

RECOMENDACIONES. COMITÉ DE EMBARAZO

Importancia de la reclasificación posparto en la diabetes mellitus gestacional

Importance of postpartum reclassification in gestational diabetes mellitus

María Elena Rodríguez¹, Verónica Kogdamanian Faveto², Beatriz Villarroel Parra³, Stella Maris Sucani⁴, Patricio Mendes⁵, Inés Argerich⁶, Paula Fernández⁷, Carolina Gómez Martín⁸, María Hermida⁹, Silvia Gorban de Lapertosa¹⁰, Susana Salzberg¹¹

RESUMEN

La adaptación fisiológica de los distintos sistemas orgánicos y las modificaciones hormonales en cada trimestre, con la insulino-resistencia típica del tercero, favorecen la aparición de diabetes mellitus gestacional (DMG) y otras patologías durante la gesta. Aproximadamente un 10% de las gestantes en nuestro país desarrolla DMG.

El embarazo es un estado de hiperinsulinemia con insulino-resistencia, que puede generar un aumento de los marcadores inflamatorios. Se observa aterosclerosis subclínica en el curso de embarazos con DMG, sobre todo en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) >25, siendo esto un factor de riesgo para eventos cardiovasculares a futuro. Probablemente el aumento de la íntima media carotídea existe desde antes del embarazo.

Luego del parto se describe una mayor probabilidad de desarrollar DM, hipertensión y enfermedad cardiovascular, independiente del desarrollo de DM2. Debemos considerar, además, que hay un grupo de mujeres que inicia DM1 o DM2 u otro tipo de diabetes durante el embarazo. También existen otras con DM pregestacional que desconocían su condición y que se diagnostica durante el embarazo.

Para la madre el diagnóstico de DMG aumenta el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y eclampsia, así como hipertrigliceridemia. Presenta, también, mayor riesgo de cesárea y parto pretérmino. El incremento de la prevalencia de obesidad en mujeres en edad fértil, así como el aumento de la edad de las gestantes, son factores que se asocian fuertemente con el incremento de las patologías descritas.

Los procesos inflamatorios involucrados incluyen el aumento de la proteína C reactiva y otras citoquinas.

La lactancia materna se asocia con disminución del riesgo de desarrollar DM2 e hipertensión.

Por lo mencionado anteriormente, la reclasificación a las 6 semanas posparto permitirá evaluar no solo el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, sino el riesgo de desarrollar DM2 y complicaciones cardiovasculares, lo cual constituye una gran oportunidad para intervenir precozmente.

Palabras clave: diabetes mellitus gestacional; reclasificación; diabetes mellitus tipo 2; enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

The physiological adaptation of different systems, the hormonal modifications in each trimester, with the insulin resistance typical of the third, favor the appearance of gestational diabetes and other pathologies during pregnancy. Approximately 10% of pregnant women in our country develop gestational diabetes.

Pregnancy is a state of hyperinsulinemia with insulin resistance, which can generate an increase in inflammatory markers. Subclinical atherosclerosis is observed during pregnancies with GDM, especially in patients with BMI >25, and it is a risk factor for future CV events. In the future, after childbirth, an increased probability of developing diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease is described, independent of the development of type 2 diabetes. It seems that the increase in the carotid intima thickness appeared before pregnancy.

We must also consider that there is a group of women who develop diabetes during pregnancy, both type 1 and type 2 or other types of diabetes. There are also women with pregestational diabetes who do not know their condition, which is diagnosed during pregnancy.

For the mother, the diagnosis of gestational diabetes increases the risk of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and eclampsia, as well as the presence of hypertriglyceridemia. They also present a higher risk of cesarean section and preterm birth. The increase in the prevalence of obesity in women of childbearing age, as well as the increase in the age of pregnant women, are factors that are strongly associated with the increase in the pathologies described.

The inflammatory processes involved include the increase in C-reactive protein and other cytokines. Breastfeeding is associated with a decreased risk of developing type 2 diabetes and hypertension.

Therefore, timely reclassification at six weeks postpartum will allow us to evaluate not only carbohydrate and lipid metabolism, but also the risks of developing type 2 diabetes and cardiovascular complications and is a great opportunity to intervene early, to reduce these risks.

Key words: gestational diabetes mellitus; reclassification; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular disease.

- 1 Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Coordinadora del Comité de Embarazo, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Hospital Municipal Materno Infantil "Dr. C. Giannantonio" de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 2 Médica especialista en Nutrición, Diabetes, Medicina Familiar, Centro de Educación, Prevención y Atención al Paciente Diabético (CEPA), Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 3 Médica especialista en Nutrición y Diabetes, Hospital Dalmasio Vélez Sarsfield, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- 4 Médica especialista en Medicina Interna, especialista en Diabetología, Universidad Nacional de Córdoba, Jefa del Servicio de Clínica Médica, Hospital Materno Provincial de Córdoba, Córdoba, Argentina
- 5 Especialista universitario en Endocrinología y Nutrición, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Integrante de la Unidad Patagónica de Medicina Materno Fetal y Embarazo de Alto Riesgo, Neuquén, Argentina
- 6 Unidad y Consultorio de Diabetes y Embarazo, Hospital Perrupato, San Martín, Mendoza, Argentina
- 7 Médica Internista, especializada en Diabetes, certificada en Obesidad, Centro Médico MF, Sanatorio Trinidad, Quilmes, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 8 Especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Codirectora del Centro Integral de Endocrinología y Diabetes (CENDIA), Concordia, Entre Ríos, Argentina
- 9 Médica especialista en Clínica Médica, Magister en Diabetes, Médica de Planta, Hospital Evita Pueblo, Berazategui, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- 10 Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Entre Ríos, Argentina
- 11 Médica especialista en Nutrición y Diabetes, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Autora responsable: María Elena Rodríguez
E-mail: merodri@intramed.net
Fecha de trabajo recibido: 1/11/23
Fecha de trabajo aceptado: 22/3/24

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Reclasificación posparto en la diabetes mellitus gestacional

La reclasificación posparto en la diabetes mellitus gestacional (DMG) es muy importante. En primer lugar, para establecer si los niveles de glucemia volvieron a la normalidad posparto, como ocurre en la gran mayoría de las mujeres con DMG. Sin embargo, en un pequeño grupo la prueba de tolerancia a la glucosa (P75) arroja prediabetes o DM. Cualquiera sea el resultado, el seguimiento y el tratamiento son imprescindibles porque estas mujeres tienen alto riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (ECV) en el futuro^{1,2}.

Si la P75 a la sexta semana posparto es normal, se debe indicar tratamiento no farmacológico con el objetivo de normalizar el peso, adquirir hábitos de alimentación saludables y realizar actividad física en forma regular a fin de prevenir o retrasar el desarrollo de la DM2. Para lograr este objetivo es necesario que la paciente reciba educación terapéutica durante todo el embarazo, la cual deberá

continuar luego del parto. Es fundamental que la mujer tome conciencia que tener DMG manifiesta una alteración subyacente de la célula β pancreática que el embarazo pone de manifiesto, y que el riesgo de desarrollar DM es mayor que en una embarazada que no ha tenido DMG.

Si la P75 es compatible con DM o prediabetes, se hará el tratamiento y el seguimiento correspondiente.

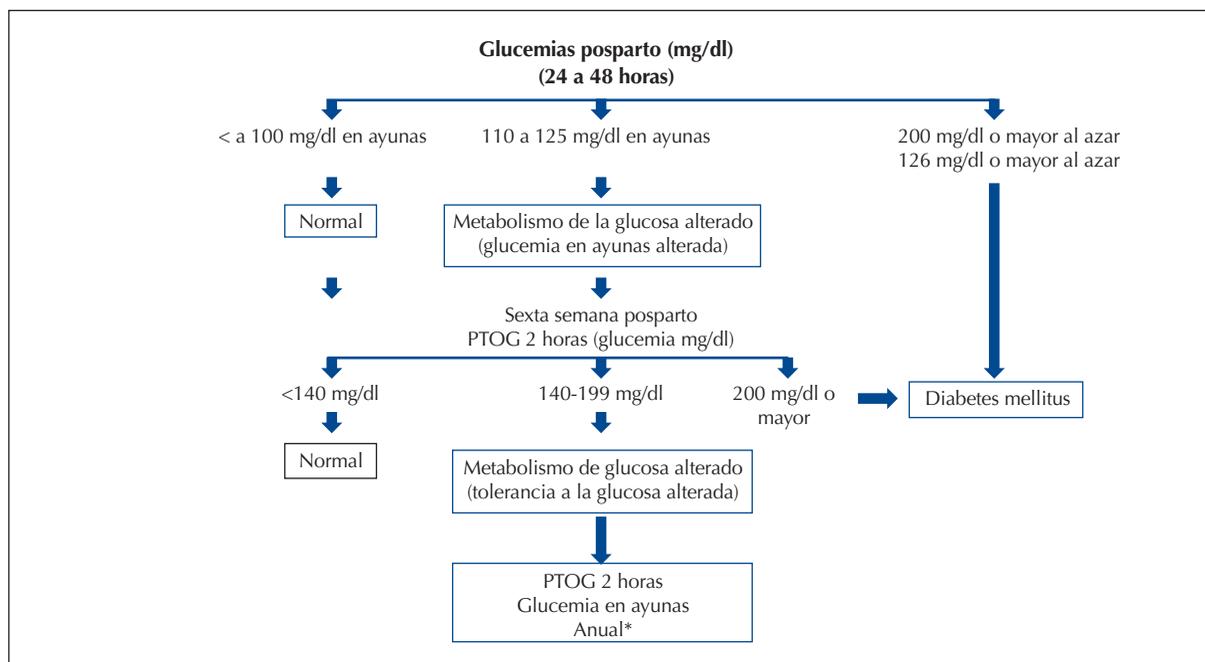
El algoritmo de evaluación del metabolismo hidrocarbonado al finalizar el embarazo con DMG tiene algunas diferencias según la entidad que la recomienda. Estas diferencias en las recomendaciones podrían justificarse porque no se han realizado estudios que comparen la sensibilidad y la especificidad de las diferentes estrategias (Tabla y Figura 1).

Si bien se indica realizar glucosa plasmática en ayunas (GPA) en las primeras 48 horas posparto, se ha demostrado que el uso de glucosa plasmática en ayunas, sin realizar una P75, reduce la sensibilidad para identificar la DM posparto y la prediabetes en un 38-60%^{3,4,5,6}.

	OMS	SAD	NICE	ALAD	ADA
Detección puerperio inmediato		24-48 horas posparto GPA	48-72 horas posparto GPA	48-72 horas posparto GPA	
Detección puerperio tardío	PTOG 75 g 6 semanas posparto	PTOG 75 g 6 semanas posparto	GPA o HbA1c 6-13 semanas posparto	PTOG 75 g 6 semanas posparto si presentó GAA o TAG	PTOG 75 g (de elección) o HbA1c 4-12 semanas posparto
Seguimiento	Sin dato	Anual	Anual	Anual	Cada 1 a 3 años con GPA o PTOG o HbA1c

OMS: Organización Mundial de la Salud; SAD: Sociedad Argentina de Diabetes; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; ALAD: Asociación Latinoamericana de Diabetes; ADA: American Diabetes Association; GPA: glucemia plasmática en ayunas; GAA: glucemia alterada en ayunas; TAG: tolerancia alterada a la glucosa; PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Tabla: Comparativo de la reclasificación según distintas entidades.



Modificado de ALAD. Recomendaciones Diabetes Gestacional 2016, con agregado de valor normal de 100 g/dl. Referencia 4.

*Se deberá anticipar la valoración del metabolismo de la glucosa cada vez que exista sospecha clínica de diabetes mellitus.

PTOG: prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Figura 1: Algoritmo de reclasificación.

¿Es la DMG un factor de riesgo o un predictor de DM y de ECV a futuro?

El embarazo normal se asocia con una decreciente sensibilidad a la insulina como adaptación metabólica a las demandas nutricionales de la placenta y el feto a partir del segundo trimestre⁷. Esta resistencia a la insulina fisiológica normalmente se compensa mediante el aumento adaptativo de la masa de células β pancreáticas con el objetivo de incrementar la secreción de insulina. La incapacidad de las células β para realizar cambios adaptativos después del primer trimestre es la base fisiopatológica de la DMG. Es decir que la disfunción de la célula β es previa al embarazo y se pone de manifiesto ante la exigencia del organismo materno de incrementar la secreción de insulina, lo cual ocurre generalmente en el tercer trimestre⁷.

Las hormonas y los factores de crecimiento derivados de la placenta son fundamentales para la morfología y función pancreáticas alteradas. Ante este conocimiento, queda implícito que el diagnóstico de DMG expresa una disfunción β celular subyacente que se desenmascara con la necesidad de incrementar la secreción de insulina que el embarazo impone. En la mayoría de los casos, la glucemia se normaliza en el puerperio inmediato; sin embargo, la alteración fisiopatológica

sigue su evolución, especialmente si la paciente presenta obesidad.

Los estudios de seguimiento a largo plazo, sin intervención de estas mujeres, ponen de manifiesto que tienen de 8 a 10 veces más riesgo de desarrollar DM en el curso de los 5 a 10 años posteriores a ese embarazo que la población general⁸.

Se ha puesto considerable énfasis en el efecto del ambiente intrauterino en la epidemia de DM2, particularmente en la aparición temprana de DM2 y obesidad. Su prevención es una tarea que abarca toda la vida y requiere un enfoque integral que actúe desde el origen de la enfermedad.

El estudio *Diabetes Prevention Program* (DPP) evaluó las mujeres en la rama placebo, y comparó la incidencia acumulativa de las que tenían antecedentes de DMG y las que no. Ambos grupos de mujeres randomizadas a placebo tuvieron una progresión ininterrumpida a DM durante los 3 años de seguimiento. La incidencia acumulativa de DM en ese período fue del 38,4% en el grupo con DMG previa y del 25,7% en las mujeres sin historia de DMG (Figura 2). Por lo tanto, este estudio aclara un concepto valioso: las intervenciones de mujeres con prediabetes son necesarias en ambas situaciones⁹.

La aparición de diabetes pos DMG es de 5-10 años. Este período da la posibilidad de realizar es-

trategias de prevención a fin de evitar o retrasar la aparición de la DM.

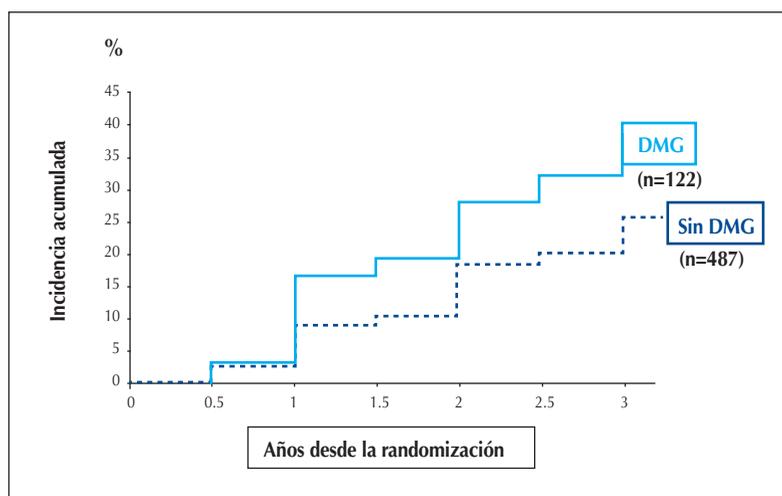
Hay muchos factores que se asocian con un mayor riesgo de DM2, y de ellos se pueden identificar a la obesidad y el sedentarismo

La prevención de la DM2 en mujeres con antecedentes de DMG se ha convertido en un tema de interés clave en la medicina y la salud pública, ya que es un grupo de riesgo de desarrollar DM, con un signo de alarma que es la DMG.

Se han desarrollado estrategias de prevención que incluyen cambios en el estilo de vida y

la educación para la salud. La promoción de una alimentación saludable, la actividad física regular, el descenso de peso y la lactancia pueden reducir significativamente el riesgo de desarrollar DM2⁹.

Por último, como consecuencia lógica de lo demostrado por el estudio DPP, se debe tener presente que en mujeres con DMG cuando se imparte educación diabetológica se debe abarcar no solo el curso del embarazo, sino el posparto y subrayar la importancia del seguimiento a largo plazo con intervenciones que prevengan o retarden la aparición de la DM¹⁰.



DMG: diabetes mellitus gestacional.

Figura 2: Incidencia acumulativa de diabetes mellitus gestacional.

DMG y riesgo de ECV

El aumento de la íntima media carotídea existe desde antes del embarazo. Se detectó aterosclerosis subclínica en el curso de embarazos con DMG, sobre todo en pacientes con un IMC >25, siendo esto un factor de riesgo para eventos CV a futuro¹¹.

El embarazo es un estado de hiperinsulinemia con insulinoresistencia, que puede generar aumento de marcadores inflamatorios como PCR, IL-6, PAI 1, moléculas de adhesión (selectina-e, y otras), que predicen además del desarrollo de DM2, eventos CV futuros¹². El trastorno precoz de la función endotelial está directamente influido por la hiperglucemia en el embarazo¹³.

Diferentes estudios comprobaron que la DMG se asocia a un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular y metabólica^{14,15,16}. Puntualmente, un estudio danés mostró riesgo cardiovascular (HR ajustado 2.13 [IC 95% 2,07-2,20]), ECV (HR

1.69 [IC 95% 1,55-1,84]), hipertensión (HR 1.89 [IC 95% 1,82-1,96]), dislipemia (HR 4.48 [IC 95% 4,28-4,69]) y trombosis venosa (HR 1.32 [IC 95% 1,16-1,50]) en una cohorte de seguimiento de más de 700 mil pacientes con antecedentes de DMG seguidas durante una media de 12 años¹⁶.

Otros estudios relacionaron el tiempo de lactancia y la protección cardiovascular. Las mujeres con más de 12 meses de lactancia en su vida declararon menos hipertensión (OR: 0,88), DM (OR: 0,80), hiperlipidemia (OR: 0,81) o ECV (OR: 0,91) que aquellas que nunca habían amamantado. Más de 3 meses de lactancia se asocian a un menor riesgo de progresión de la DM2^{9,17,18}.

Las mujeres con DMG tienen mayor riesgo de padecer ECV y las que presentan algún grado de alteración del metabolismo hidrocarbonado, tienen estadísticamente mayor mortalidad cardiovascular. Estas observaciones ocurren a edades más tem-

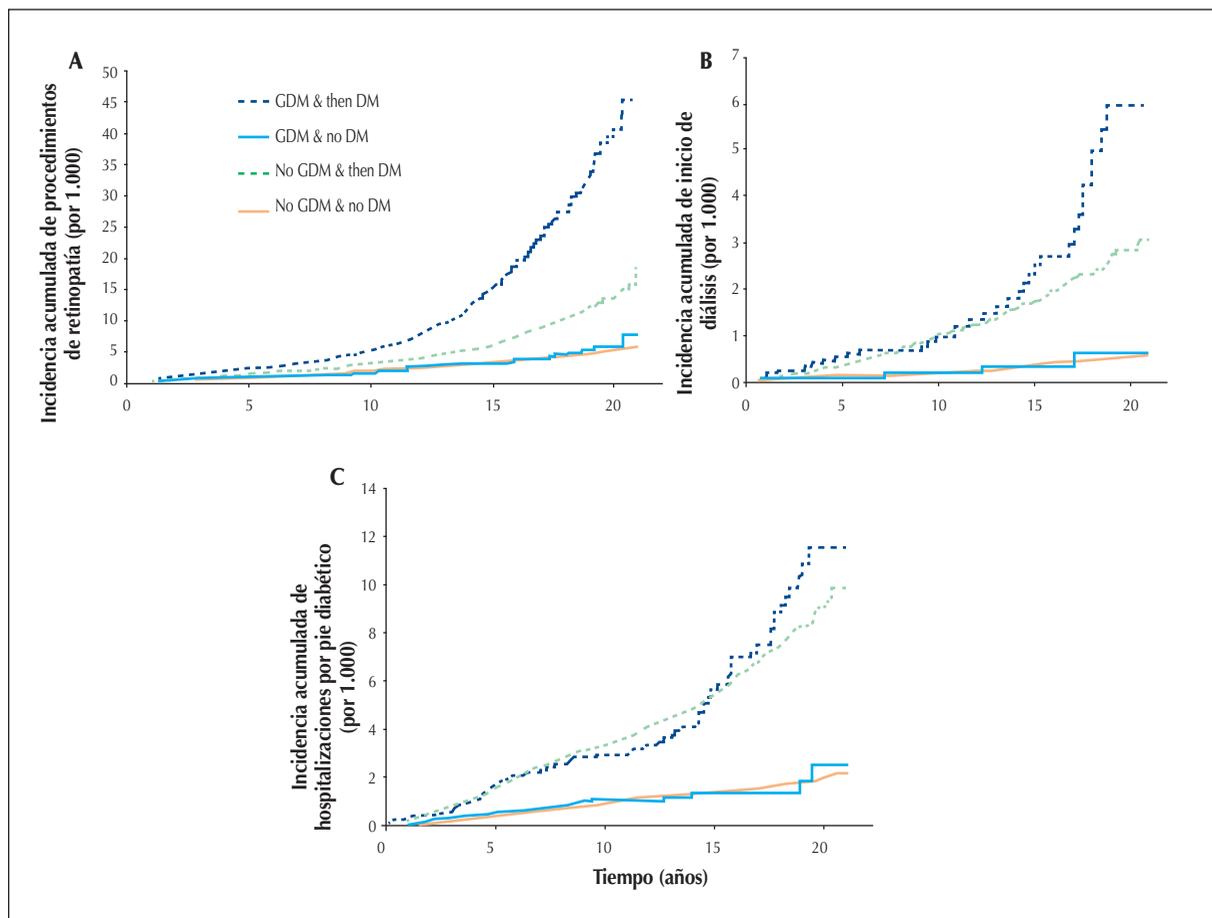
pranas en comparación con mujeres sin antecedentes de DMG¹⁸.

Se considera que la disminución de la sensibilidad a la insulina y el estado hiperglucémico durante la gesta parecerían desempeñar un papel clave en la progresión a ECV¹⁹.

Se ha especulado que un efecto continuo de la

hiperglucemia influiría sobre los resultados cardiovasculares adversos.

Un estudio de Retnakaran et al. sobre 1.050.000 gestantes demostró mayor riesgo de desarrollo de microangiopatía en quienes tuvieron DMG previa al desarrollo de DM2, comparado con DM2 sin DMG, y DMG sin desarrollo de DM2 (Figura 3)¹⁹.



Gráficos extraídos del artículo original de Retnakaran¹⁹.

Figura 3: Riesgo de microangiopatía en pacientes con diabetes mellitus gestacional que luego desarrollan diabetes mellitus tipo 2.

RECOMENDACIONES

En el posparto debe solicitarse la glucemia plasmática en ayunas en la internación. Luego se realizará una P75 6 semanas posparto, que se repetirá anualmente.

El riesgo de desarrollar DM2 es ocho a 10 veces mayor a los 5 a 10 años de desarrollar DMG.

Existen múltiples estudios que demostraron que la ECV y la mortalidad son más elevadas en estas pacientes y que además presentan mayor riesgo de hipertensión y dislipemia.

La importancia de la reclasificación permite:

- Detectar la prevalencia de anomalías de glucosa a los 3 meses después del parto.
- Identificar mujeres con alto riesgo de desarrollar DM en los próximos 5 a 10 años.
- Retrasar o prevenir el desarrollo de la DM2 mediante intervenciones en el estilo de vida o terapia farmacológica modesta y quizás intermitente.
- En las mujeres con factores de riesgo de ECV, las intervenciones también pueden reducir las complicaciones ECV posteriores, que son la principal causa de muerte.
- La identificación, el tratamiento y la planifica-

ción del embarazo en mujeres que desarrollan DM después de la DMG deben reducir la pérdida fetal temprana posterior y las malformaciones congénitas mayores.

Asimismo, las intervenciones preventivas del desarrollo de la DM incluyen:

- Cambios en el estilo de vida: modificación de hábitos alimentarios, actividad física, supresión de hábitos tóxicos, normalizar el peso.
- Reclasificación: posparto 6 semanas, anual.
- Tratamiento farmacológico: de factores de riesgo (hipertensión, dislipemias).

BIBLIOGRAFÍA

1. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179(3):229-234.
2. Olmedo-Sosa MV, Baran JD, Aranguren A, Boquete HR. Importancia de la reclasificación posparto de la diabetes gestacional para la prevención de las complicaciones a mediano y largo plazo. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2020; 57(3):1-10.
3. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva. 2006.
4. Salzberg S, Alvariñas J, López G, Lapertosa S. Guías de diagnóstico y tratamiento de diabetes gestacional. Consenso ALAD 2016. *Rev ALAD* 2016;6:155-169.
5. American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Sup 1):137.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S232-S243.
7. Moon JH, Kwak SH, Jang HC. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med* 2017 Jan;32(1):26-41. doi: 10.3904/kjim.2016.203.
8. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *J Diabetes Res* 2019 Nov 19;2019:5320156. doi: 10.1155/2019/5320156.
9. Hewage SS, Koh XYH, Soh SE, Pang WW, Fok D, Cai S, et al. Breastfeeding duration and development of dysglycemia in women who had gestational diabetes mellitus: evidence from the GUSTO Cohort Study. *Nutrients* 2021 Jan 28;13(2):408. doi: 10.3390/nu13020408.
10. Bao W, Tobias DK, Bowers K, Chavarro J, Vaag A, Grunnet LG, Strøm M, Mills J, Liu A, Kiely M, Zhang C. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2014 Jul;174(7):1047-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1795.
11. Jing-Wei Li, Si-Yi HE, et al. Association of gestational diabetes mellitus with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2014;14:132.
12. Vrachnis N, et al. Review article previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk. *Int J Endocrinol* 2012 doi:10.1155/2012/458610.
13. Christensen MH, et al. Cardiovascular and metabolic morbidity in women with previous gestational diabetes mellitus: a nationwide register-based cohort study. *Cardiovascular Diabetology* 2022;21:179. doi.org/10.1186/s12933-022-01609-2.
14. McKenzie-Sampson S, et al. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetol* 2018;55:315-322.
15. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019 Jun;62(6):905-914. doi: 10.1007/s00125-019-4840-2.
16. Harreiter J. Gestational diabetes mellitus and cardiovascular risk after pregnancy. *Women's Health* 2014;10(1): 91-108.
17. Lee SM, et al. Long-term cardiovascular outcomes of gestational diabetes mellitus: a prospective UK Biobank study. *Cardiovascular Diabetology* 2022;21:221.
18. Tranidou A, et al. Risk of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2021;44(6):1139-1149. doi: 10.1007/s40618-020-01464-6.
19. Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal, and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2017;40:101-108. doi: 10.2337/dc16-1400.