia la membrana celular, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula para su metabolismo ⁽²⁾. Las tirosin-fosfatasas son enzimas que degradan la resistencia a la insulina y al IRS-1 (sustrato del receptor de insulina). Se ha comprobado que el FNTa actúa como una serina-treonina cinasa y que el IRS-1 disminuye en el embarazo debido a su mayor degradación y disminuye aún más en la diabetes gestacional ⁽²⁾. Las biopsias de fibras de músculo esquelético efectuadas entre las semanas 30 a 34 de gestación muestran aumento en las concentraciones de IRS-1 fosforilado en residuo de serina en la posición 312, que aumenta hasta 60% en mujeres con diabetes mellitus gestacional ⁽²⁾. Ver figura 1.

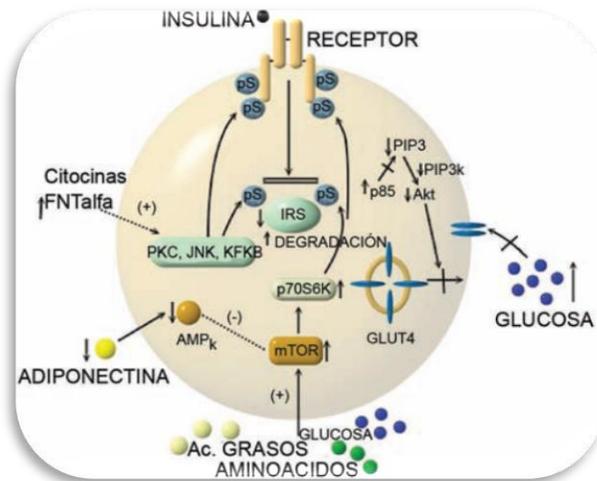


Figura 1: Cambios celulares que contribuyen a la resistencia a la insulina (2)

Diagnóstico

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda un screening para diabetes gestacional, independientemente de la semana de gestación, en mujeres con factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, tales como, edad materna mayor de 25 años, carga genética de Diabetes Mellitus en primera línea, obesidad grado III, historia de diabetes gestacional en embarazos previos, grado, muerte neonatal previa inexplicable o ser portadora de enfermedades como el síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial sistémica ⁽³⁾.

Si estos factores no se encuentran presentes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) recomiendan un screening a todas las pacientes embarazadas durante la semana 24 a 28 de gestación ⁽⁶⁾.

El test de O'Sullivan y Mahan se basa en un criterio estadístico realizado entre la semana 24 a la 28 y que incluye la presencia de dos o más mediciones de glucemia mayores a dos desviaciones estándar sobre la media, realizadas luego de una sobrecarga oral de 50 gramos de glucosa, con determinaciones de glicemia en ayuno y a la hora ⁽³⁾.

Criterios de interpretación:

- Normal: <130mg/dl
- Sospechosa: >130 a 199mg/dl

Si las mediciones se encuentran menores de 130mg/dl, solo será pertinente vigilar las cifras de glucemia durante el resto de la gestación, sin embargo de presentarse cifras superiores a los 140mg/dl será necesario realizar las pruebas confirmatorias como es la curva de tolerancia a la glucosa. Sin embargo, a pesar de tener la mayor sensibilidad (79%) y especificidad (87%) de todas las pruebas de escrutinio disponibles, ésta se reserva para pacientes con alto riesgo para padecer la enfermedad, más que para la población general ^(3,6).

De la observación posterior llamó la atención que aquellas pacientes diagnosticadas en esta forma tenían un riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo II en el mediano a largo plazo ⁽⁶⁾.

Tradicionalmente se ha utilizado para hacer el diagnóstico el método propuesto por O'Sullivan, cuya fortaleza radica en el riesgo predecible en que se encontrarían las pacientes que son diagnosticadas como diabéticas gestacionales ⁽⁷⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que se puede hacer el diagnóstico con dos glucemias en ayuno >105mg/dl o una glucemia en ayuno > 126mg/dl o una glucemia al azar > 200mg/dl ^(6,9).

Sin embargo la ADA utiliza los criterios de Carpenter y Cousan. Dichos autores encontraron un incremento en la posibilidad diagnóstica hasta del 50% de las pacientes estudiadas, además que es más fácil predecir los riesgos perinatales ^(6, 7, 9).

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo a través de los criterios de Carpenter y Cousan y siempre que el test de tamizaje sea positivo. Se administra 100g de glucosa y se mide la glucemia en ayuno, a la hora, dos y 3 hrs ^(7, 8, 9). Se debe tomar una dieta normocalórica con un aporte mínimo de 150-200g de carbohidratos tres días antes, debe realizarse a primera hora de la mañana tras ayuno de 10-12hr, la paciente debe permanecer en reposo y sin fumar las tres horas que dura la prueba. Se realiza el diagnóstico de diabetes gestacional si dos o más valores son iguales o superiores ⁽⁹⁾.

Los valores se encuentran en la tabla 2

| Carga de 100gr de glucosa | Mg/dl | Mmol/l |
|----------------------------------|--------------|---------------|
| Ayuno | 95 | 5.3 |
| 1 hr | 180 | 10 |
| 2hr | 155 | 8.6 |
| 3hr | 140 | 7.8 |

Tabla 2: Criterios de Carpenter-Coustan para el diagnóstico de Diabetes Gestacional ⁽⁹⁾

Complicaciones

Fetoneonatales

a) Crecimiento fetal alterado:

La hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal que provoca hiperinsulinismo en el feto. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia producen macrosomía. El porcentaje de productos macrosómicos oscila entre un 25 y un 42% en pacientes diabéticas en comparación con un 8 a un 14% de la población normal ⁽⁹⁾. Los productos macrosómicos tienen mayor riesgo de muerte intraútero, malformaciones congénitas, parto distócico, miocardiopatía hipertrófica, trombosis hipertrófica, trombosis vascular e hipoglucemia neonatal ^(9, 14). Se tiene una mayor posibilidad de diabetes mellitus y obesidad entre los recién nacidos de madre diabética descompensada, esto por una alteración en la célula beta y en los adipocitos sometidos en las primeras semanas del embarazo a un medio metabólico alterado ^(6, 9).

Por otra parte, entre el 8 al 10% del hijo de madre diabética, en ocasiones resulta de bajo peso para la edad gestacional, siendo el factor determinante la presencia de vasculopatía útero placentaria. ^(6, 9)

b) Malformaciones congénitas

Son 2 a 4 veces más frecuentes en gestantes con diabetes mellitus tipo 2. Un pobre control metabólico en las primeras semanas se ha relacionado con

presencia de malformaciones y el 80% de éstas aparecen con cifras de HbA1c superiores a 8% ⁽⁹⁾.

c) Hipoglucemia

Es la complicación más frecuente del hijo de madre diabética. Se define como hipoglucemia neonatal cuando se encuentra menos de 45mg/dl en las primeras 24hr del nacimiento ⁽⁶⁾. Puede presentarse hasta en el 50% de los recién nacidos, pero solo el 2.1% es sintomático ⁽⁶⁾. La hipoglucemia es debida al hiperinsulinismo por hiperplasia de las células beta pancreática, producida, a su vez, por la transferencia pasiva de cantidades excesivas de glucosa a través de la placenta.

(6, 9)

d) Síndrome de distress respiratorio

El hiperinsulinismo fetal implicado en la patogenia de la macrosomía y la hipoglucemia neonatal parece afectar la madurez pulmonar. El efecto del hiperinsulinismo produce la supresión de la síntesis de fosfatidilglicerol, el mayor componente del surfactante necesario para la expansión pulmonar ⁽⁹⁾.

e) Hipocalcemia

Parece que existe relación entre la severidad de estas alteraciones y el control metabólico materno. La glucosa plasmática elevada glucosila la albúmina y se observan altos niveles de calcio iónico en la sangre ⁽⁹⁾.

f) Distocia de hombros

Es usualmente definida como la necesidad de aplicar maniobras para liberar el hombro en el momento del nacimiento. Es una de las complicaciones más frecuentes en el parto y se encuentra en el 1.3% de todas las mujeres diabéticas, y este riesgo se incrementa cuando la paciente además de presentar diabetes se asocia la obesidad. Con la distocia de hombros incrementa el riesgo de trauma obstétrico, parálisis del plexo braquial, y éste se encuentra en un 4 al 13% ⁽⁶⁾.

g) Policitemia e hiperbilirrubinemia

La glucosilación de la hemoglobina reduce la vida media de los hematíes y los niveles de eritropoyetina estarán aumentados. Esta sobreproducción de eritropoyetina fomenta la policitemia y la hiperbilirrubinemia en el neonato ^(6,9). Aproximadamente el 8.3% de los hijos de madre diabética estarán afectados ⁽⁶⁾.

Maternas

a) Retinopatía diabética

Los cambios hormonales del embarazo y sus efectos diabetogénicos incrementan la predisposición a la retinopatía diabética. La evolución en estas pacientes a lo largo de la gestación está íntimamente relacionado con el grado de afectación ocular. Así en aquellas mujeres sin lesiones retinianas el riesgo de desarrollar microangiopatía ocular es mínimo. En gestantes con retinopatía diabética moderada a severa, en el momento de la concepción se describe una progresión

de hasta un 55% de los casos. El riesgo de la progresión está incrementado cuando la HbA1c inicial está elevada ^(9, 10).

b) Nefropatía diabética

En pacientes nefrópatas la función renal durante el embarazo permanece estable en la mayoría de los casos. Pero entre el 20 y el 40% presenta una disminución permanente o temporal de la función renal, observándose un descenso en la depuración de creatinina ^(9, 10). La depuración de creatinina preconcepcional es el parámetro más importante como indicador pronóstico. Los niveles por debajo de 50ml/min se han asociado a una alta prevalencia de hipertensión y pérdida fetal ⁽⁹⁾. La mayoría de las mujeres con nefropatía diabética no presentan durante la gestación una aceleración de su daño renal, sobre todo con un buen control tensional ⁽⁹⁾.

Tratamiento

El adecuado control metabólico reduce la incidencia tanto de aborto espontáneo como de malformaciones congénitas ⁽⁹⁾. En el embarazo unos niveles de HbA1c por debajo del 6% reducen el riesgo de malformaciones congénitas, y las complicaciones maternas y fetales también serán menores si la glucemia se mantiene en rangos de normalidad a lo largo de toda la gestación. ^(9, 10)

Las bases generales del tratamiento son ⁽¹¹⁾:

- ∞ Alimentación (control de peso, evitar obesidad)
- ∞ Control obstétrico especializado (estudio bienestar fetal)

- ∞ Insulinoterapia (cuando corresponda)
- ∞ Autocontrol y educación
- ∞ Actividad física

Objetivos obstétricos del tratamiento ⁽¹¹⁾:

- ∞ Disminución de la macrosomía fetal
- ∞ Llevar el embarazo hasta el término para evitar la membrana hialina del recién nacido
- ∞ Evitar el traumatismo obstétrico
- ∞ Disminuir las complicaciones metabólicas del recién nacido

Objetivos metabólicos ⁽¹¹⁾:

- ∞ Glucemias en ayuno entre 70 y 95 mg/dl
- ∞ Glucemias postprandiales a las 2 horas entre 90 y 130 mg/dl
- ∞ Cetonurias negativas
- ∞ Glucosurias negativas

Nutrición y alimentación

Toda embarazada con diabetes gestacional debe recibir un plan de alimentación de acuerdo con su estado nutricional y actividad física. Las recomendaciones calóricas de ganancia de peso y distribución de los nutrientes son iguales a los de las embarazadas sanas ^(11, 12). Debe evitarse fundamentalmente el incremento desproporcionado de peso, incluso antes de la gestación, por ser un factor de

riesgo diabético y que contribuye a un mayor deterioro en el metabolismo de los hidratos de carbono durante el embarazo, además de que incrementa el riesgo al doble, de presentar hijos con macrosomía ^(11, 12, 13).

a) Dieta

La primera opción del tratamiento de pacientes con diabetes gestacional es la dieta. Muchas mujeres logran mantener la concentración de glucosa en los límites con una dieta correcta ⁽¹²⁾. Sin embargo, se desconoce cuál es la dieta óptima para este tipo de mujeres. Lo que sí se sabe es que reducir la respuesta glucémica después de las comidas disminuye los daños en el feto y la macrosomía ⁽¹³⁾. La concentración posprandial de glucosa en la sangre se afecta, sobre todo, por el consumo de carbohidratos; por ello la mayor parte de las recomendaciones dietéticas para tratar pacientes con diabetes gestacional se basan en su disminución ⁽¹²⁾. El objetivo fundamental del tratamiento es mantener la normoglucemia con una dieta adecuada, reduciendo el consumo de carbohidratos a 35-40% de la ingestión calórica total, de preferencia hidratos de carbono con un bajo índice glucémico ^(8, 12). En general debe aportarse 30 a 35 Kcal/k de peso.

- ∞ Ingesta de hidratos de carbono: mínimo debe aportarse 1800 Kcal y 160 g de hidratos de carbono. No debe aportarse cantidades inferiores a esta para evitar la cetoacidosis de ayuno.
- ∞ Tipos de carbohidratos: recomendar polisacáridos y evitar el consumo de sacarosa.

∞ Fraccionamiento de la alimentación: distribución en 3 o 4 comidas y colaciones ^(12, 16)

Las pacientes con diabetes gestacional tienen requerimientos nutricios aumentados. La adecuada ganancia de peso durante el embarazo sigue siendo una prioridad en el manejo clínico de la paciente con ese tipo de diabetes ^(12, 16). La ganancia de peso debe estimarse con base en el peso que la mujer tenía antes del embarazo ⁽¹⁶⁾. Aún existe controversia de si las mujeres con índice de masa corporal > 40 antes del embarazo deben o no ganar peso durante el mismo. Debido a la alta prevalencia de obesidad en mujeres con diabetes gestacional, una de las estrategias dietéticas utilizadas es la restricción calórica para evitar la excesiva ganancia de peso ^(12, 14, 16). Los riesgos de una excesiva restricción energética son: el aumento de cuerpos cetónicos en la sangre y en la orina, que tiene efectos adversos en el crecimiento y desarrollo intelectual del recién nacido ⁽¹⁶⁾. Existen datos que demuestran que una restricción moderada de energía (aproximadamente 33%) tiene ventajas en el control glucémico y en el peso al nacer, sin causar cetonuria. En las mujeres con índice de masa corporal > 30 la restricción energética del 33% por lo general se logra con una recomendación energética diaria aproximada de 25 kcal/kg de peso actual. ⁽¹⁶⁾

| Determinación del peso pregestacional (IMC) | Ganancia total (kg) | Ganancia semanal en Kg (2do y 3er trimestre) |
|---------------------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|
| Bajo peso (IMC<19.8) | 12.5-18 | 0.5 |
| Peso normal (IMC 19.8-26) | 11.5-16 | 0.4 |
| Sobrepeso (IMC 26-29) | 7-11.5 | 0.3 |
| Obesidad (IMC >29) | 6 | |

Tabla 3: Ganancia de peso esperada para la edad gestacional de acuerdo con el índice de masa pregestacional ⁽¹⁶⁾

b) Ejercicio

El ejercicio físico sistemático y adaptado a la mujer gestante es otro punto importante en el tratamiento de la diabetes. Tanto la dieta como el ejercicio deben ser supervisados por personal especializado, tomando en cuenta los diversos factores que se presentan en la gestación, incluyendo la adaptación cardiopulmonar ^(9, 16).

Si con los dos recursos terapéuticos señalados no se obtiene un control adecuado, será necesario administrar insulina, aunque su margen terapéutico es muy reducido ⁽⁹⁾. Langer estudió la incidencia de macrosomía, que aumentó con cifras de glucosa arriba de 104 mg/dL ⁽¹³⁾. Por el contrario, los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaron cuando la glucemia era inferior a 87 mg/dL, lo que indica que el margen terapéutico es muy estrecho ⁽¹³⁾. Más aún, los estudios de monitorización continua de glucosa mostraron hipoglucemia hasta en 60% de pacientes en tratamiento con insulina, muchas veces asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto ^(13, 14).

La glucosa materna cruza libremente la placenta, lo cual no sucede cuando se emplea insulina, a menos que ésta se una a anticuerpos del tipo IgG, que la pueden transportar a través de la placenta ⁽¹²⁾.

Terapia Insulínica

La insulina humana modificada o análogos de insulina han estado disponibles para uso clínico desde hace unos 10 años. Es el manejo estándar de la paciente

embarazada por los beneficios que se han demostrado en su uso a largo plazo y los resultados perinatales mostrados desde su inicio ⁽⁹⁾.

Esquema de manejo e Insulinoterapia

Se indica tratamiento con insulina de entrada en:

- 1.- Glucemias de ayuno > 105 mg/dl
- 2.- Glucemias post prandial > 200 mg/dl

Si al termino de 7 días de tratamiento dietético estricto las glucemias post-prandiales continúan elevadas, con cifras superiores a 130 mg/dl, iniciar terapia con insulina. Si las glicemias post-prandiales se encuentran entre 120 y 130 mg/dl es posible esperar otra semana de tratamiento dietético reforzando el autocontrol, la educación y la dieta ⁽⁹⁾.

Insulinoterapia: el tratamiento con Insulina debe iniciarse con la paciente hospitalizada. Con la paciente hospitalizada se efectuará un “perfil o panel de glucemias” ⁽¹¹⁾. Se debe iniciar terapia insulínica si:

- ∞ en más de una ocasión la glicemia en ayunas es igual o mayor de 105 mg/dl
- ∞ o las glicemias postprandiales a las dos horas son superiores a 120 mg/dl

Tipo de insulina y dosis: actualmente todas las Insulinas son producidas por bioingeniería y se denominan “humanas”, comienzan y terminan su acción más precozmente que las de origen animal ⁽¹¹⁾. Ver tabla 4.

| ACCIÓN POR VÍA SUBCUTÁNEA | | | |
|---------------------------|-----------|---------------|-----------|
| TIPOS DE INSULINA | INICIO | MÁXIMA ACCIÓN | TOTAL |
| Rápida o Cristalina | 30-60 min | 2 – 4 h | 5 – 8 h |
| Intermedia o NPH | 1-2 h | 6 -12 h | 16 – 24 h |

Tabla 4: Tipos de insulina utilizados en pacientes con diabetes gestacional (11)

Esquema general de insulinoterapia

En más de una ocasión la glucemia en ayunas es igual o mayor de 105 mg/dl. Iniciar la administración de Insulina de acción intermedia (NPH) con una dosis de 0.1 – 0.3 U/Kg/día, administrando 2/3 de la dosis en la mañana y 1/3 de la dosis en la noche. En una primera etapa del tratamiento el objetivo es lograr glucemias en ayuno normales, lo que se obtiene con el fraccionamiento en las dos dosis señaladas. Una hiperglucemia repetida en ayunas indica la necesidad de aumentar la dosis de insulina nocturna. La misma situación en la tarde o antes de la cena, indica la necesidad de incrementar la dosis de insulina matinal. Los controles post-prandiales determinarán la necesidad de agregar insulina rápida

(cristalina), ya sea en mezcla con la NPH si la hiperglucemia es post desayuno o cena, o sola si se requiere antes del almuerzo ⁽¹¹⁾.

Tratamiento con hipoglucemiantes

a) Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementa la secreción de insulina, actúan sobre un receptor de membrana en la célula beta del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir6.2. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio que son dependientes de voltaje, con un ingreso subsecuente de este cation a un nivel crítico intracelular, lo que desencadena la secreción de insulina ^(2, 17). La Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no recomiendan los hipoglucemiantes orales durante el embarazo. Sin embargo se ha demostrado que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas. Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 h después de tomar el fármaco y debido a que la glucosa se eleva al máximo a los 90 min posprandial, la toma del medicamento debe ser cuando menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia. Las sulfonilureas reducen aproximadamente 20% las cifras de glucosa; la glibenclamida no fue detectada en la sangre del cordón de los recién nacidos cuyas madres tomaban el fármaco.

Estas sustancias probablemente puedan ser utilizadas en mujeres con diabetes tipo 2 pregestacional, pero no en la tipo 1. ^(2, 17)

b) Sensibilizadores de insulina

Mientras que la biguanida de primera generación, fenformina, fue retirada del mercado por asociarse con acidosis láctica, la metformina, una biguanida de segunda generación, demostró ser bastante más segura, ya que la incidencia de acidosis encontrada fue sólo de 0.03/1.000 pacientes/ año, por lo que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) la aprobó para su uso en categoría B ^(17, 18).

La metformina es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. Las observaciones preliminares de su efecto señalan que eleva la utilización de glucosa en tejidos periféricos y disminuye la neoglucogénesis en el hígado, y la salida de la glucosa hepática. Se sabe que activa a la AMP cinasa, una enzima importante en la regulación energética de las células que contribuye a elevar el consumo de glucosa celular, y de ácidos grasos ^(2, 17, 18).

La metformina ha comprobado ser de utilidad en el tratamiento de una serie de patologías como por ejemplo el síndrome del ovario poliquístico (SOP), la infertilidad de causa ovulatoria y en el aborto de primer trimestre ⁽¹⁷⁾. Por otra parte, el uso de la metformina ha demostrado ser seguro durante el embarazo, a pesar que cruza libremente la placenta alcanzando en el feto concentraciones plasmáticas similares a las maternas, ya que no ha demostrado tener un efecto importante en el transporte de glucosa fetal, siendo el consumo de glucosa a nivel

placentario mínimo, no presentando efectos teratogénicos y no provocando hipoglucemia neonatal, por lo que su uso en diabetes gestacional parece adecuado ^(17, 18).

Hay informes de cerca de 20 años del uso de metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y embarazo; sin embargo, 30 a 50% de estas pacientes han requerido insulina en forma concomitante para el control óptimo ⁽¹⁷⁾.

Existen diversos estudios en donde se concluye que la metformina sola o suplementada con insulina no está asociada a un aumento de las complicaciones perinatales comparada con el uso de la insulina, pospone la indicación de insulino terapia, disminuye la dosis de insulina diaria indicada y presenta preferencia por parte de las gestantes al momento de elegir una u otra terapia, esta experiencia avaló al *National Institute for Health and Clinical Excellence* a sugerir el uso de metformina como tratamiento alternativo o complementario a la insulino terapia ^(6, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24).

OBJETIVOS

General

- ∞ Conocer las características de las pacientes con diabetes durante el embarazo que recibieron metformina e insulina en comparación con las pacientes que solamente recibieron insulina en el Hospital Integral de la Mujer del Estado de Sonora, en un periodo comprendido de enero de 2011 a abril de 2012

Particular

- ∞ Describir el resultado perinatal en cada grupo
- ∞ Describir los cambios glucémicos en ayuno y dos horas postprandial
- ∞ Describir si disminuyen las unidades de insulina cuando se le agrega metformina al tratamiento

HIPÓTESIS

- ∞ La metformina más insulina mejora el control metabólico y disminuye los requerimientos de insulina en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional y obesidad.
- ∞ Con la administración de metformina, no se evidencia resultados perinatales adversos.

JUSTIFICACIÓN

- ∞ La mayoría de las mujeres logra un buen control metabólico mediante ajuste dietario, sin embargo, cerca de un 5% de las mujeres requiere un tratamiento adicional, siendo el estándar el uso de insulina, misma que presenta la desventaja de ser un tratamiento inyectable, de alto costo y su uso complejo en forma ambulatoria. De modo más reciente, se ha demostrado la seguridad y factibilidad del uso de hipoglucemiantes orales, principalmente metformina.
- ∞ La metformina disminuye los niveles séricos de glucosa mediante la reducción de la gluconeogénesis hepática y sensibiliza los tejidos periféricos a la acción de la insulina, además que cruza la barrera placentaria en muy pocas cantidades lo que por ende no causa hipoglucemia fetal ni materna, siendo de ésta manera una alternativa segura para el tratamiento
- ∞ El bajo costo y su fácil administración proporcionan una alternativa eficaz para el tratamiento de la paciente diabética embarazada
- ∞ No se encuentran estudios en México para el uso combinado de metformina e insulina en el manejo de las pacientes obesas y con diabetes gestacional, por lo que el presente estudio intenta establecer una alternativa para el control metabólico de estas pacientes.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se observaron pacientes con diagnóstico de Diabetes Gestacional y Diabetes Mellitus tipo 2, que acudieron a control prenatal en el servicio de Perinatología del Hospital Integral del Estado de Sonora, en un periodo comprendido entre enero de 2011 y abril de 2012.

Criterios de inclusión:

- ∞ Pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional a cualquier edad gestacional,
- ∞ Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2
- ∞ Índice de masa corporal igual o mayor a 30
- ∞ Control prenatal en HIMES

Criterios de exclusión:

- ∞ Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1,
- ∞ Pacientes con diagnóstico tardío,
- ∞ Sin control prenatal por el servicio de Perinatología
- ∞ Sin obesidad.

∞ **Criterios de eliminación:**

- ∞ Pacientes que no sigan el tratamiento
- ∞ Resolución del embarazo fuera del HIMES.

Variables dependientes:

- ∞ Edad gestacional al inicio de tratamiento
- ∞ Sobrepeso
- ∞ Glucosa en ayuno y 2 horas postprandial
- ∞ Hemoglobina glucosilada inicial
- ∞ Resultado perinatal

Variables independientes:

- ∞ Edad materna
- ∞ Paridad
- ∞ Vía de resolución del embarazo

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realiza un estudio retrospectivo, comparativo y descriptivo.

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes que acuden a control prenatal en el servicio de Perinatología con el diagnóstico de diabetes gestacional o diabetes mellitus tipo 2 en un periodo comprendido de enero de 2011 a abril de 2012. Para la realización del estudio, el protocolo contó con la aprobación de dirección de enseñanza del hospital.

Las pacientes que se incluyeron en este estudio fueron seleccionadas de acuerdo a los test de O Sullivan para screening con 50mg de glucosa y los criterios de Carpenter-Coustan como diagnóstico para diabetes gestacional y se excluyeron aquellas que no tuvieron cifras diagnósticas o con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 1.

En su primera consulta en el servicio de Perinatología se les realiza historia clínica, con especial interés en antecedentes de importancia y factores de riesgo, se calcula edad gestacional en base a la fecha de última menstruación, y en caso de desconocer la fecha se toma en cuenta los ultrasonidos obstétricos con los que contaban las pacientes, de igual manera, se corrobora con un rastreo ultrasonográfico con somatometría. Se realiza exploración física, en la que se incluye peso, talla, se calcula el índice de masa corporal. Se inicia el control prenatal solicitándole glucemia en ayuno y dos horas postprandial, hemoglobina glucosilada y examen general der orina, además se solicita valoración conjunta con el servicio de Nutrición y cita cada semana o dos semanas a control.

Todas las pacientes se manejan de inicio con dieta y ejercicio y entran en un programa de dieta en base a lo establecido por el servicio de Nutrición y se ajusta cantidad de alimentos ingeridos y repartidos en 3 comidas fuertes y dos colaciones incluida la nocturna, además de un seguimiento cada dos semanas.

Conociendo peso y talla se calcula el índice de masa corporal y se clasifica en:

- ∞ Bajo peso 19 o menos
- ∞ Normal de 20 a 24.9
- ∞ Sobrepeso de 25 a 29.9
- ∞ Obesidad grado I de 30 a 34.9
- ∞ Obesidad grado II de 35 a 39.9
- ∞ Obesidad grado III de 40 o más

La edad materna se clasifica por rangos de edad en tres categorías menores de 25, de 25 a 34 años y de 35 o más. Se monitoriza el control metabólico en base a glucemias en ayuno y dos horas postprandial, misma que se le solicitan cada semana o dos semanas, esto dependiendo de los resultados previos.

Se considera buen control metabólico si la paciente se encuentra con glucosa en ayuno de 95mg/dl y dos horas postprandiales de 130mg/dl o menor. Si la paciente se encuentra dentro de los parámetros de control, continuará su vigilancia por la consulta cada semana o dos semanas, según edad gestacional y cifras de glucemia.

Si se evidencia el descontrol metabólico durante su consulta prenatal, se pueden tomar las siguientes acciones:

- ∞ Hospitalizar a la paciente
- ∞ Se ajusta dieta y se verifican glucemias cada 6hrs. Se decide iniciar tratamiento insulínico si la glucemia en ayuno es mayor de 105mg/dl y la postprandial de 2 hrs es mayor a 200mg/dl. La insulina a utilizar fue NPH con dosis de inicio a 0.2UI/kg, que equivale a 10UI media hora antes del desayuno e insulina rápida según necesidad.
- ∞ Se incrementa la dosis de insulina según cifras de glucemia encontradas.
- ∞ Dependiendo de la edad gestacional y el control metabólico, se puede decidir egresar a la paciente y continuar su vigilancia por la consulta externa.
- ∞ El criterio para inicio de tratamiento con insulina intermedia-metformina es que si a pesar de llevar tratamiento con insulina continuaban presentando en las consultas subsiguientes cifras de glucemia en ayuno y postprandial mayores de 105mg/dl y 200mg/dl, que se incremente la dosis de insulina con esquema establecido y persistan en descontrol metabólico o que presenten un índice de masa corporal mayor a 30. Se utilizaron dosis de 500mg cada 12 o 24hrs.

Dependiendo de las cifras encontradas en consultas subsecuentes se determinan dos grupos control:

- ∞ Grupo A: Pacientes tratadas con metformina-insulina intermedia
- ∞ Grupo B: Pacientes manejadas con insulina intermedia solamente.

Uno de los objetivos del control prenatal, además del control metabólico, fue el buscar enfermedades maternas concomitantes, tal como hipertensión arterial crónica, presencia de preeclampsia, peso del producto al nacer en base a las semanas de gestación y somatometría, macrosomía (peso al nacimiento mayor de 4,000gr), Apgar a los 5 minutos y vía de interrupción del embarazo, ya sea parto espontáneo o cesárea.

Plan de análisis

Para el análisis de los datos fueron la estadística descriptiva, y los datos comparativos por una prueba de t de student. Valores de $p < 0.05$ fueron consideradas como significativas. Todos los análisis fueron realizadas con el programa NCSS® versión 7.

RESULTADOS

Estudio retrospectivo que comprende un periodo de Enero de 2011 a abril de 2012, en donde se ingresaron un total de 53 pacientes, en el que sólo se ingresaron 45 por contar con todos los criterios de inclusión, se excluyeron 8 pacientes, 3 con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, 4 que se controlaron con dieta y ejercicio solamente y una más con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 que no continuo el control prenatal en la institución.

Del total de pacientes ingresadas se dividen en dos grupos, el grupo A, aquellas tratadas con metformina-insulina, y el grupo B manejadas solo con insulina.

En el grupo A se ingresaron un total de 10 pacientes y en el grupo B 35 pacientes.

La edad materna estuvo comprendida por pacientes entre los 15 y 45 años, agrupados por rangos de edad, en el grupo A 1 paciente de menos de 25 años (10%), 3 casos en el grupo de 25 a 34 años (30%) y 6 casos en el rango de 35 o más (60%). En el grupo B, 7 casos en el grupo de menos de 25 años (20%), 19 casos en el rango de 25 a 34 años (54.2%), y 9 casos en el rango de 35 o más (25.7%).

En general para ambos grupos la edad materna fue de 8 casos (17.7%) en el rango de edad de menos de 25 años, 22 casos (48.8%) entre los 25 a 34 años, 15 casos (33.3%) del rango de 35 años o más. Ver tabla y gráfica 1.

| Edad | Grupo A | Grupo B | Total | Porcentaje% |
|-------|---------|---------|-------|-------------|
| < 25 | 1 | 7 | 8 | 17.7 |
| 25-34 | 3 | 19 | 22 | 48.8% |
| >35 | 6 | 9 | 15 | 33.3% |
| Total | 10 | 35 | 45 | 100 |

Tabla 1: Rangos de edad en ambos grupos

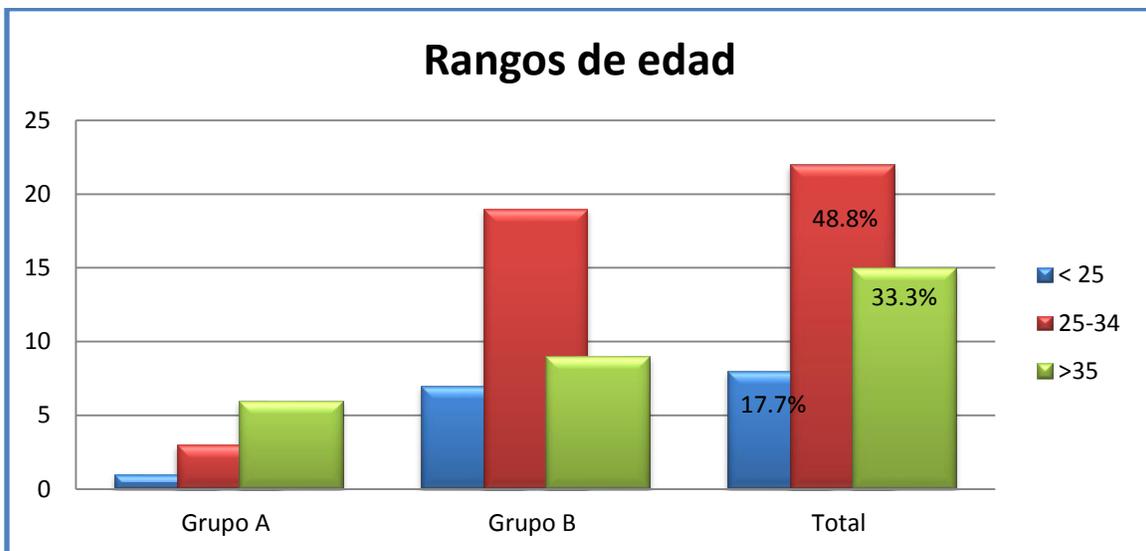


Gráfico 1: Distribución por edad en ambos grupos de pacientes

El peso inicial promedio en el grupo A de 99.6kg, y en el grupo B 87.2Kg. La talla promedio en el grupo A y en el grupo B de 1.60mt.

El índice de masa corporal en el grupo A en base a los rangos establecidos fue de 0 pacientes para menos de 19, 0 pacientes para el rango de 20 a 24.9, 0 pacientes para el rango de 25 a 29.9, 3 pacientes en el rango de 30 a 34.9 (30%), 3 pacientes en el rango de 35 a 39.9 (30%) y 4 pacientes en el rango de más de 40 (40%).

En el grupo B se presentaron 0 pacientes con un índice de masa corporal en el rango de menos de 19, 1 paciente en el de 20 a 24.9 (2.8%), 7 pacientes en el rango de 25 a 29.9 (20%), 10 pacientes en el rango de 30 a 34.9 (28.5), 8 casos en el rango de 35 a 39.9 (22.8%), 9 casos con un índice de 40 o más (25.7%).

Para ambos grupos no se presentó ninguna paciente con un IMC menor de 19, solo 1 paciente del rango de 20 a 24.9 (2.2%), 7 pacientes en el rango de 25 a 29.9 (15.5%), 13 pacientes en el rango de 30 a 34.9 (28.8%), 11 pacientes en el rango de 35 a 39.9 (24.4%), y 13 pacientes con un IMC de 40 o más (28.8%). Ver tabla y gráfica 2.

| IMC | Grupo A | Grupo B | Total | Porcentaje (%) |
|---------|---------|---------|-------|----------------|
| 19 o < | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20-24.9 | 0 | 1 | 1 | 2.2 |
| 25-29.9 | 0 | 7 | 7 | 15.5 |
| 30-34.9 | 3 | 10 | 13 | 28.8 |
| 35-39.9 | 3 | 8 | 11 | 24.4 |
| 40 0 > | 4 | 9 | 13 | 28.8 |
| Total | 10 | 35 | 45 | 100 |

Tabla 2: Índice de masa corporal inicial en ambos grupos

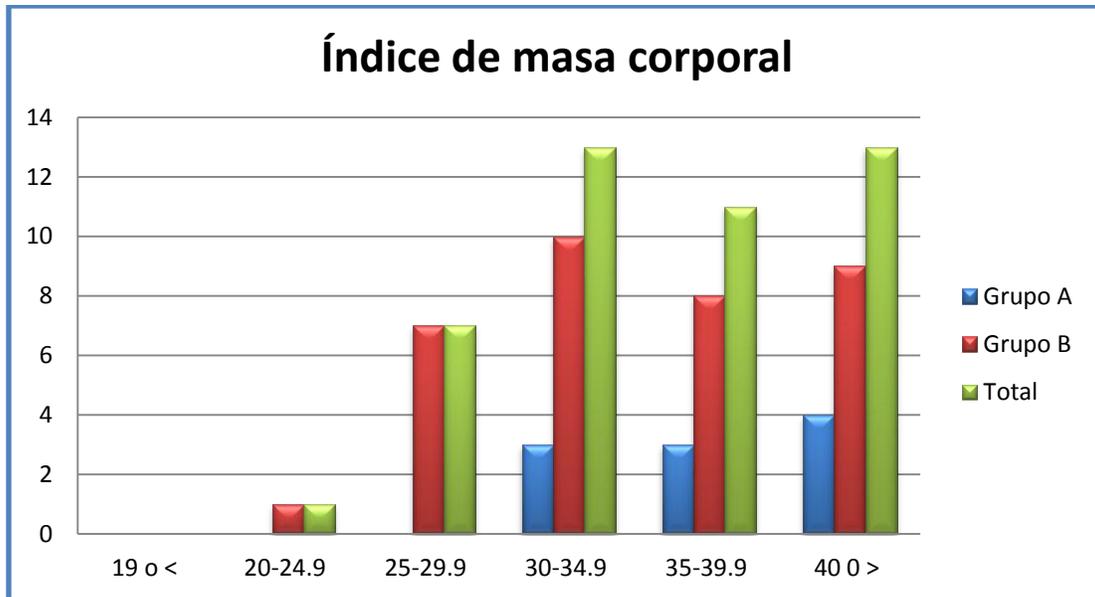


Gráfico 2: Porcentaje de IMC en ambos grupos

La HbA1C promedio en el grupo A se encontró en 7.4gr/dl, mientras que en las del grupo B fue de 10.7gr/dl.

En lo correspondiente al control metabólico se encontró que la glucosa inicial promedio en el grupo A fue de 118mg/dl, mientras que en la del grupo B fue de 127.7mg/dl. La glucosa postprandial de 2 hr inicial promedio se encontró en el grupo A de 156mg/dl y en el grupo B de 199mg/dl. Ver tabla y gráfica 3.

| | Grupo A | Grupo B |
|----------------------------------|----------|------------|
| Glucosa ayuno inicial | 118mg/dl | 127.7mg/dl |
| Glucosa 2hr postprandial inicial | 156mg/dl | 199mg/dl |

Tabla 3: Glucosa promedio en ayuno y 2 hr postprandial en ambos grupos

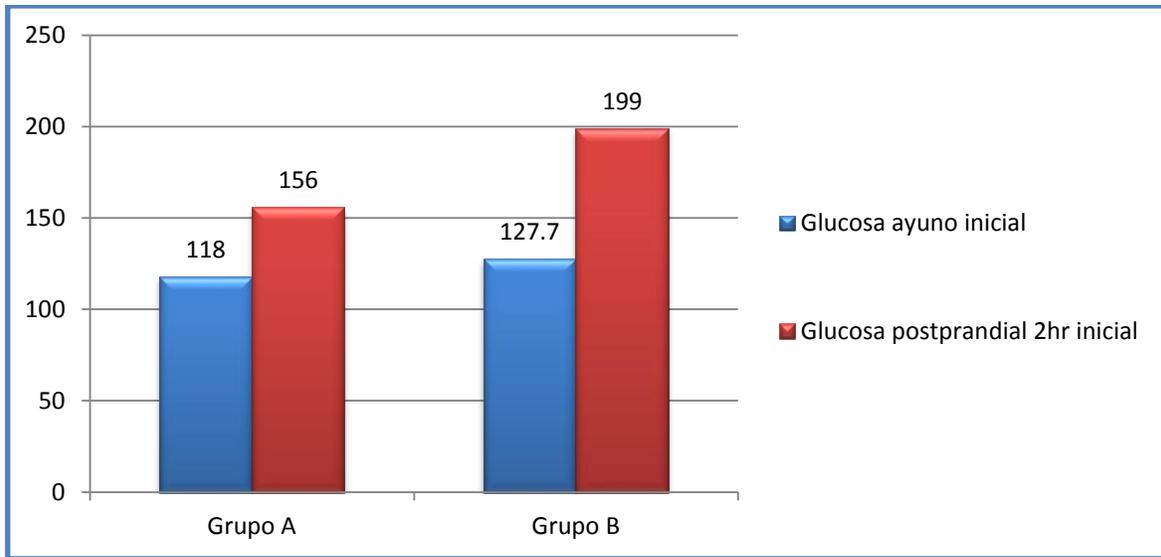


Gráfico 3: Glucosa promedio en ayuno y 2 hr postprandial en ambos grupos

En el control subsiguiente se tomaron valores de 95 o menos mg/dl en la glucosa en ayuno y de 130mg/dl o menos en la glucosa postprandial de 2 horas como parámetro de buen control metabólico. Se obtuvo en el grupo A un promedio de glucosa en ayuno de 107.94mg/dl y 2 horas postprandial de 133.28mg/dl, encontrando 8 pacientes (80%) en total que cumplieron ambos criterios, que se consideraron en buen control metabólico con el tratamiento a base de insulina y metformina y en el grupo B se obtuvo una glucosa en ayuno promedio de 111.63mg/dl y en la de 2 horas postprandial de 136.06mg/dl, por lo que 18 pacientes (51.7%) se consideraron en buen control metabólico.

Para ambos grupos se encontró que el 26.6% cumplieron con criterios de buen control metabólico lo que nos da un porcentaje del 57.7%. Ver tabla y gráfico 5.

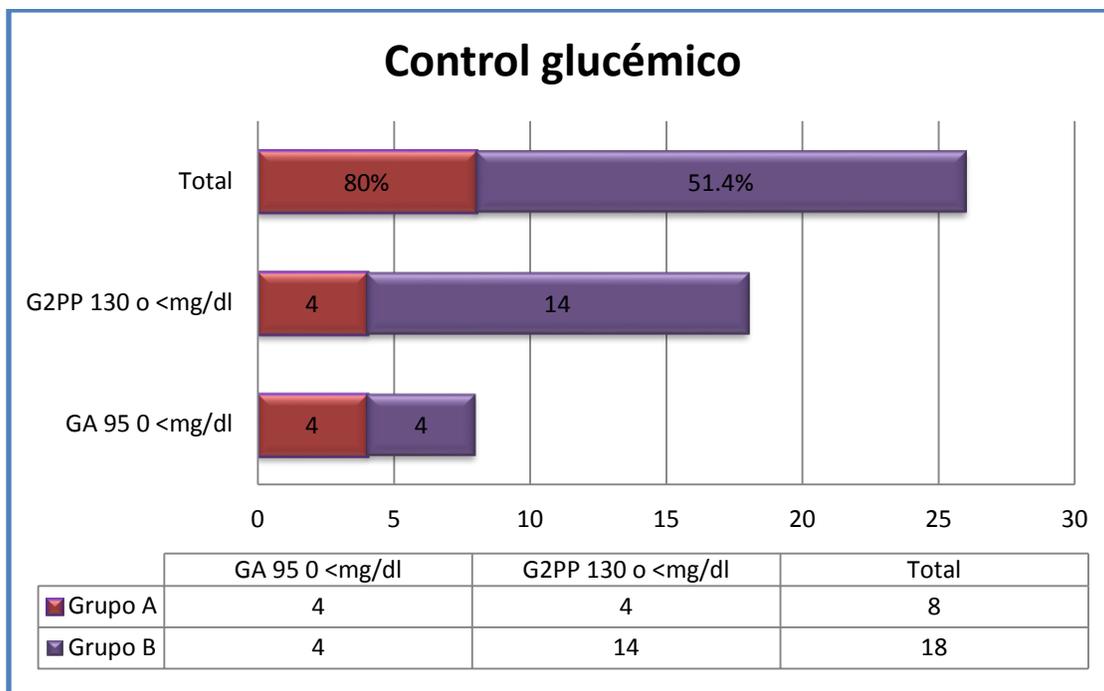


Tabla y gráfico 5: control glucémico y comparación entre ambos grupos

En lo concerniente a tratamiento se encontró que en el grupo A la dosis de metformina utilizada estuvo en un rango de 500mg a 850 mg cada 24hr, misma que continuó hasta el término de la gestación y la dosis promedio de insulina NPH matutina fue de 21.7 UI (rango de 5 a 40UI), la insulina NPH vespertina promedio fue 12.5UI (rango de 0-35UI).

Se utilizó insulina de acción rápida preprandial en 5 pacientes con un promedio de 9.5UI (rango de 0 a 35UI), solo una paciente de este grupo se le administró insulina de acción rápida vespertina con 4UI.

En el grupo B las dosis de insulina NPH matutina promedio fue 24.3UI (rango de 0 a 40UI). La insulina NPH vespertina promedio fue 10.3UI (rango de 0 a 30UI), El promedio de insulina rápida utilizada para este grupo fue de 11.5UI (0 a 25UI). No

hubo pacientes a la cual se le administrara insulina de acción rápida nocturna. Ver tabla 6 y gráfico 6 y 7.

| Tipo de insulina | Unidades promedio de insulina (UI) Grupo A | Unidades promedio de insulina (UI) Grupo B |
|--------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| NPH matutina | 21.7 | 24.3 |
| NPH vespertina | 12.5 | 10.3 |
| Acción rápida matutina | 9.5 | 11.5 |
| Acción rápida vespertina | 0.4 | 0 |

Tabla 6: Unidades de insulina promedio utilizadas en ambos grupos

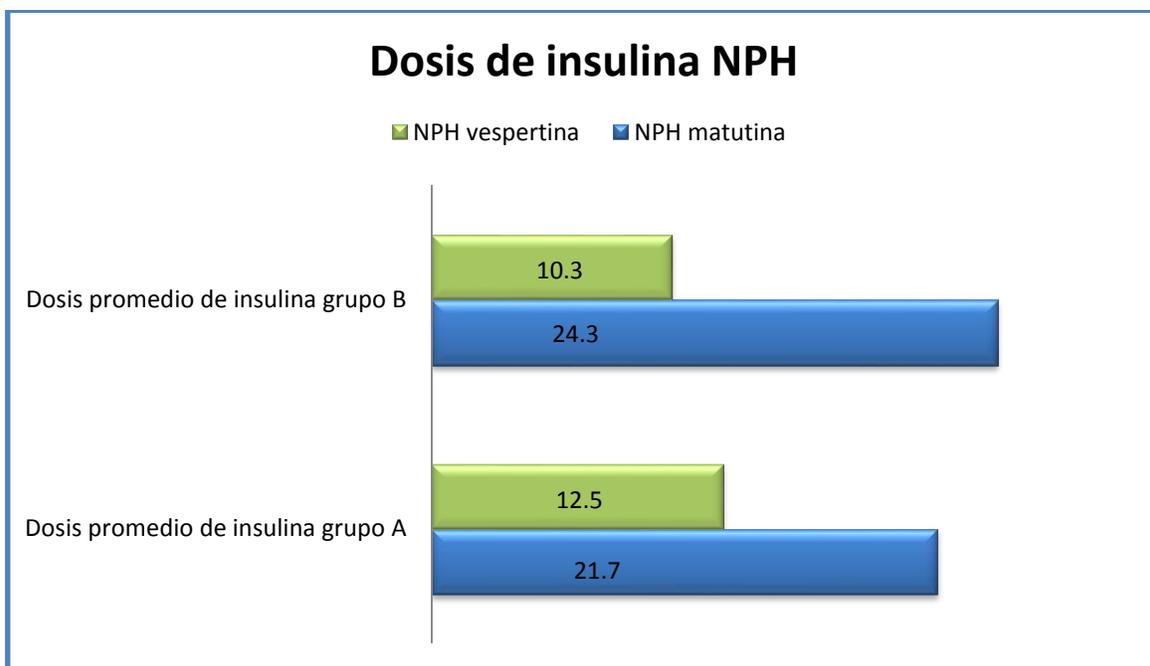


Gráfico 6: Dosis promedio de insulina NPH en ambos grupos

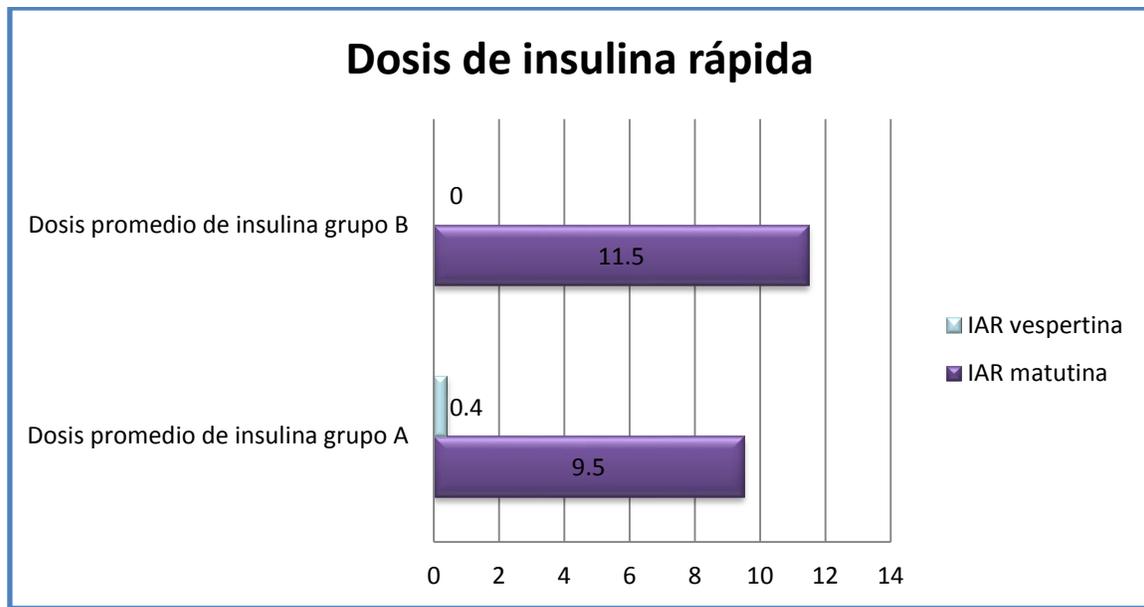


Gráfico 7: Dosis promedio de insulina rápida en ambos grupos

Del grupo A se encontraron que las 10 pacientes contaban con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, todas con tratamiento previo con hipoglucemiantes, mismo que se modificó al conocerse el embarazo, dos pacientes con Hipertensión Arterial Sistémica manejadas durante el embarazo con hidralazina a dosis de 30mg cada 6hr y alfametildopa 250mg cada 8hrs, dos pacientes con hipotiroidismo previo manejadas con levotiroxina a dosis de 100mcg cada 24hrs. Ninguna de las pacientes de este grupo presentó complicaciones de sus enfermedades de base.

En el grupo B se encontró 18 pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus tipo 2 y con tratamiento previo a base de hipoglucemiantes, que se suspendió en el momento de conocer el embarazo. 18 pacientes se diagnosticó diabetes gestacional iniciando tratamiento con insulina intermedia. 3 pacientes con Hipertensión arterial sistémica controladas con hidralazina 30mg cada 6hrs y alfametildopa 250mg cada 8hrs. 2 pacientes con hipotiroidismo tratadas con

levotiroxina 100mcg cada 24hrs y una más con antecedente de Hepatitis C, sin tratamiento en embarazo actual.

En lo que respecta a resultado perinatal se encontró una calificación de Apgar a los 5 minutos en ambos grupos de 9. El Capurro para el grupo A fue de 37.6 semanas y en el grupo B de 37 semanas.

El peso al nacimiento promedio en el grupo A fue de 3,691grs y en el grupo B de 3,630gr. Se encontraron en el grupo A 3 productos macrosómicos (30%), y en el grupo B 11, (31.4%). La vía de resolución por parto para el Grupo A fue 1 paciente y en grupo B fueron 6. Se realizaron 9 cesáreas (90%) en el grupo A y 30 (85.7%) en el grupo B. No se encontraron malformaciones aparentes en el grupo A y el grupo B se presentaron en dos casos, uno con producto anencefálico y uno más con polidactilia. Se evidenció una muerte fetal en el grupo A y 4 para el grupo B. Ver tabla 7.

| Resultado perinatal | Grupo A | Grupo B |
|---------------------|---------|---------|
| Apgar 5 min | 9 | 9 |
| Capurro | 37.6 | 37 |
| Peso al nacimiento | 3691 | 3630 |
| Parto | 1 | 6 |
| Cesárea | 9 | 30 |
| Malformaciones | 0 | 2 |
| Mortalidad | 1 | 4 |

Tabla 7: Resultado perinatal para ambos grupos

DISCUSIÓN

La diabetes gestacional es una enfermedad que se presenta en cerca de 5% de todos los embarazos y su prevalencia está asociada a complicaciones en el embarazo para la madre y el feto, además del riesgo de presentar diabetes al término del mismo ^(2, 19).

Estudios prospectivos rdbdomizados han demostrado que el tratamiento efectivo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes gestacional puede reducir los efectos adversos perinatales, siendo el propósito del tratamiento evitar la hiperinsulinemia fetal y la macrosomía al reducir los niveles de glucosa materna ^(13, 14, 21).

El presente estudio tiene como propósito establecer si existen diferencias en el control glucémico y el resultado perinatal de las pacientes tratadas con insulina sola e insulina más metformina. Aunque se trata de un universo pequeño de pacientes y una clara diferencia del número de integrantes del mismo, nos fue de utilidad para conocer los principales objetivos a la hora de establecer una terapéutica.

En general el número de estudios que reporten el uso de metformina en mujeres con diabetes gestacional es aún pequeño. Rowan et al ⁽¹⁹⁾ en el 2008 concluyen que a mayor edad materna, se incrementa el riesgo de padecer diabetes mellitus posterior al evento obstétrico. En dicha investigación encontraron que la edad materna media estudiada fue de 33 años y en nuestro estudio se encuentra una

edad promedio de 30 y 32 años respectivamente, por lo que se encuentra en similitud a dicha investigación.

En estudios recientes encontraron una asociación limítrofe entre una tasa elevada de ganancia de peso durante el primer trimestre y el riesgo de desarrollar diabetes gestacional ⁽¹²⁾. Herdderson et al ⁽¹²⁾ en su estudio encontró que las pacientes que incrementaban de peso más de 500gr por semana se elevaba el doble el riesgo de presentar diabetes gestacional y este riesgo era más fuerte si se presentan sobre peso y obesidad antes de la gestación ⁽¹²⁾. Hillier et al ⁽¹³⁾ encontraron que si las pacientes tenían niveles de glucosa en ayuno menos a 95mg/dl, pero una ganancia excesiva de peso (más del 20kg) el 16.5% de éstas tendrían hijos macrosómicos en comparación con el 9.3% de aquellas mujeres que incrementaron su peso en menos de 20kg al final de la gestación, independientemente de la cifra de glucosa en ayuno.

En nuestro estudio se observa que la mayoría de las pacientes tenían obesidad grado II y III (28.8%), lo que significó un mayor reto en el momento del control metabólico. En el grupo A contaban con un índice de masa corporal promedio de 38.9kg/m², sin embargo el 40% tenían una obesidad grado III, misma que se detecta desde el inicio de su gestación y presentaron el 30% hijos con macrosomía. Las pacientes en el grupo B tuvieron un índice de masa corporal promedio del 34.5kg/m², pero el 68.5% presentan obesidad grado II y III y de éstas 11 pacientes (31.4%) presentaron hijos macrosómicos.

En nuestro estudio se encontró un promedio de HbA1c glucosilada para el grupo A de 7.4% y el grupo B de 10.7%, mismo que nos refleja que estas pacientes contaban con diagnóstico previo de diabetes mellitus y sin control ni seguimiento.

Existen varios estudios retrospectivos en donde determinan el control metabólico con curvas de tolerancia a la glucosa en ayuno, 1, 2 y 3 hr postprandial y encontraron que los niveles de glucosa fueron ligeramente más elevados en el grupo que fue manejado con insulina en comparación a el grupo de metformina ^(19, 20, 21). En nuestro estudio solo se determinó el control metabólico con glucosa en ayuno y 2 hr postprandial encontrando que en el grupo A la glucosa en ayuno promedio fue de 107.94mg/dl y 2 horas postprandial de 133.28mg/dl, 8 pacientes cumplieron ambos criterios, lo que nos da un porcentaje del 80% que se consideraron en buen control metabólico. Para el grupo B la glucosa en ayuno promedio de 111.63mg/dl y en la de 2 horas postprandial de 136.06mg/dl, por lo que 18 pacientes se consideraron en buen control metabólico correspondiendo al 51.7%, sin embargo, por lo que se puede estimar que solo el grupo de insulina está ligeramente más descontrolado que el grupo de metformina.

El porcentaje de pacientes que requieren tratamiento farmacológico varía del 20 al 60% en varios estudios ^(19, 21, 22), sin embargo la desventaja de utilizar insulina en las pacientes es el riesgo de hipoglucemia y la excesiva ganancia de peso ⁽²¹⁾, por lo que el uso concomitante con metformina puede ser una alternativa eficaz. En todos los estudios revisados en los que se comparó insulina vs metformina ^(6, 17, 19, 20, 21, 22, 24) no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad materna, índice de masa corporal ni complicaciones de las enfermedades concomitantes maternas. Como parte del estudio se incluyó a la metformina en forma conjunta con la insulina para valorar control metabólico. Rowan et al ⁽¹⁹⁾ estudiaron 751 mujeres y encontró que aquellas que contaban con un índice de masa corporal más elevado requerían de más unidades de insulina durante la

gestación. La metformina utilizada en este estudio fue una dosis máxima de 2500mg al día y la media de unidades internacionales (UI) de insulina fue de 42 UI y las que solo se trataron con insulina la media de unidades internacionales fue de 50UI.

En nuestro estudio la dosis de metformina varió de 500 a 850mg por día y con un promedio de unidades de insulina intermedia matutina y vespertina de 34.2 UI, además de un promedio de 9.9 UI de insulina rápida. Se encontró similitud en el número de unidades internacionales de insulina utilizadas en el grupo B (34.6UI) y 11.5 UI de insulina de acción rápida.

En lo que respecta a los resultados perinatales Landon et al ⁽²⁰⁾ no encontraron diferencias en la vía de interrupción del embarazo, no hubo muertes fetales ni malformaciones congénitas, pero encontraron una incidencia elevada de macrosomía en aquellas en las que se manejaron con insulina solamente (5.9-14.3%) ⁽²⁰⁾. En otro estudio hecho por Tertti et al ⁽²¹⁾ no encontró diferencias significativas en cuanto al peso del producto al nacer ni a las calificación de Apgar a los 5 minutos, se realizaron 22.2% cesáreas en el grupo tratado con insulina y 31.1% en el grupo de metformina. En nuestro estudio, se encontró en el grupo A, 3 productos macrosómicos (30%) y en el grupo B, se presentaron 11 productos macrosómicos (31.4%), no hubo diferencias en ninguno de los dos grupos en cuanto a la calificación de Apgar a los 5 minutos, se realizó cerca del 90% de cesáreas para ambos grupos.

En ninguno de los estudios realizaron evidenciaron muertes ni malformaciones fetales, sin embargo en nuestro estudio se presentó el 21.4% de mortalidad para

ambos grupos, y se presentó el 4.4% de malformaciones fetales (un producto con anencefalia y uno con polidactilia).

CONCLUSIONES

- ∞ El grado de obesidad en las pacientes diabéticas continúa siendo uno de los factores de mal pronóstico para el control metabólico, lo que se ve reflejado en la necesidad de incrementar las unidades de insulina para lograr los objetivos glucémicos. Se observó que cuando se le agrega metformina, las unidades utilizadas son menores.
- ∞ A pesar de que la insulina es el tratamiento estándar para las pacientes diabéticas embarazadas, no se observan riesgos maternos ni resultado perinatal adverso con el uso concomitante de metformina.
- ∞ La terapia con metformina es una terapia segura, efectiva, de bajo costo y de fácil uso ambulatorio en pacientes con diabetes gestacional
- ∞ Actualmente no existen suficientes estudios que demuestren la veracidad de dicha terapéutica y en nuestra institución aún contamos con un número limitado de pacientes para poder establecer un protocolo de tratamiento y seguimiento.

ANEXOS

Anexo 1: Hoja de recolección de datos



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
INSTITUTO DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA MEDICA



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
 " "DIABETES Y EMBARAZO, SU TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS: METFORMINA E INSULINA"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Datos maternos

Folio-----

Edad: <25 años -----
 25 a 35 años -----
 >35 -----

- Peso
 - Talla
 - IMC

| APP | si | No | Tx |
|-----------------|-------|-------|----|
| HAS | ----- | ----- | |
| DM2 | ----- | ----- | |
| Hipotiroidismo | ----- | ----- | |
| Hipertiroidismo | ----- | ----- | |
| Otras | ----- | ----- | |

AGO

Gesta----- P----- C----- A-----
 Peso del mayor producto-----
 Hijos previos con malformaciones-----
 Muerte neonatal inexplicable-----

CONTROL PRENATAL INICIAL

FUM-----
 FPP-----
 USG-----
 Glucosa ayuno-----
 Glucosa 2 hr postprandial-----
 HBA1C-----

CONTROL PRENATAL SUBSECUENTE

| Consulta | Peso | SDG | Glucosa en ayuno | Glucosa 2 hr postprandial | Insulina NPH | Insulina rápida | Metformina |
|----------|------|-----|------------------|---------------------------|--------------|-----------------|------------|
| 1 | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | |



HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
INSTITUTO DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA MEDICA



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
" "DIABETES Y EMBARAZO, SU TRATAMIENTO CON DOS ESQUEMAS: METFORMINA E INSULINA"

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Resultado perinatal

Apgar

Capurro

Peso al nacimiento

Malformaciones fetales aparentes

Mortalidad

Parto

Cesárea

Comentarios:

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Bener A., Saleh N., Hal-Hamaq A. et al. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. *Int J Womens Health*. 2011; 3:367-73.
- 2) García C. Diabetes mellitus gestacional. *Med Int Mex* 2008;24(2):148-56
- 3) American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2009; 26:3160-3167.
- 4) DeCherney A. Diagnóstico y tratamiento obstétricos. Diabetes Mellitus y embarazo. *Manual Moderno*. 9ª ed. 323-330
- 5) American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diab Care* 2003; S33-S50.
- 6) Kim Catherine. Gestational Diabetes: Risk, management and treatment options. *Int J Women's Health* 2010;2:339–351
- 7) Cheng Y., Kurbisch-Block I and Cauhhey A. Carpenter-Coustan criteria compared with the National Diabetes Data Group thresholds for Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2009;114:326–32
- 8) Lin C., Wen S., Wun Y., et al. Using the 100-g Oral Glucose Tolerance Test to Predict Fetal and Maternal Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus. *Chang Gung Med J* 2009;32:283-9
- 9) Contreras E. Arango L., Zuluaga S. Diabetes y embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2008;59:38-45
- 10) Savvidou M., Nelson S., Makgoba M., et al. First-trimester prediction of gestational Diabetes Mellitus: Examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes* 2010;59:3017–3022.

- 11) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Diabetes in pregnancy management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. Clinical Guideline 2008;3:201-210
- 12) Hedderson M., Gunderson E. Ferrara A. Gestational Weight Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol 2010;115:597-604.
- 13) Hillier T, Pedula K., Vesco K. et al. Excess Gestational Weight Gain Modifying Fetal Macrosomia Risk Associated With Maternal Glucose. Obstet Gynecol 2008;112:1007-14.
- 14) Cheng Y., Chung J., Kurbisch-Block I., et al. Gestational weight gain and gestational diabetes mellitus, perinatal outcomes. Obstet Gynecol 2008;112:1015-1022.
- 15) Göbl C, Bozkurt L., Prikoszovich T., et al. Early possible risk factors for overt diabetes after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2011;118:71-78
- 16) Perichart O., Alonso de la Vega P., Ortega C. Fisiopatología y atención nutricia de pacientes con diabetes gestacional. Ginecol Obstet Mex 2006;74:218-23
- 17) Valdés E., Soto-Chacón E., Lahsen R. Eficacia de los hipoglucemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional. Rev Méd Chile 2008;136:915-920
- 18) Castro D., Castro M., Biguanidas. Med Int Mex 2006; 22:439-49
- 19) Rowan J., William Ch., Gao W et al. Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes. N Engl J Med 2008;358:2003-15
- 20) Landon M., Spong C., Thom E., et al. A Multicenter, Randomized Trial of Treatment for Mild Gestational Diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-48.
- 21) Tertti K., Ekblad U., Vahlberg T., et al. Comparison of Metformin and Insulin in the Treatment of Gestational Diabetes: A Retrospective, Case-Control Study. Rev Diabet Stud 2008; 5:95-101.

- 22)** Rowan J., et al. A Trial in Progress: Gestational Diabetes Treatment with metformin compared with insulin (the Metformin in Gestational Diabetes [MiG] trial) *Diabetes Care*, 2009; 30:S214-S219.
- 23)** Moore L., Clokey D., Rappaport V., et al. Metformin compared with glyburide in gestational diabetes. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;115:55-9
- 24)** Donald R., Pharmacological Management of Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: S206-S208