



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Alteración del metabolismo de la glucosa y  
del perfil lipídico en el seguimiento  
postparto de mujeres con antecedentes de  
diabetes gestacional en un entorno  
multiétnico

Montserrat Prados Pérez

Directores: Juan Pedro-Botet Montoya y Juana A. Flores-Le Roux

Tutor: Juan Pedro-Botet Montoya

**Barcelona, 2018**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Tesis Doctoral

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Alteración del metabolismo de la glucosa y  
del perfil lipídico en el seguimiento  
postparto de mujeres con antecedentes de  
diabetes gestacional en un entorno  
multiétnico

Montserrat Prados Pérez

Directores: Juan Pedro-Botet Montoya y Juana A. Flores-Le Roux

Tutor: Juan Pedro-Botet Montoya

**Barcelona, 2018**



*Caminante, son tus huellas  
el camino y nada más;*

*Caminante, no hay camino,  
se hace camino al andar.*

*Al andar se hace el camino,  
y al volver la vista atrás  
se ve la senda que nunca  
se ha de volver a pisar.*

*Caminante no hay camino*

*Sino estelas en la mar*

*Antonio Machado*

**A mis padres,**

**A Fran, Irene y Rubén.**



## **Agradecimientos**

A todo el servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital del Mar de Barcelona, por su ayuda en la realización del trabajo que aquí se presenta.

A la Dra Juana A Flores Le-Roux y Juan Pedro-Botet por proponer, estimular, colaborar y dirigir esta tesis doctoral.

A los Dres. David Benaiges y Juan José Chillarón por su inestimable ayuda para llevar a cabo todo el trabajo realizado.

A mis compañeros y jefe del servicio del Hospital de Martorell, especialmente a la Dra Montaner, que dieron en cada momento aquello que era necesario para poder continuar el trabajo. A todos ellos mi agradecimiento más profundo.

A mis padres, por su soporte incondicional a lo largo de toda mi vida. Sin ellos, no habría sido posible realizar este trabajo.

A Fran, por su apoyo y paciencia y a Irene y a Rubén... por todo.



## Índice

1. Resumen.....	10
2. Abreviaturas.....	22
3. Introducción.....	24
- Etnia y salud.....	30
- Riesgo cardiovascular.....	34
4. Justificación del estudio.....	50
5. Hipótesis del estudio .....	54
6. Objetivos del trabajo .....	58
7. Metodología.....	62
8. Resultados.....	68
9. Discusión.....	98
10. Limitaciones.....	120
11. Conclusiones.....	124
12. Estudios futuros.....	128
13. Referencias bibliográficas.....	132
14. Anexos.....	152

## **RESUMEN**



# **ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y DEL PERFIL LIPÍDICO EN EL SEGUIMIENTO POSTPARTO DE MUJERES CON ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL EN UN ENTORNO MULTIÉTNICO**

## **INTRODUCCIÓN**

Las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional presentan un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular. Estas mujeres requieren más procedimientos diagnósticos no invasivos y presentan más episodios cardiovasculares e ingresos hospitalarios de causa cardiológica en comparación con las controles sanas. Además, entre un tercio y la mitad de las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional desarrollarán diabetes mellitus tipo 2 entre los primeros 3 a 5 años postparto. Asimismo, estas mujeres tienen más riesgo de desarrollar un síndrome metabólico, dislipemia e hipertensión arterial. Por otro lado, la etnia, los factores hereditarios basados en el origen geográfico, la situación socioeconómica, la discriminación social, el estilo de vida y el acceso a la sanidad son factores a tener en cuenta en la evaluación del estado de salud en estas mujeres.

## **OBJETIVOS**

Objetivo general:

Analizar al año del parto el riesgo metabólico de las pacientes con antecedentes de diabetes gestacional en una población multiétnica en Barcelona.

Objetivos específicos:

1. Evaluar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y prediabetes al año del parto.
2. Determinar factores predisponentes de metabolismo alterado de la glucosa en el primer año de seguimiento postparto.

3. Describir el perfil lipídico durante la gestación y en el primer año postparto, así como su relación con el metabolismo hidrocarbonado.
4. Establecer los factores asociados con la presencia de alteraciones del perfil lipídico en el primer año de seguimiento postparto.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte prospectiva de mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional que realizaron el seguimiento durante el embarazo y en el primer año postparto en el Hospital del Mar, Barcelona, entre enero del 2004 y marzo del 2016. En las visitas postparto se incluyó la realización de un test de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos y la determinación de un perfil lipídico completo.

## **RESULTADOS**

Trescientas seis (56,8%) de 537 mujeres diagnosticadas de diabetes gestacional durante el periodo de estudio acudieron a las revisiones postparto, el 58,3% de las cuales pertenecía a grupos étnicos minoritarios. La incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y de prediabetes fue del 5,2% y 36,6%, respectivamente. Las mujeres de etnia no caucásica presentaron el doble de probabilidad de desarrollar una alteración del metabolismo de la glucosa comparado con las de origen caucásico. Los factores predictores para presentar un metabolismo alterado de la glucosa fueron los antecedentes previos de diabetes gestacional, la raza no caucásica y el índice de masa corporal previo al embarazo. En el primer año postparto la concentración de colesterol HDL fue significativamente menor en las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 ( $48,45 \pm 11,44$  mg/dl vs  $59,44 \pm 12,42$  mg/dl;  $P= 0,009$ ) y con prediabetes ( $54,05 \pm 12,62$  mg/dl vs  $59,44 \pm 12,42$  mg/dl;  $P= 0,029$ ) que en aquellas con tolerancia normal a la glucosa en el primer año postparto. Además, la trigliceridemia fue mayor en el grupo con diabetes mellitus tipo 2 comparado con el de tolerancia normal a la glucosa ( $127,64 \pm 60,16$  mg/dl vs  $89,16 \pm$

41,12 mg/dl; P= 0,009). De los factores evaluados durante la gestación, el nivel de triglicéridos en el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo fue el único factor que predijo la concentración de triglicéridos en el postparto. Por otro lado, el colesterol HDL durante el embarazo y la categoría de la glucosa a los dos meses del parto fueron las variables que se asociaron con la concentración de colesterol HDL al año del parto.

## **CONCLUSIONES**

En un grupo multiétnico de mujeres con diabetes gestacional la incidencia de prediabetes y diabetes tipo 2 fue del 36,6 y 5,2%, respectivamente. Los factores predictores de tolerancia alterada a la glucosa en el primer año postparto fueron el origen étnico no-caucásico, el índice de masa corporal previo al embarazo y el antecedente de diabetes gestacional.

Además, las mujeres con diabetes gestacional que desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 o prediabetes en el primer año postparto mostraron también mayores concentraciones de triglicéridos y menores de colesterol HDL, factores ligados a la dislipemia aterógena y a un mayor riesgo cardiovascular, que aquellas con tolerancia normal a la glucosa durante el primer año postparto.



**ABSTRACT**



# **ABNORMAL GLUCOSE METABOLISM AND LIPID PROFILE IN WOMEN WITH PREVIOUS GESTATIONAL DIABETES ONE YEAR AFTER DELIVERY IN A MULTIETHNIC ENVIRONMENT**

## **BACKGROUND**

Women with a history of gestational diabetes mellitus have an increased cardiovascular risk. These women require more non-invasive diagnostic procedures and present more cardiovascular events and hospital admissions of cardiovascular causes compared to healthy controls. One-third to one-half of women with a history of gestational diabetes mellitus will develop type 2 diabetes mellitus within 3-5 years. Moreover, these women have a higher risk of metabolic syndrome, dyslipidaemia and hypertension. On the other hand, ethnicity is an indicator of health-related factors. These include hereditary factors based on geographical origin, socioeconomic status, discrimination, lifestyle and access to healthcare.

## **OBJECTIVES**

General objective

To analyze the metabolic risk of women with a history of gestational diabetes, one year post-delivery, in a multiethnic population in Barcelona.

Specific objectives

1. To evaluate the prevalence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes one year postpartum.
2. To determine predisposing factors of type 2 diabetes mellitus and prediabetes, one year after delivery.
3. To describe the lipid profile during pregnancy and the first postpartum year, as well as its relationship with hydrocarbon metabolism.
4. To determine associated factors with lipid profile, one year after delivery.

## **METHODS**

A retrospective study of a prospective cohort of women diagnosed with gestational diabetes who followed during pregnancy and in the first year postpartum at the Hospital del Mar, Barcelona, between January 2004 and March 2016 was conducted. In postpartum visits an oral 75 grams glucose tolerance test was done alongside the determination of a complete lipid profile.

## **RESULTS**

Three hundred and six (56.8%) of 537 women diagnosed of gestational diabetes mellitus during the study period went to the postpartum control, 58.3% of these being from ethnic minority groups. In these, the incidence of type 2 diabetes mellitus and prediabetes was 5.2% and 36.6%, respectively. Women of non-Caucasian ethnicity presented twice abnormal glucose tolerance than the Caucasian. Predictors for abnormal glucose tolerance were previous gestational diabetes mellitus, non-Caucasian origin and pre-pregnancy body mass index.

High-density lipoprotein cholesterol concentration remained significantly lower in women with type 2 diabetes mellitus ( $48.45 \pm 11.44$  mg/dl vs  $59.44 \pm 12.42$  mg/dl;  $P=0.009$ ) and those with pre-diabetes ( $54.05 \pm 12.62$  mg/dl vs  $59.44 \pm 12.42$  mg/dl;  $P=0.029$ ) than in those with normal glucose tolerance at the first year postpartum. Additionally, triglyceridaemia was higher in type 2 diabetes mellitus group compared with normal glucose tolerance group ( $127.64 \pm 60.16$  mg/dl vs  $89.16 \pm 41.12$  mg/dl;  $P=0.009$ ). From factors evaluated during pregnancy, triglycerides level in the third trimester of pregnancy was the only one that predicted postpartum triglycerides concentration. Furthermore, pregnancy HDL and glucose metabolism status to be associated with HDL cholesterol concentration one year post-delivery.

## **CONCLUSIONS**

In a multiethnic population of women with previous gestational diabetes mellitus the incidence of prediabetes and type 2 diabetes mellitus was 36.6 5.2%, respectively.

Predictive factors for abnormal glucose tolerance in the first postpartum year were non-Caucasian ethnic origin, pregestational body mass index and previous gestational diabetes mellitus.

Moreover, women with gestational diabetes mellitus who developed type 2 diabetes mellitus or pre-diabetes one year after delivery had also higher triglyceride and lower high-density lipoprotein cholesterol concentrations than women with normal glucose tolerance.



## **ABREVIATURAS**

*American Diabetes Association: ADA*

Apolipoproteína: Apo

Diabetes gestacional: DG

Diabetes mellitus tipo 2: DM2

Glucosa basal alterada: GBA

Hemoglobina glicosilada: A1c

Índice de masa corporal: IMC

*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC*

Intervalo de confianza: IC

Intolerancia a la glucosa: IG

Lipoproteínas de alta densidad: HDL

Lipoproteínas de baja densidad: LDL

*National Glycohemoglobin Standardization Program/Diabetes Control and Complications Trial: NGSP/DCCT*

Organización Mundial de la Salud: OMS

*Odds ratio: OR*

Test de tolerancia oral a la glucosa: TTOG

Tolerancia anormal a la glucosa: TAG

Triglicéridos: TG



## **INTRODUCCIÓN**



## Introducción

El embarazo se considera un estado diabetógeno temporal, debido a la insulinresistencia que se produce por la acción de diversas hormonas y citocinas que se encuentran elevadas durante la gestación (lactógeno placentario, progesterona, prolactina, cortisol, estradiol...). Esta adaptación metabólica permite un aumento de los valores de glucosa y ácidos grasos libres maternos necesarios para cubrir las demandas fetales, que a su vez se acompaña de un incremento en la función beta del páncreas de la madre.

Cuando las células beta no alcanzan a satisfacer la demanda de insulina para mantener la normoglucemia se produce una situación de intolerancia a los hidratos de carbono durante la gestación o diabetes mellitus gestacional (DG) (1,2). En un pequeño porcentaje (<5%) la capacidad insuficiente de la célula beta tiene un origen autoinmune (3) o se debe a una diabetes monogénica(4), pero en la mayoría de los casos existe una menor sensibilidad a la insulina que ya está presente antes del embarazo, junto con una menor respuesta de la célula beta, situación patogénica que es equiparable a la de la DM 2(5).

La primera descripción reconocida de la DG apareció en 1882, realizada por Matthews Duncan, un obstetra de la época (6), aunque las primeras referencias de la diabetes en la gestación son de 1824 (7). La definición clásica de la DG tiene su origen en 1979, realizada por el *National Diabetes Data Group* (NDDG)(8): toda diabetes diagnosticada por primera vez durante el embarazo, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, del grado de trastorno metabólico o de su persistencia una vez finalizada la gestación. Aunque previamente *O'Sullivan* ya describió los criterios para la interpretación del test de tolerancia oral a la glucosa en el embarazo (9). En el año 2010

y 2013, la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) (10) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (11), respectivamente, añadieron el término diabetes franca o manifiesta, definido como una hiperglucemia marcada en la primera visita prenatal. Este hecho se debe a que existe un porcentaje no despreciable de mujeres que presentan diabetes pregestacional en el embarazo, pero desconocen el diagnóstico. Se ha constatado en los últimos años un aumento progresivo de la prevalencia de diabetes pregestacional no diagnosticada antes del embarazo (12) en relación al aumento del sobrepeso y la obesidad en mujeres en edad fértil. Es importante el diagnóstico de diabetes pregestacional en estas mujeres ya que la morbilidad asociada a la diabetes previa al embarazo es mayor que en la DG, porque la hiperglicemia materna está presente antes del embarazo y continua en el período de organogénesis fetal.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes en la gestación**

	IADPSG	OMS	ADA
Glucosa plasmática en ayunas	≥ 126 mg / dl (7,0 mmol/l)	≥ 126 mg / dl (7,0 mmol/l)	≥ 126 mg / dl (7,0 mmol/l)
Glucosa 2 h tras SOG 75g		≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l)	≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l)
Glucosa al azar	≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l) <sup>a</sup>	≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l) <sup>b</sup>	≥ 200 mg / dl (11,1 mmol/l) <sup>b</sup>
A1c <sup>c</sup>	≥ 6,5%		≥ 6,5%

**SOG: sobrecarga oral de glucosa.**

<sup>a</sup> Confirmado por glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l) o A1c con un método estandarizado para DCCT/UKPDS.

<sup>b</sup> En presencia de síntomas.

<sup>c</sup> HbA1c determinada mediante un método estandarizado para DCCT/UKPDS.

La DG está presente en un 3-9% de los embarazos en España (13-15). La frecuencia en el diagnóstico de la DG ha aumentado en parte porque la edad de las mujeres en la gestación es mayor y también en gran medida al aumento de obesidad entre la población, al igual que ha aumentado la frecuencia de DM2 y de prediabetes. En otros países están descritas prevalencias variables. Así, en los estudios realizados en población predominantemente caucásica la prevalencia de DG oscila entre un 2-3%, mientras que en los que incluyen población que pertenecen a otros grupos étnicos la prevalencia puede alcanzar hasta un 14% (16-19) (Tabla 3). Algunos estudios subrayan

diferencias en la prevalencia entre etnias en zonas geográficas concretas. Así, Savitz y cols (20) describieron que las mujeres originarias del sur de Asia (India, Sri Lanka, Pakistán) tenían mayor riesgo de DG que las del sureste asiático (Camboya, Vietnam, Filipinas, Malasia) y del este asiático (China, Corea del Sur, Taiwán y Japón). Estas diferencias observadas entre etnias se relacionan con diferencias genéticas basadas en el origen geográfico, el estilo de vida y factores culturales de cada región. El otro factor determinante en la prevalencia de la DG son los criterios utilizados en el diagnóstico. Desde las distintas sociedades se intenta de forma continua estandarizar estos criterios, pero actualmente no existen unos universalmente aceptados. Los criterios clásicos recomendados actualmente por el Grupo de Trabajo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) (21) incluyen el diagnóstico en dos pasos propuesto por la NDDG en 1979(8), que consiste en un test de cribaje con 50 g de glucosa y si la glucosa tras una hora de la sobrecarga de glucosa es  $\geq 140$  mg/dl la realización de un test diagnóstico (Tabla 2). Desde diversas sociedades se ha sugerido utilizar nuevos criterios para el diagnóstico, lo que supondría un aumento en la prevalencia del 8.8% hasta de un 12% si se aplicaran los criterios de Carpenter y Coustan (15) o incluso podría llegar a ser del 16% si se aplicaran los criterios diagnósticos propuestos por la IADPGS(10). En nuestro país las sociedades científicas no han valorado conveniente el cambio en los criterios diagnósticos ya que los estudios realizados en nuestra población concluyen que el uso de estos nuevos criterios identificaría a un grupo de gestantes con una morbilidad perinatal inferior al objetivo deseado (22) y además tendría unas implicaciones económicas para el sistema sanitario muy importantes.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional**

Criterio	Procedimiento	Puntos de corte del TTOG mmol/L - mg/Dl			
		0 h	1 h	2 h	3 h
NDDG	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	5,8	10,6	9,2	8,1
		105	190	160	145
CC	Cribado/TTOG 100 g, 3 h	5,3	10	8,6	7,8
		95	180	155	140
IADPSG	No cribado/TTOG 75 g, 2 h	5,1	10	8,5	
		92	180	153	

CC: Carpenter y Coustan; IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, derived after the HAPO Study;

NDDG: National Diabetes Data Group; TTOG: test de tolerancia oral a la glucosa

Identificar a la mujer con DG es fundamental para conseguir evitar las complicaciones perinatales que pueden derivarse de esta entidad. Las más frecuentemente estudiadas (23, 24) son la macrosomía, el trauma obstétrico en forma de distocia de hombro, fractura ósea o afectación neural, la hipoglicemia y la necesidad de inducción al parto o cesárea. Se ha demostrado que, aunque el riesgo de complicaciones perinatales es menor que en la diabetes pregestacional, es necesario una intervención específica sobre las mujeres con DG para mejorar los resultados materno-fetales (23, 24). Pero la importancia en la identificación de estas mujeres no sólo se debe al aumento de complicaciones que pueden presentarse durante el embarazo y el parto, sino que se extiende al postparto debido a la posibilidad de desarrollar enfermedades metabólicas en el postparto a corto, medio y largo plazo (Tablas 3 y 4).

Por estas consecuencias y por el aumento progresivo en su incidencia, la DG se considera un problema creciente de salud pública a nivel mundial.

## **Etnia y salud**

Los resultados perinatales y la incidencia de DG, varían en función de la raza, el porcentaje de inmigración de la población y los criterios diagnósticos utilizados. El término raza se define como cada uno de los grupos en que se dividen algunas especies biológicas y cuyos caracteres diferenciales se perpetúan por herencia. Habitualmente en la literatura médica se entiende por etnia un conjunto de personas que comparten factores biológicos, origen geográfico, cultura, economía, política y factores legales. Aunque en la literatura médica suelen utilizarse ambos términos, raza y etnia de forma indistinta, la mayoría de los antropólogos y genetistas humanos coinciden en que, desde el punto de vista biológico, las razas no existen, sino una única: la humana y demandan encontrar otros términos con los que clasificar la variación biológica humana. De acuerdo con esto Yudel y cols proponen utilizar los términos poblaciones o linajes ya que la raza no es una categoría científica, ni es tan precisa ni relevante como para entender la diversidad genética humana (25).

El uso de la palabra etnia o raza ha sido ampliamente discutido en la literatura, pero lo que no cabe duda es que el concepto de raza o etnia desempeña un papel importante para comprender diferencias en el estado de salud. Sin embargo, hay que tener en cuenta que para un mismo grupo étnico pueden existir también diferencias genéticas, culturales y de estilo de vida (26, 27). La condición étnica/racial opera como una variable que directa o indirectamente se relaciona con condiciones de salud diferenciales, generalmente desfavorables en el caso de las minorías. Existen tres dimensiones que resultan clave para estudiar la relación entre etnicidad y salud: la dimensión social, con los efectos de la discriminación en la salud, los cuales ocurren a partir de varios factores indirectos, respecto a una inserción social y acceso diferencial a recursos socialmente mediados. La dimensión biológica, aspectos vinculados al genotipo. Y la dimensión

cultural, que hace referencia a la identidad personal, en cuanto a que puede generar representaciones y prácticas particulares.

Centrándonos en el concepto de etnia y salud, está reconocido que hay etnias que se consideran más susceptibles de presentar alteraciones del metabolismo glucídico: hispanos, afroamericanos, nativos americanos, población del sur de Asia, sur-este asiático o la procedente de las islas del Pacífico o indígenas de Australia (28). Y ya sea por una predisposición genética, una dificultad al acceso del sistema sanitario o por diferencias en la calidad de la atención recibida, estos grupos étnicos también tienen más riesgo de presentar factores de riesgo cardiovascular y determinadas complicaciones vasculares. Así, la población hispana y de raza negra tiene mayor riesgo de diabetes e hipertensión, mientras que los caucásicos se diagnostican más frecuentemente de alteraciones en el perfil lipídico (29). Si nos fijamos en la prevalencia de enfermedad cardiovascular el *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) demostró que la calcificación coronaria se asoció con un mayor riesgo de enfermedad coronaria y ésta fue mayor en las mujeres caucásicas y menor en las mujeres hispanas (30). En el estudio INTERHEART realizado con 15.152 pacientes con infarto agudo de miocardio se observó una mayor prevalencia de infarto en hombres del medio este (12,6%), africanos (10,9%) y del sur de Asia (9,7%) y una menor prevalencia en mujeres del este asiático (1,2%), sur América (1,0%) y Europa central y del este (0,9%) (31). También en enfermedad arterial periférica se han descrito diferencias entre razas. Un estudio realizado con 2.000 personas en los Estados Unidos mostró una mayor prevalencia de enfermedad vascular periférica entre hombres y mujeres afroamericanas e hispanas comparado con las mujeres caucásicas (32).

La evidencia de la influencia del origen étnico en las complicaciones metabólicas y vasculares hace imprescindible incluir este factor en los estudios que valoran el riesgo

cardiovascular. Así la *Endocrine Society* recoge una definición de etnias específicas que incluyen también subgrupos que, aunque en algunos casos pueden resultar arbitrarios y/o contener categorías heterogéneas, facilitan el análisis e interpretación de los datos. Utilizan el término “negro no hispano” para referirse a individuos descendientes de africanos que residen en los Estados Unidos. En la categoría de “hispano-americano” diferencian en individuos de Méjico, América del Sur, Cuba o Puerto Rico, residentes en USA. En el de “americanos-asiáticos” distinguen los individuos del sur de Asia (India), este asiático (Japón, China, Korea), sureste asiático (Camboya, Vietnam, Laos, Tailandia) e islas del Pacífico (Filipinas) y nativo americano referido a nativos americanos y nativos de Alaska (33). También un grupo francés en el estudio de mujeres con DG ha clasificado a la población en europea, origen subsahariano o del norte de África, caribeña, centro sur de Asia y resto de población asiática (34). En la misma línea nuestro grupo ha clasificado también a la población de estudio en 5 grupos étnicos: caucásicas, hispanas (centro y sur de América), magrebíes, centro-sur de Asia (India y Pakistán) y este de Asia (China y Filipinas) (35-37).

También otros autores en estudios realizados en España han subdividido la etnia asiática con el objetivo de describir diferencias en factores de riesgo cardiovascular asociados a diabéticos inmigrados a España (38). Sin embargo, no se han publicado hasta la fecha estudios en población española que tengan en cuenta el factor étnico en la evaluación de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y el perfil lipídico en el postparto de mujeres con antecedentes de DG.

Así, la distribución de los factores de riesgo cardiovascular no es igual en todas las etnias según lo descrito previamente y además hay minorías étnicas que concretamente tienen mayor riesgo de DG y de DM2 (20, 28). De acuerdo con esto el Registro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de la

Salud en los Estados Unidos que confirma una prevalencia de DM2 de casi el doble en mujeres no caucásicas respecto a caucásicas (39). También está ampliamente documentado que las etnias con una elevada prevalencia de DG tienen un mayor riesgo de DM2 y de prediabetes en el postparto (16, 17). Por tanto, no sorprende que la etnia también sea un factor de riesgo para desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono en el postparto de las mujeres que han presentado DG (40, 41). Conforme con estos hallazgos, la intolerancia a los hidratos de carbono aparece de forma más temprana en algunas etnias cuya prevalencia de DM2 es mayor. En las mujeres de estos grupos étnicos de mayor riesgo la prevalencia de DM2 a los 5 años de seguimiento postparto puede ser del 30-50% (42, 43). Sin embargo, si bien la influencia del origen étnico en el riesgo de desarrollar DM2 y disglucemia en el postparto ha sido demostrado en poblaciones de los EEUU, Reino Unido y Australia (15, 41, 44), en la actualidad no se disponen de datos en la población inmigrante española que valoren esta asociación.

## Riesgo cardiovascular en el postparto

Como se ha descrito previamente el haber presentado DG en un embarazo y la etnia son variables fundamentales e independientes para desarrollar alteración el metabolismo hidrocarbonado en el postparto (16, 17, 40, 41, 44) (Tabla 3). Además, estas mujeres presentan un riesgo elevado de presentar otros factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial, síndrome metabólico y dislipemia, así como mayor incidencia de enfermedad cardiovascular a lo largo de su vida (Tabla 4). Está descrito que hasta un 40% de las mujeres con historia de DG presentan síndrome metabólico a los 10 años del parto (45,46) y que el síndrome metabólico identifica a pacientes en riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular (47- 49), característica compartida con la DG. Otro factor importante en el riesgo cardiovascular de las mujeres con antecedentes de DG es la obesidad. Las mujeres obesas presentan mayor resistencia a la insulina y esto se ha relacionado con un daño vascular asociado a disfunción endotelial (49). Cabe destacar que este riesgo aumentado hace referencia a una mayor obesidad central, reflejada en la medida de la cintura abdominal, y cuya definición utiliza el mismo punto de corte en todas las etnias, siendo para mujeres, según valores de la *International Diabetes Federation*, 80 cm (50). Por otra parte, la obesidad medida a partir del índice de masa corporal (IMC) sí que presenta particularidades étnicas respecto a su definición, así, la *American Diabetes Association* (ADA) en sus recomendaciones del 2015 modificó el punto de corte del IMC en la población asiática, en base a que esta población presenta un mayor riesgo de diabetes con niveles más bajos de IMC que la población general, realizándose el diagnóstico de sobrepeso a partir de 23 kg/m<sup>2</sup> (51) en lugar del 25 kg/m<sup>2</sup> utilizado en el resto de grupos étnicos.

**Tabla 3. Metabolismo hidrocarbonado en el postparto de mujeres con antecedentes de DG**

Autor, año	Tipo estudio	Muestra	Test postparto	Tiempo evaluación postparto	Factores predisponentes de disglucemia	Incidencia DM/IG postparto	Etnia	Referencia
Bellamy, 2009	Revisión y meta-análisis	Entre 64 - 6300	TTOG, GB,	6 semanas y 28 años postparto	DG previa, edad madre, circunferencia cintura, dx<20 semanas, uso de insulina en gestación, obesidad previa	5-37% DM2; 13-80% TAG	Mixto	16
Kim, 2002	Revisión	Entre 8 - 1118	TTOG, GB	6 semanas y 28 años postparto	Etnia, GB en TTOG, célula beta, IMC previo	2,6-70% DM2	Mixto	17
Carson, 2013	Revisión	700	TTOG, GB, HBA1c	Desde 12 semanas postparto		1-25% DM2; 3,5-57% TAG	Mixto	52
Pallardo, 1999	Cohortes	788		4 meses postparto	IMC previo, número de valores alterados en TTOG	5,4% DM2; 25,3% TAG	Caucásicas	53
Albareda, 2003	Cohortes prospectivo	696	TTOG	11 años postparto	DG diagnosticada< 20 semanas; IMC previo >26,4	13,8% DM2; 42% TAG	Caucásicas	54
Kjos, 1995	Cohortes prospectivo y revisión	3300	TTOG	4 semanas y 6 años postparto	Glucosa basal embarazo, semana gestacional del diagnóstico de D G	50% DM2	Latinoamericanas	43
Sinha, 2003	Cohortes retrospectivo	221	TTOG	6-12 semanas postparto	en afrocaribeñas: antecedentes familiares de diabetes; en asiáticas tratamiento con insulina en gestación, diagnóstico de DG <20 SG	TAG: 7% caucásicas, 5% afrocaribeñas, 35% asiáticas	Caucásicas, asiáticas, afrocaribeñas	44

Lee, 2007	Cohortes retrospectivo	5470	TTOG	6 semanas a 15 años postparto	Raza asiática, uso de insulina en gestación, tratamiento con insulina en embarazo, valor de TTOG en primera hora, IMC	26% DM2 15 años postparto	Caucásicas, asiáticas	62
Girgis, 2012	Cohortes prospectivo y revisión	73	TTOG	5,5 años postparto	uso de insulina en gestación, HTA en embarazo	TAG: Surasiáticas 69%, sureuropeas 42%, australianas 39%	Asiáticas, europeas, australianas	40
Xiang, 2011	Cohortes retrospectivo	13000	GB, HbA1c, TTOG	4,5 años postparto		DM2: 12;7% Hispánicas, 16,5% raza negra, 9% caucásicas, 10,4% asiáticas	Latinoamericanas, raza negra, caucásicas y asiáticas	41
Dalfra, 2001	Cohortes prospectivo	70	TTOG	5 años postparto	Valor TTOG a los 60 minutos, obesidad, IMC pregestacional, semana gestacional al diagnóstico y uso de insulina en gestación	14,3% DM2; 22,9% TAG	Caucásicas	63
Pérez, 2015	Ensayo clínico	237	TTOG	3 años postparto		57% TAG	Caucásicas	64

Aberg, 2002	Cohortes prospectivo	315	TTOG	1 año postparto	Edad materna mayor a 40 años, uso de insulina en gestación, valor alterado en 2ª hora de TTOG, uso de insulina en gestación	31% TAG; 9% DM2	Caucásicas	95
Weinert, 2014	Cohortes prospectivo	108	TTOG	6 semanas postparto	Antecedentes familiares de diabetes, valor alterado en 2ª hora de TTOG, uso de insulina en gestación, cesárea	24% TAG; 3,7% DM2	Latinoamericanas	97
Vambergue, 2008	Cohortes prospectivo	466	TTOG	7 años postparto	Antecedentes de DG, antecedentes de HTA, edad materna en el parto > 33 años, antecedentes familiares de diabetes, número de valores alterados de TTOG	40% TAG; 18% DM2	Caucásicas	98
Stasenko, 201	Cohortes retrospectivo	745	TTOG	6 semanas postparto		30% TAG; 2% DM2	Mixto	99
Eades, 2015	Cohortes retrospectivo	164	TTOG, GB	8 años postparto	Aumento de peso en embarazo, uso de insulina en gestación, valor elevado de A1c en gestación	25% DM2	Caucásicas	101

Feig, 2008	Cohortes retrospectivo	21800	TTOG	9 meses y 9 años postparto	Alto valor en índice de Charlson, HTA en el postparto	DM 2: 9 meses 3,7%; 9 años 19%	Caucásicas	100
Krishnaveni, 2007	Cohortes prospectivo	630	TTOG, GB	5 años postparto	Perímetro de cintura, antecedentes familiares de diabetes, mayor paridad	37% DM2	Centro-sur de Asia	105
Lee, 2008	Cohortes prospectivo	620	TTOG	6 años postparto	Antecedentes familiares de diabetes, Perímetro de cintura	11,5% DM2	Este de Asia	106

**Tabla 4. Riesgo cardiovascular en mujeres con antecedentes de DG**

Autor, año	Tipo estudio	Muestra	Objetivo principal	Tiempo evaluación	Resultados	Referencia
<i>Síndrome metabólico(SM)</i>						
Lauenborg, 2005	Cohortes prospectivo	481-DG	Estimar prevalencia de SM	9,8 años postparto	Prevalencia de SM 3 veces mayor en mujeres con antecedentes de DG	45
Verma, 2002	Cohortes prospectivo	106_DG; 101- controles	Estimar prevalencia y factores de riesgo de insulinresistencia	Entre 4y 11 añospostparto	27,2% en DG vs 8,2 en controles desarrollan insulinresistencia	113
Karoli, 2015	Cohortes prospectivo	50 mujeres	Detectar marcadores de aterosclerosis subclínica en mujeres con antecedentes de DG	Entre 1 y 5 años postparto	64% en DG vs 10% en controles desarrollan SM	118
Retnakaran, 2010	Cohortes prospectivo	137-DG; 91-IG; 259-controles	Estudiar relación entre disglucemia en la gestación y riesgo de SM en el postparto	3 meses postparto	Disglucemia en embarazo predice un mayor riesgo de SM	114
Valizadeh, 2015	Descriptivo	110 -DG	Determinar incidencia y factores de riesgo de desarrollar DM2 y SM en el postparto	Entre 1 y 6 años postparto	33% desarrollan DM2; 20% desarrollan SM	115
Kousta, 2006	Cohortes restrospectivo	368-DG; 482 controles	Determinar el impacto de la etnia en el estado metabólico postparto	20 meses postparto	37% desarrollan SM: 49% indioasiáticas, 43% africano-caribeñas, 28% europeas	116

Carr, 2006	Cohortes prospectivo	662-DG; 332- controles	Determinar el riesgo cardiovascular postparto en mujeres con antecedentes de DG	30 años postparto	Mayor riesgo de SM en mujeres con antecedentes de DG: OR 3,28	56
Akinki, 2010	Cohortes prospectivo	164-DG; 65- controles	Determinar predictores de SM en mujeres con antecedentes de DG	40.5 meses postparto	Incidencia entre un 15-46% de SM, según criterios utilizados	117
<i>Hipertensión arterial</i>						
Bentley, 2014	Cohortes restrospectivo	802-DG; 3208- controles	Evaluar el impacto de la raza en el desarrollo de HTA post DG	3.8 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG tuvieron 2.45 veces más riesgo de desarrollar HTA	57
Tobías, 2011	Cohortes restrospectivo	25000 mujeres- 5,6% con DG	Estudiar la asociación entre DG y desarrollar HTA en el postparto	16 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG tuvieron 1.26 más riesgo de desarrollar HTA	55
Carr, 2006	Cohortes prospectivo	164-DG; 65- controles	Determinar el riesgo cardiovascular postparto en mujeres con antecedentes de DG	30 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG tuvieron más riesgo de desarrollar HTA 47% vs 37% en controles	56
<i>Lípidos</i>						
Carr, 2006	Cohortes prospectivo	164-DG; 65- controles	Determinar el riesgo cardiovascular postparto en mujeres con antecedentes de DG	30 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG tuvieron mayor prevalencia de DLP postparto 34% vs 26% en controles	56

Meyers-Seifer, 1996	Cohortes prospectivo	56-DG; 48- controles	Estudiar niveles de lipidos en mujeres con antecedentes de DG	6 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG tuvieron valores significativamente valores más elevados de CT, TG y LDL en el postparto comparado con controles	127
Retnakaran, 2010	Cohortes prospectivo	482; DG-136; IG-89;	Estudiar la relación entre tolerancia a la glucosa en el embarazo y perfil lipídico en la gestación y el postparto	3 meses postparto	Mujeres con DG e IG tuvieron perfil lipídico más aterogénico en el postparto	125
Rizzo, 2008	Cohortes prospectivo	50 total. 27 DG	Medir en embarazo tamaño y subtipos de LDL en mujeres con DG y controles	24-28 SG	No diferencias en valores lipídicos, pero subtipos de LDL más aterogénicas en mujeres con DG	126
Montelongo, 1992	Observacional prospectivo	33 total. 21 DM2/DM1/DG	Describir perfil lipídico en mujeres con DG y diabetes pregestacional	tres trimestres de embarazo y en el postparto tras acabar lactancia	Valores de TG, VLDL, LDL y HDL aumentan con la edad gestacional en los tres grupos y se reduce en el postparto. Con aumento más marcado de TG que del resto del perfil lipídico.	124
Ryckman, 2015	Revisión		Determinar si niveles lipídicos en embarazo se correlacionan con el riesgo de desarrollar DG	3 trimestres de gestación	TG significativamente mayores y de HDL menores en mujeres con DG	86

Kjos, 1991	Observacional prospectivo	1383; 1340 DG	Estudiar perfil lipídico en mujeres con antecedentes de DG en los primeros 3 años postparto y correlacionarlo con el metabolismo de la glucosa	<36 meses postparto	Col y LDL fue similar entre grupos. TG fue > en IG y DM. HDL fue < en DM.	128
Kokkou, 1996	Cohortes prospectivo	44; 20 DG	Comparar concentración de lípidos en DG y controles	durante tercer trimestre y <12 meses postparto	En embarazo mujeres con DG >TG pero < LDL. En postparto LDL se reduce en controles, pero no en mujeres que tuvieron DG, sin observarse relación con el peso.	122
O'Higgins, 2017	Cohortes prospectivo	98	Estudiar perfil lipídico en el postparto de mujeres con DG	6 semanas postparto	Más del 50% de las mujeres con DG cumplían criterios de dislipemia en el postparto	129

Hollinworth, 1982	Cohortes prospectivo	33 total. 18 DM2/DM1/DG	Describir perfil lipídico en mujeres con DG, DM1 y DM2 en la gestación y a los 3 meses postparto	segundo, tercer trimestre y 3 meses postparto	Mujeres DM1 tiene perfil lipídico en gestación y 3 meses postparto similar a los controles. En DM2 tienen niveles significativamente mayores de TG. Estas diferencias no se correlacionan con el peso previo, con el aumento de peso en la gestación ni con el control glicémico durante el embarazo. Mujeres con DG tuvieron valores significativamente mayores de TG en el segundo trimestre y el postparto	123
<i>Enfermedad vascular subclínica</i>						
Li, 2014	Revisión y metaanálisis	2247	Estudiar asociación entre antecedentes de DG y aterosclerosis subclínica		DG se relaciona con cIMT, esta asociación ya está presente en el embarazo y está influenciada por el peso	133
Karoli, 2015	Observacional	50	Detectar marcadores de aterosclerosis subclínica en mujeres con antecedentes de DG	Entre 1-5 años postparto	Mujeres con DG tuvieron valores significativamente mayores de cIMT (0,84 vs 0,62)	118

*Enfermedad vascular establecida*

Kessous, 2013	Cohortes prospectivo	47900 mujeres; 10% DG	Determinar si mujeres con antecedentes de DG tienen mayor riesgo de ECV futura	10 años postparto	Antecedente de DG es un factor de riesgo independiente para presentar ECV futura(OR 1,8)	134
Shah, 2008	Cohortes prospectivo	8190d DG; 81200 controles	Determinar si mujeres con antecedentes de DG tienen mayor riesgo de ECV futura	11,5 años postparto	Mujeres con DG tienen mayor riesgo de DG, en mujeres que desarrollan DM2 en el postparto	135
Carr, 2006	Cohortes prospectivo	164-DG;65-c	Determinar el riesgo cardiovascular postparto en mujeres con antecedentes de DG	30 años postparto	OR 1,85 y 1,58 para ECV y coronaria en mujeres con DG vs controles	56
Beharier, 2015	Cohortes prospectivo	9542- DG; 88400 controles	Determinar si DG es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal futura	11.2 años postparto	Mujeres con antecedentes de DG presentan mayor riesgo de enfermedad renal futura (OR 2,3)	136

Así como la obesidad abdominal y el IMC son factores relacionados con la DM2, el IMC previo a la gestación se ha descrito como un factor predisponente al desarrollo de DM2 tras un episodio de DG en etnias muy diversas y en población española (16, 17, 52- 54). También hay que destacar que las mujeres con antecedentes de DG tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial en el postparto (55- 57). Un estudio (56) realizado en Estados Unidos con un seguimiento de hasta 30 años después del parto, mostró que las mujeres con antecedentes de DG recibían mayor número de fármacos antihipertensivos (45 vs 35%) y se diagnosticaron a edad más temprana (40 vs 48 años), comparado con el grupo sin DG previa. La asociación entre trastornos hipertensivos y DG no ocurre únicamente por el desarrollo de hipertensión arterial en el postparto de las mujeres que han presentado diabetes en el embarazo, sino que también está descrita una relación entre preeclampsia y DG (58). Por otro lado, también se ha reportado una mayor prevalencia de hipertensión arterial y riesgo de enfermedad cardiovascular en el postparto de mujeres que presentaron preeclampsia (59, 60). Al igual que algunas etnias se han asociado con mayor riesgo de hipertensión arterial en el postparto de mujeres con DG (57), como describiremos más adelante, la etnia también aparece como un factor que influye en el desarrollo de preeclampsia. Así lo muestra un estudio realizado en Nueva York con 900,000 mujeres, incluyendo latinas, africanas y asiáticas, en el cual las mujeres con mayor riesgo de preeclampsia fueron las mejicanas y afroamericanas y las que presentaron un menor riesgo fueron las del centro-sur y el este de Asia (61).

Uno de los principales objetivos de este trabajo es describir el riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono en el seguimiento postparto de las mujeres con DG. Al igual que la variabilidad en la incidencia de la DG, las diferencias en la incidencia de la disglucemia postparto tras DG también dependen de los criterios

diagnósticos utilizados. La mayoría de los estudios se basan en los resultados del test de tolerancia oral a la glucosa con 75g, utilizando los criterios de la ADA o la OMS, pero otros utilizan valores de glucosa basal o de A1c (52). Otro factor a tener en cuenta en la comparación de los trabajos publicados sobre la disglucemia en el postparto de mujeres con DGe es la disparidad en el tiempo de seguimiento; así lo muestra una revisión con datos entre 6 meses y 28 años postparto en el cual se reportan incidencias muy variables de disglucemia postparto: entre un 7 y un 70%, con un mayor riesgo de alteración del metabolismo hidrocarbonado tras DG en los primeros 5 años postparto (17). Tal como desarrollaremos más adelante en el presente trabajo, la incidencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto de mujeres con DG se ha relacionado con distintos factores: etnia (40, 41, 44), valores de glucosa en la sobrecarga oral de glucosa en el diagnóstico de DG (17), uso de insulina durante la gestación (40, 41, 62), IMC previo al embarazo (63), antecedentes de DG en embarazos previos (53) o antecedentes familiares de DM2 (44). En España varios estudios han aportado datos de tolerancia anormal a la glucosa y de factores predictores de DM2 en el postparto (53, 54, 64) pero no hay estudios donde se haya incluido población inmigrante de origen étnico diverso.

Otro factor de riesgo cardiovascular fundamental en la valoración de las mujeres con antecedentes de DG es la dislipemia. En primer lugar, hay que describir que el embarazo es una condición que implica una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo y produce un estado de insulinresistencia caracterizado por glicemia postprandial elevada y cambios en el perfil lipídico con aumento en la concentración de triglicéridos (TG) y colesterol (65, 66). Al igual que las diferencias entre etnias en diabetes es un tema descrito con frecuencia en la literatura, también encontramos diferencias en el perfil lipídico en diferentes grupos étnicos fuera del embarazo, hallándose un perfil lipídico más favorable en la raza negra comparado con la caucásica (67, 68). También se ha observado que en población del sur este

asiático es más común hallar valores bajos de HDL y altos de TG comparado con la población caucásica (69). Varios estudios han descrito valores de trigliceridemia >150 mg/dl en hasta un 70% de la población del sur de Asia respecto a un 34% en población caucásica (70- 73). Ensayos comparan los niveles de colesterol HDL entre asiáticos y nativos caucásicos en Estados Unidos. La media de colesterol HDL fue de 38 mg/dl en asiáticos comparado con 46 mg/dl en caucásicos. En mujeres, los resultados fueron similares con una media de colesterol HDL de 48 mg/dl en mujeres asiáticas comparado con unos niveles de 56 mg/dl en mujeres caucásicas (74). Aunque, hay pocos estudios que valoren las alteraciones lipídicas durante la gestación, la etnia también ha sido estudiada como un factor diferencial. En un estudio desarrollado en Londres con 232 mujeres embarazadas (50% caucásicas y 50% de origen africano) los autores mostraron que las mujeres de origen africano tenían menores valores de colesterol total, colesterol LDL y TG y mayores valores de colesterol HDL (75).

Como se ha descrito previamente, la preeclampsia se ha relacionado también con una mayor morbilidad cardiovascular tras el parto (76) y el perfil lipídico, a su vez, también se ha asociado con presencia de preeclampsia (77- 78). Así un metaanálisis muestra que las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen valores más elevados de colesterol total, colesterol no HDL y TG durante todos los trimestres del embarazo, así como menores valores de HDL colesterol en el tercer trimestre de embarazo comparado con mujeres con normotensión arterial durante el embarazo (59). También se ha descrito una asociación entre el peso fetal y el perfil de lípidos en el embarazo (79). Varios autores han demostrado con población caucásica, hispana y del este asiático, que los niveles de TG son predictores de macrosomía o de bebés grandes para edad gestacional, tanto en mujeres con metabolismo de la glucosa normal durante el embarazo (80, 81) como en mujeres con DG con buen control glicémico durante el embarazo. Sugiriendo que el responsable de la macrosomía es la alteración lipídica más que la hiperglicemia

(82, 83). Mientras que otros describen que en embarazos sin diabetes los lípidos maternos no influyen en el peso neonatal, pero sí en los embarazos con metabolismo de la glucosa alterado (84). También, se ha descrito en un estudio con población africana en Nigeria con 320 mujeres en la primera mitad del embarazo sin diabetes, que los niveles elevados de colesterol total eran un predictor de bajo peso neonatal (85).

Por otro lado, varios estudios han sugerido que el perfil lipídico durante el embarazo podría ser útil para identificar a las mujeres en riesgo de desarrollar DG (86-90). En un estudio prospectivo con 1.300 mujeres chinas, Shen y cols (89) demostraron que la hipertrigliceridemia durante la gestación es un factor de riesgo para desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono e hipertensión durante la gestación. También en población china, otro estudio con 934 mujeres que no presentaban diabetes mostró que la hipertrigliceridemia materna en la última etapa del embarazo era un factor asociado de forma independiente con el riesgo aumentado de presentar DG, preeclampsia y macrosomía (91).

Sin embargo, la evidencia disponible de la asociación entre el perfil lipídico en etapas tempranas del embarazo y el riesgo de DG es limitada e inconsistente (87-91). Se desconoce si la hiperlipidemia y principalmente la hipertrigliceridemia ocurre exclusivamente de forma tardía en la gestación tras la presentación de la DG o si existe antes de la manifestación de insulinresistencia.



## **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**



## **Justificación del estudio**

Las mujeres con antecedentes de DG tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad cardiovascular, en relación con el riesgo de presentar diabetes mellitus, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular. El elevado riesgo de DG y DM2 en algunos grupos étnicos justifica un estudio más detallado sobre las diferencias en la DG y sus consecuencias según el origen étnico de las mujeres.

Por otro lado, la inmigración ha sido uno de los fenómenos sociosanitarios de mayor impacto en España en las últimas décadas. Según el último informe emitido por el Instituto Nacional de Estadística, el número de extranjeros residentes en España en junio de 2017 es de 5.131.591 lo que supone un 11% del total de la población española; además, cerca de un 40% de esta población inmigrante se encuentra en edad fértil (92). Por este motivo, son necesarios estudios en población inmigrante española con antecedentes de DG para valorar la influencia del origen étnico en el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y de dislipemia en el postparto.



## **HIPÓTESIS DEL ESTUDIO**



## **Hipótesis del estudio**

Como se deriva de todo lo anterior, es de suponer que las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional, y especialmente aquellas de etnia no caucásica tengan un mayor riesgo de presentar alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto.

Aquellos factores directamente relacionados con la diabetes, como el uso de insulina en la gestación, los antecedentes familiares de diabetes, un índice de masa corporal previo al embarazo elevado, la etnia no caucásica y/o el antecedente de diabetes gestacional en embarazos anteriores sean factores predisponentes para presentar una alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto después de haber tenido un episodio de diabetes gestacional.

Dada la potente asociación entre la alteración del metabolismo de la glucosa y la dislipemia diabética, en la que subyace como mecanismo patogenético común la resistencia a la insulina, las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional que en el primer año postparto presenten algún tipo de disglucosis también mostrarán con mayor frecuencia componentes de la dislipemia aterogénica comparado con aquellas sin alteración del metabolismo hidrocarbonado. Por tanto, la categoría del metabolismo de la glucosa y la concentración de lípidos a los dos meses postparto podría asociarse con el perfil lipídico al año postparto.



## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



## **Objetivos del estudio**

### **Objetivo general:**

Analizar el riesgo de alteraciones del metabolismo glucídico y lipídico durante el primer año postparto en mujeres con antecedentes de DG en una población multiétnica en Barcelona.

### **Objetivos específicos:**

1. Evaluar la prevalencia de DM2 y prediabetes al año postparto.
2. Determinar los factores predisponentes de metabolismo de la glucosa alterado en el primer año de seguimiento postparto.
3. Describir el perfil lipídico durante la gestación y en el primer año postparto, así como su relación con el metabolismo hidrocarbonado.
4. Determinar los factores asociados con las alteraciones lipídicas en el primer año de seguimiento postparto.



## **METODOLOGÍA**



## Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte prospectiva de mujeres con DG atendidas de forma consecutiva en la Consulta Externa de Endocrinología del Hospital del Mar, Barcelona, entre enero de 2004 y marzo 2016. Se incluyeron a mujeres con gestación única y diagnóstico de DG que realizaron el seguimiento prenatal y parto en nuestra institución y que acudieron a la visita de control durante el primer año postparto. Los criterios de exclusión fueron embarazos múltiples y diagnóstico de DM 2 o 1.

La DG fue diagnosticada en base a los criterios del *National Diabetes Data Group* (8), realizándose el test de cribaje de *O'Sullivan* con 50 g de glucosa considerándose positivos los valores  $\geq 7,8$  mmol/L o 140 mg/ dl. Las mujeres que tuvieron un test de cribaje positivo se sometieron a un test de tolerancia oral con 100 g de glucosa, considerándose diagnóstico de DG 2 o más valores superiores a la normalidad (Tabla 2). Los cuidados prenatales de las mujeres con DG en nuestro hospital son realizados por un endocrinólogo especializado en el manejo de DG. El protocolo incluye tratamiento dietético, automonitorización diaria de la glucosa capilar, tratamiento insulínico si el 20% de las lecturas de glicemia capilar son superiores a los valores establecidos (glucosa basal  $\geq 90$  mg/dl y/o glucosa 1h postprandial  $\geq 140$  mg/dl) y visitas de seguimiento semanales para ajustar el tratamiento, si es preciso (21). Si los controles alterados eran en ayunas se iniciaba insulina NPH a dosis de 0,15 UI/kg, si por el contrario los controles elevados fueron los postprandiales se iniciaba tratamiento con análogos de insulina rápida a dosis de 0,075 UI/kg.

Las mujeres con DG fueron reclutadas durante el embarazo y citadas para realizar una revaloración clínica y bioquímica a los 2 y doce meses postparto. En estas visitas se recogieron los siguientes datos: edad, antecedentes familiares de diabetes,

antecedentes personales de DG y macrosomía en embarazos previos e IMC antes del embarazo. Los datos del embarazo, parto y características neonatales fueron obtenidos de las historias clínicas.

El presente estudio se ha realizado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital del Mar, Barcelona.

### **Procedimiento**

Las muestras de sangre fueron tomadas después de 12 horas de ayuno, en el tercer trimestre de embarazo y posteriormente en el segundo y décimo segundo mes postparto. Se determinaron los siguientes parámetros analíticos: glucosa en ayunas y después de dos horas de la sobrecarga oral de glucosa con 75 g, colesterol total, HDL y LDL colesterol y TG. El colesterol total y los TG fueron determinados usando un método enzimático (Cobas Mira AutomaticAnalyzer), Baxter Diagnostics AG, Düringen, Switzerland). El colesterol LDL fue medido mediante un método directo (LDLC3, Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) y el colesterol HDL tras precipitación con clorato de magnesio y ácido fosfotúngstico de las partículas que contienen la apolipoproteína (apo) B. La definición de diabetes y prediabetes (glucosa basal alterada [GBA] e intolerancia oral a la glucosa [IG]) se basó en las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas y tras 2 horas de la sobrecarga de glucosa, siguiendo los criterios diagnósticos del 2010 de la ADA (93).

## **Estudio estadístico**

Los datos se han expresado como media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas que siguen una distribución normal, como mediana con rango intercuartil para aquellas variables que no siguen una distribución normal y como porcentajes y frecuencias para las variables categóricas. La normalidad de los modelos fue evaluada usando el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables asimétricas, se utilizó una transformación logarítmica para lograr la normalidad

El test de la t de Student se aplicó para estudiar la diferencia entre dos medias y el de ANOVA para realizar el estudio entre tres variables cuantitativas. El test de la Ji al cuadrado o test exacto de Fisher fueron usados para evaluar el grado de asociación entre variables categóricas. También se utilizó el modelo ANOVA de medidas repetidas para estudiar la evolución de las variables continuas en cada grupo y analizar las diferencias entre grupos en cada período de tiempo.

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística con el objetivo de encontrar aquellos factores asociados de forma independiente con el metabolismo alterado de la glucosa y el perfil lipídico un año postparto. Un valor de  $P < 0,05$  fue considerado estadísticamente significativo. El estudio estadístico se llevó a cabo mediante el SPSS (versión 15.0 para Windows; SPSS, Chicago, IL).



## **RESULTADOS**



## **Resultados**

De las 537 mujeres diagnosticadas de DG durante el periodo de estudio, 305 (56,8%) participaron en el control postparto. Las características clínicas de estas pacientes se presentan en la Tabla 5. Las mujeres que acudieron al seguimiento postparto fueron de mayor edad, más frecuentemente caucásicas, requirieron insulina durante la gestación con más frecuencia y tuvieron menor número de recién nacidos grandes para la edad gestacional que las mujeres que no acudieron al control postparto.

**Tabla 5. Características clínicas y obstétricas de las mujeres con DG que realizaron y no realizaron la visita de seguimiento postparto.**

	Mujeres con DG		P
	Sin seguimiento	Con seguimiento	
N	232	305	
<i>Características basales</i>			
Edad (años)	31,95 ± 5,64	33,84 ± 4,68	<0,001
IMC antes del embarazo (kg/m <sup>2</sup> )	27,47 ± 5,93	27,13 ± 5,21	0,831
Etnia (%)			0,059
Caucásica	34,6	47,2	
Latinoamericana	14,5	11,8	
Centro-sur de Asia	26,1	22	
Magrebí	11,1	9,5	
Este de Asia	13,7	9,5	
Nuliparidad (%)	41,9	47,7	0,186
Antecedentes de macrosomía (%)	8,7	6,8	0,441
Antecedentes de diabetes			
gestacional (%)	17,8	16,8	0,778
Antecedentes familiares de			
diabetes (%)	59,6	52,7	0,379
<i>Características gestacionales</i>			
Semana gestacional primera			
visita(semanas)	29,45 ± 6,09	28,68 ± 4,92	0,397
Incremento ponderal en la			
gestación (kg)	8,73±4,66	8,71 ± 4,75	0,931
Tratamiento con insulina (%)	26,2	43,9	<0,001

	Mujeres con DG		P
	Sin seguimiento	Con seguimiento	
HbA1c (%)	5,19 ± 0,69	5,25 ± 0,57	0,165
<i>Características del parto</i>			
Semana gestacional (semanas)	39,03 ± 1,47	39,07 ± 1,51	0,443
Inicio del parto(%)			0,33
Espontáneo	52,9	46,4	
Inducido	38	42,6	
Programado	9	11	
Tipo de parto(%)			0,131
Eutócico	46,8	47,5	
Instrumentado	21,7	28,2	
Cesárea	31,5	24,3	
Cesárea(%)	36,7	31,3	0,219
Pretérmino(%)	6,3	6,6	0,893
<i>Características neonatales</i>			
Peso recién nacido (gramos)	3347,05 ± 541,89	3291 ± 483,88	0,112
Sexo recién nacido. Varón (%)	47,9	55,2	0,743
Macrosomía(%)	11,7	7,6	0,112
Bajo peso(%)	9,5	8,8	0,789
Grande para edad gestacional (%)	19,8	12,5	0,024

DG, diabetes gestacional; IMC, índice de masa corporal.

De las 305 mujeres que realizaron el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) postparto un 47, 2% fueron caucásicas, un 22% fueron del centro-sur de Asia, un 12% fueron hispanas, un 10% fueron magrebíes y el último 10% del este de Asia.

Las principales características maternas y obstétricas según el origen étnico de las mujeres incluidas en el estudio se muestran en la Tabla 6. Comparando con las mujeres caucásicas, el grupo del este asiático tuvo un menor IMC previo a la gestación, el tratamiento con insulina durante la gestación fue más frecuente en mujeres latinas y las mujeres magrebíes además tuvieron más bebés macrosómicos y grandes para la edad gestacional.

**Tabla 6. Características clínicas y obstétricas de las mujeres con DG pertenecientes a cinco grupos étnicos distintos.**

	Caucásicas	Latinoame- ricanas	P *	Centro-sur de Asia	P *	Magrebí	P*	Este de Asia	P*
N	144	36		67		29		29	
<i>Características basales</i>									
Edad (años)	34,48 ± 4,38	33,19 ± 3,83	0,086	32,52 ± 5,71	0,015	35,52 ± 4,27	0,241	32,86 ± 3,92	0,53
IMC antes del embarazo (kg/m <sup>2</sup> )	27,31 ± 5,93	27,42 ± 3,64	0,888	27,36 ± 4,92	0,953	28,46 ± 4,18	0,227	24,03 ± 3,04	<0,001
Nuliparidad (%)	60,84	38,89	0,018	31,34	<0,001	41,37	0,053	37,9	0,023
Macrosomía previa (%)	4,47	10,34	0,21	10	0,16	15,38	0,035	0	0,271
DG previa (%)	13,04	6,06	0,262	25	0,038	28,57	0,039	18,5	0,453

	Caucásicas	Latino americanas	P *	Centro-sur de Asia	P *	Magrebí	P*	Este de Asia	P*
Antecedentes familiares de diabetes (%)	60,76	70,83	0,370	47,62	0,165	33,33	0,114	6,6	<0,001
<i><u>Características gestacionales</u></i>									
Semana gestacional de primera visita	29,30 ± 3,96	28,19 ± 5,34	0,446	28,35 ± 6,15	0,466	26,25 ± 5,25	0,333	28,71 ± 4,07	0,732
Incremento ponderal gestación (kg)	8,34 ± 4,83	9,7 ± 4,98	0,219	9,06 ± 4,43	0,394	8,08 ± 5,25	0,827	9,24 ± 4,71	0,394
Tratamiento con Insulina (%)	36,32	58,33	0,018	46,27	0,183	55,17	0,063	44	0,442
A1c tercer trimestre (%)	5,09 ± 0,54	5,4 ± 0,62	0,012	5,64 ± 0,54	<0,001	5,09 ± 0,41	0,958	5,13 ± 0,44	0,779

Caucásicas	Latino americanas	P *	Centro-sur de Asia	P *	Magrebí	P*	Este de Asia	P*
------------	----------------------	-----	-----------------------	-----	---------	----	-----------------	----

Características

del parto

Semana gestacional

parto (semanas) 39,17 ±1,46 39,18 ± 0,98 0,957 38,77 ±1.66 0,1 39,51 ± 1,29 0,222 38,69 ± 1,97 0,216

Inicio del parto (%) 0,318 0,441 0,092 0,249

Esponáneo 43,32 40,63 46,15 37,93 62,06

Inducido 44,12 56,25 38,46 37,93 34,48

Programado 9,56 3,13 15,38 24,13 3,45

Tipo de parto (%) 0,058 0,14 0,55 0,359

Eutócico 43,08 37,5 59,26 45,45 57

Instrumentado 33,33 18,75 24,07 22,73 28,57

Cesárea 23,58 43,75 16,67 31,82 14,28

	Caucásicas	Latino americanas	P *	Centro-sur de Asia	P *	Magrebí	P*	Este de Asia	P*
Cesárea (%)	28,07	43,75	0,092	30	0,801	46,15	0,73	18,5	0,310
Pretérmino (%)	4,17	0	0,272	14,89	0,024	4,55	0,937	11,11	0,226
<i>Características neonatales</i>									
Peso recién nacido									
(gramos)	3272,4±408,2	3404,0±504,0	0,171	3242,5±531,0	0,691	3634,0±496,1	0,001	3015,3±469,4	0,01
Sexo recién nacido	50,38	63,64	0,172	44,62	0,446	68,97	0,069	41,38	0,38
Varón (%)									
Macrosomía (%)	5,97	12,12	0,220	6,15	0,959	20,69	0,01	0	0,177
Bajo peso (%)	7,63	6,25	0,788	9,38	0,677	3,45	0,42	20,38	0,034
Grande para edad									
Gestacional (%)	9,02	15,15	0,299	15,63	0,168	27,59	0,006	3,45	0,317

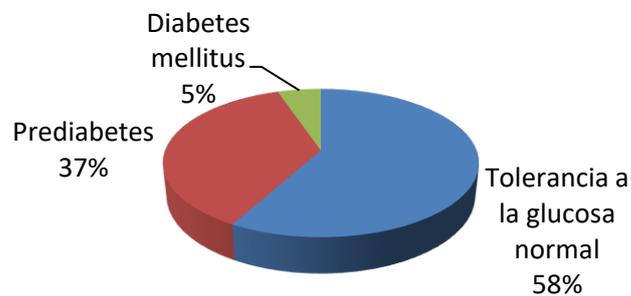
DG, diabetes gestacional; IMC, índice de masa corporal.

\*P valor para comparar con mujeres caucásicas.

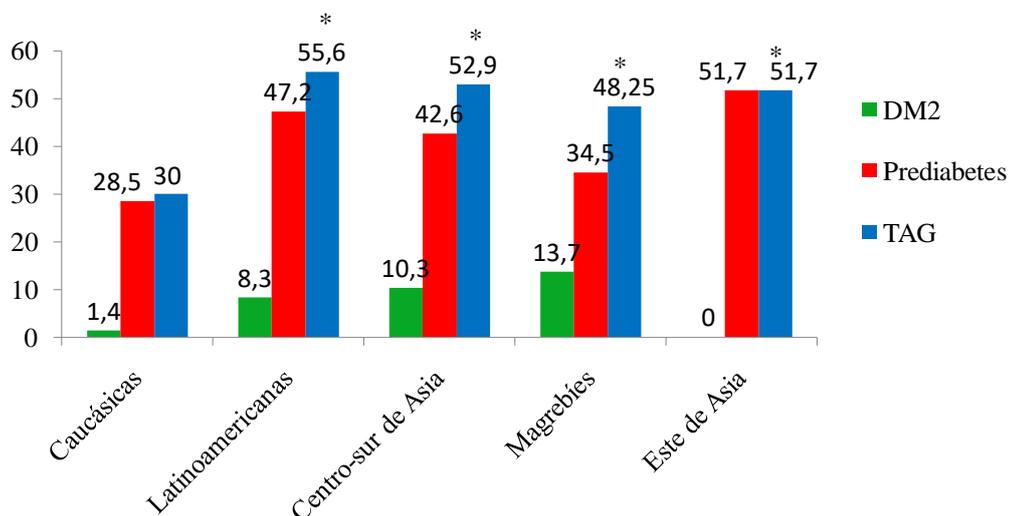
## Riesgo de diabetes y de tolerancia anormal a la glucosa durante el primer año postparto

De las 306 mujeres que participaron en el seguimiento postparto, 177 (58,2%) tuvieron un metabolismo normal de la glucosa y 128 (41,8%) presentaron metabolismo alterado de la glucosa basado en los resultados de la TTOG: 16 (5,2%) tuvieron DM2 y 112 (36,6%) prediabetes: 68 (22,2%) GBA, 26 (8,5%) IG y 18 (5,9%) ambas (Figura 1). La incidencia de metabolismo alterado de la glucosa fue casi el doble en las mujeres de los 4 grupos étnicos no-caucásicos que en las caucásicas (Figura 2).

**Figura 1. Tolerancia a la glucosa global durante el primer año postparto.**



**Figura 2. Incidencia de metabolismo de la glucosa alterado en los 5 grupos étnicos de estudio durante el primer año postparto.**



DM 2, diabetes mellitus tipo 2; TAG, tolerancia anormal a la glucosa

\* $p < 0,05$  en comparación con la raza caucásica

### **Predictores de tolerancia alterada a la glucosa en el primer año postparto**

Las características clínicas y obstétricas de las mujeres con o sin metabolismo alterado de la glucosa en la revisión clínica postparto están expuestas en la Tabla 7. Las mujeres con metabolismo alterado de la glucosa fueron con más frecuencia de raza no caucásica (66,4 vs 33,6%;  $P < 0,001$ ), tuvieron con más frecuencia antecedentes de DG en embarazos previos y mostraron un mayor IMC previo al embarazo. Además, las mujeres con metabolismo alterado de la glucosa necesitaron con más frecuencia tratamiento con insulina durante el embarazo para el control de la diabetes, iniciaron

antes el tratamiento con insulina en la gestación (29,6 semanas de gestación  $\pm$  4,74 semanas de gestación vs 31,57 semanas de gestación  $\pm$  4,43 semanas de gestación (P=0,014) y tuvieron un mayor número de cesáreas que aquellas sin alteración del metabolismo de la glucosa postparto. También, las mujeres con metabolismo de la glucosa alterado tuvieron mayor concentración de TG al año postparto (75 [55-112] mg/dl vs 94 [65-129] mg/dl, P= 0,049) y menor concentración de colesterol HDL (53,13  $\pm$  12,53 mg/dl vs 59,33  $\pm$  12,52 mg/dl; P= 0,009) que aquellas sin alteración del metabolismo de la glucosa al año de seguimiento.

**Tabla 7. Características clínicas y obstétricas de las mujeres con metabolismo de la glucosa normal y tolerancia anormal a la glucosa después del embarazo.**

	Normal	TAG	P
N	177	128	P
<i>Características basales</i>			
Edad (años)	33,73 ± 4,58	34,0 ± 4,82	0,675
IMC antes del embarazo (kg/m <sup>2</sup> )	26,26 ± 4,84	28,30 ± 5,48	0,021
Etnia (%)			0,02
Caucásica	57,1	33,6	
Latinoamericana	9	15,6	
Centro-sur de Asia	17,5	28,1	
Magrebí	8,5	10,9	
Este de Asia	7,9	11,7	
Nuliparidad (%)	54,5	38,3	0,005
Macrosomía previa (%)	5	9,6	0,142
DG previa (%)	10,4	25,4	0,001
Antecedentes familiares de diabetes (%)	51,1	54,4	0,666
<i>Características gestacionales</i>			
Semana gestacional primera visita (semanas)	29,88 ± 4,12	27,51 ± 5,38	0,011
Incremento ponderal en la gestación (kg)	8,78 ± 4,26	8,62 ± 5,41	0,658
Tratamiento con insulina (%)	36,8	53,5	0,014
HbA1c del tercer trimestre (%)	5,13 ± 0,54	5,39 ± 0,58	<0,001

	Normal	TAG	P
N	177	128	
<i>Características del parto</i>			
Semana gestacional (semanas)	39,27 ± 1,38	38,78 ± 1,65	0,006
Inicio del parto (%)			0,691
Espontáneo	48,5	43,4	
Inducido	40,8	45,1	
Programado	10,7	11,5	
Tipo de parto (%)			0,026
Eutócico	50	43,9	
Instrumentado	31,6	23,4	
Cesárea	18,4	32,7	
Cesárea (%)	26	38,8	0,038
Pretérmino(%)	4	10,6	0,088
<i>Características neonatales</i>			
Peso recién nacido (gramos)	3290,95 ± 428,89	3291,50 ± 554,03	0,826
Sexo recién nacido. Varón (%)	49,1	55	0,341
Macrosomía (%)	7,1	8,3	0,822
Bajo peso (%)	7,2	11	0,26
Grande para edad gestacional (%)	10,7	15,1	0,258

TAG, tolerancia anormal a la glucosa; IMC, índice de masa corporal; DG, diabetes mellitus gestacional

En el análisis multivariado, la etnia no caucásica, el antecedente de DG y el IMC previo al embarazo fueron los factores que mostraron una asociación independiente y significativa con el desarrollo de metabolismo alterado de la glucosa en el seguimiento postparto (Tabla 8).

**Tabla 8. Predictores independientes de metabolismo alterado de la glucosa en mujeres con DG de acuerdo con el análisis de regresión logística.**

	Odds ratio	95% CI	P
Etnia no- Caucásica	3,154	1,847 – 5,387	<0,001
IMC previo al embarazo	1,092	1,037 – 1,150	<0,05
Antecedentes de DG	2,257	1,107 – 4,598	<0,05

IMC, índice de masa corporal; DG, diabetes mellitus gestacional.

**Características maternas basales y de la gestación de las mujeres según la categoría de alteración glucídica en el primer año postparto: metabolismo normal de la glucosa, prediabetes y DM2.**

La Tabla 9 muestra las concentraciones de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos en el tercer trimestre de gestación, los 2 meses y los 12 meses postparto de las 305 mujeres que acudieron al control en el primer año postparto.

**Tabla 9. Concentración de lípidos en el tercer trimestre de embarazo y a los 2 y 12 meses postparto.**

	Colesterol total (mg/dl)	Colesterol HDL (mg/dl)	Colesterol LDL (mg/dl)	Triglicéridos (mg/dl)
Tercer trimestre de embarazo	241,16 ± 48,08	67,78 ± 17,78	146,86 ± 40,14	197 (65-723)
2 meses postparto	194,91 ± 37,21	56,33 ± 16,14	121,01 ± 30,65	87 (32-401)
12 meses postparto	180,39 ± 35,33	55,75 ± 12,85	110,04 ± 30,43	88 (38-706)

Para el estudio del perfil lipídico en el primer año postparto clasificamos a las mujeres en tres grupos en función de la categoría del metabolismo de la glucosa durante el primer año postparto. Las mujeres de los tres grupos de estudio tuvieron edades similares. Aquellas que presentaron un metabolismo alterado de la glucosa en el seguimiento tuvieron un IMC previo a la gestación significativamente mayor que aquellas con un metabolismo normal de la glucosa en el postparto, aunque no hubo diferencias en el aumento de peso en el embarazo entre los tres grupos. Además, las mujeres con metabolismo alterado de la glucosa al año del parto requirieron tratamiento con insulina con más frecuencia para el control de la diabetes en el embarazo. El grupo de mujeres que desarrollaron DM2 precisaron iniciar antes la insulino terapia en el embarazo, que las mujeres sin alteración del metabolismo hidrogenado (27, 39

semanas de gestación  $\pm$  6,35 semanas de gestación vs 31,57 semanas de gestación  $\pm$  4,43 semanas de gestación; P= 0,034) (Tabla 10).

**Tabla 10. Características clínicas y obstétricas en las mujeres con metabolismo de la glucosa normal, prediabetes y diabetes en el postparto**

	Normal	Prediabetes	P	Diabetes	P
N	178	112		16	
<i>Características basales</i>					
Edad (años)	33,70 $\pm$ 4,6	34,24 $\pm$ 4,73	0,19	32,31 $\pm$ 5,3	0,263
IMC previo al embarazo (kg/m <sup>2</sup> )	26,26 $\pm$ 4,83	28,07 $\pm$ 5,32	0,005	29,83 $\pm$ 6,45	0,003
Etnia no caucásica (%)	43,3	63,4	0,016	87,5	<0,001
Nuliparidad (%)	54,8	36,6	0,002	50	0,01
Antecedentes de macrosomía (%)	5,6	9,8	0,567	8,3	0,448
DG previa (%)	9,7	25,5	0,001	25	0,002
Antecedentes familiares					
de DM (%)	52,7	52,8	0,532	71,4	0,625
<i>Características gestacionales</i>					
Semana gestacional					
primera visita (semanas)	29,88 $\pm$ 4,06	27,71 $\pm$ 5,19	0,043	26,44 $\pm$ 6,54	0,036
Incremento ponderal					
gestación (kg)	8,81 $\pm$ 4,26	8,34 $\pm$ 5,64	0,631	9,85 $\pm$ 4,44	0,548
Tratamiento con insulina (%)	36,6	48,6	0,003	87,5	0,002
HbA <sub>1c</sub> del 3 <sup>er</sup> trimestre (%)	5,13 $\pm$ 0,54	5,34 $\pm$ 0,55	<0,001	5,7 $\pm$ 0,69	<0,001

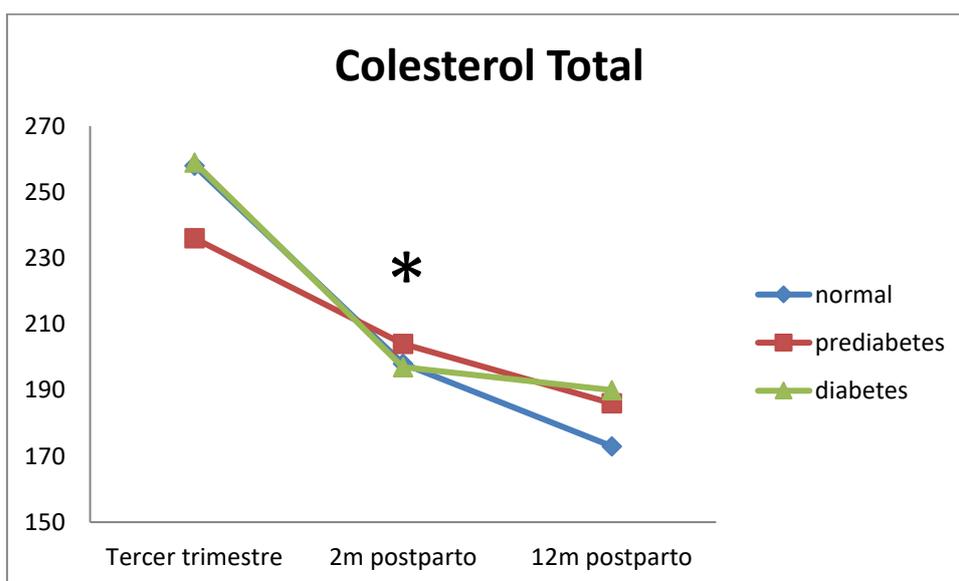
	Normal	Prediabetes	P	Diabetes	P
N	178	112		16	
<i><u>Características del parto</u></i>					
Semana gestacional (semanas)	39,29 ± 1,38	38,75 ± 1,68	0,021	38,99 ± 1,43	0,017
Inicio del parto (%)			0,431		0,334
Espontáneo	48,8	44,3		37,5	
Inducido	41,2	42,5		62,5	
Programado	10	13,2		0	
Tipo de parto (%)			0,039		0,042
Eutócico	49,4	47,3		25	
Instrumentado	31,2	23,1		25	
Cesárea	19,5	29,7		50	
Cesárea (%)	27	36,4	0,074	53,3	0,061
Pretérmino(%)	4	9,9	0,2	14,3	0,13
<i><u>Características neonatales</u></i>					
Peso recién nacido (gramos)	3290,06 ± 428,78	3284,19 ± 584,64	0,87	3342,67 ± 608,17	0,909
Sexo recién nacido. Varón (%)	50	58,1	0,17	33,3	0,14
Macrosomía (%)	7,1	7,6	0,564	13,3	0,674
Bajo peso (%)	7,7	10,7	0,589	13,3	0,603
Grande para edad gestacional (%)	10,6	15,4	0,345	20	0,428

IMC, índice de masa corporal; DG, diabetes mellitus gestacional; HbA1c, hemoglobina glicosilada.

**Comparación de las concentraciones del perfil lipídico durante el embarazo, a los dos y 12 meses postparto y de los cambios en el perfil lipídico ocurridos entre el tercer trimestre de la gestación y el primer año postparto en mujeres con DM2, prediabetes y tolerancia normal a la glucosa un año tras el parto**

Las concentraciones y los cambios en las concentraciones de los lípidos plasmáticos en el 3<sup>er</sup> trimestre del embarazo, a los dos y 12 meses del parto se detallan en las Figuras 3-6.

**Figura 3. Concentración de colesterol total en la gestación, a los 2 meses y 12 meses postparto.**



	Tercer trimestre	2m postparto	12m postparto	"P	^P
Normal	258 ± 56	198 ± 34	173 ± 28	< 0,001	0,002
Prediabetes	236 ± 47	204 ± 45	186 ± 43	0,001	0,012
Diabetes	259 ± 59	197 ± 65	190 ± 34	0,018	1,000

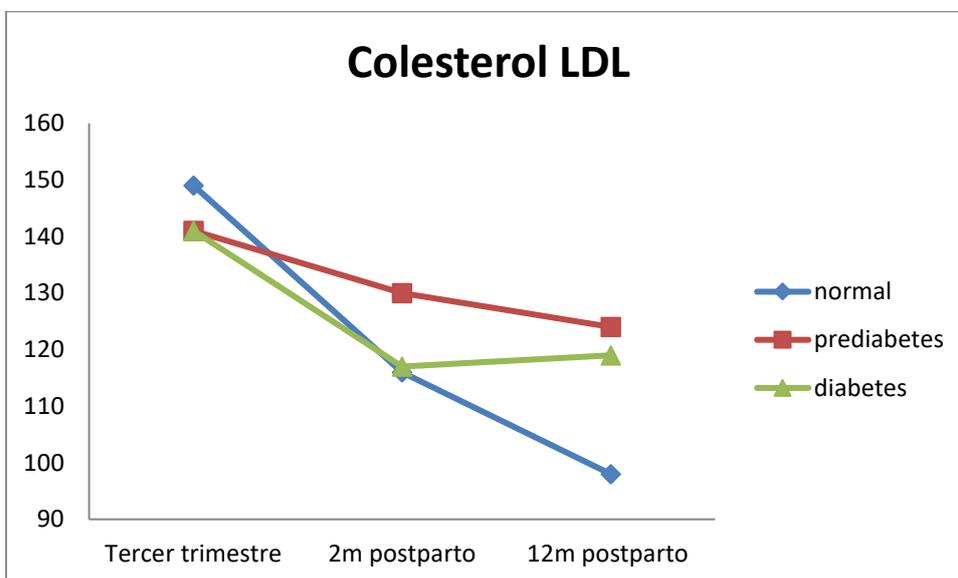
\*p= 0,043. Valor de p de la diferencia en el cambio de concentración de colesterol total entre el tercer trimestre de gestación y los 12 meses postparto

"p Valor de p en cambio de concentración entre la gestación y los 2 meses postparto en cada grupo.

^ Valor de p en cambio de concentración entre los 2 meses y los 12 meses postparto.

La evolución del colesterol total (Figura 3) durante el seguimiento es globalmente diferente entre los tres grupos de estudio ( $P=0,047$ ). Aunque las concentraciones de colesterol total en el tercer trimestre de gestación fueron mayores en los grupos con metabolismo de la glucosa normal y diabetes, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones entre los tres grupos. Además, entre el tercer trimestre de embarazo y los 2 meses postparto hubo una reducción en las concentraciones de colesterol total que fue significativa en los tres grupos de estudio. La colesterolemia total a los 2 meses del parto fue similar entre los tres grupos. La reducción en las concentraciones de colesterol total entre los 2 meses y 12 meses sigue siendo significativa en el grupo con metabolismo de la glucosa normal y con prediabetes, pero no en el grupo que desarrolla diabetes en el postparto. También, a los 12 meses postparto las concentraciones de colesterol total tienden a ser mayores en el grupo con diabetes, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas. Finalmente, de forma global, sin especificar por grupos los cambios en las concentraciones de colesterol total entre el tercer trimestre de gestación y los 12 meses postparto fueron estadísticamente significativos ( $P=0,043$ ).

**Figura 4. Concentración de colesterol LDL en la gestación, a los 2 meses y 12 meses postparto.**



	Tercer trimestre	2m postparto	12m postparto	P"	P^
Normal	149 ± 56	116 ± 28	98 ± 16	0,019	0,035
Prediabetes	141 ± 33	130 ± 36	124 ± 41	0,704	0,8
Diabetes	141 ± 20	117 ± 51	119 ± 27	0,89	1,000

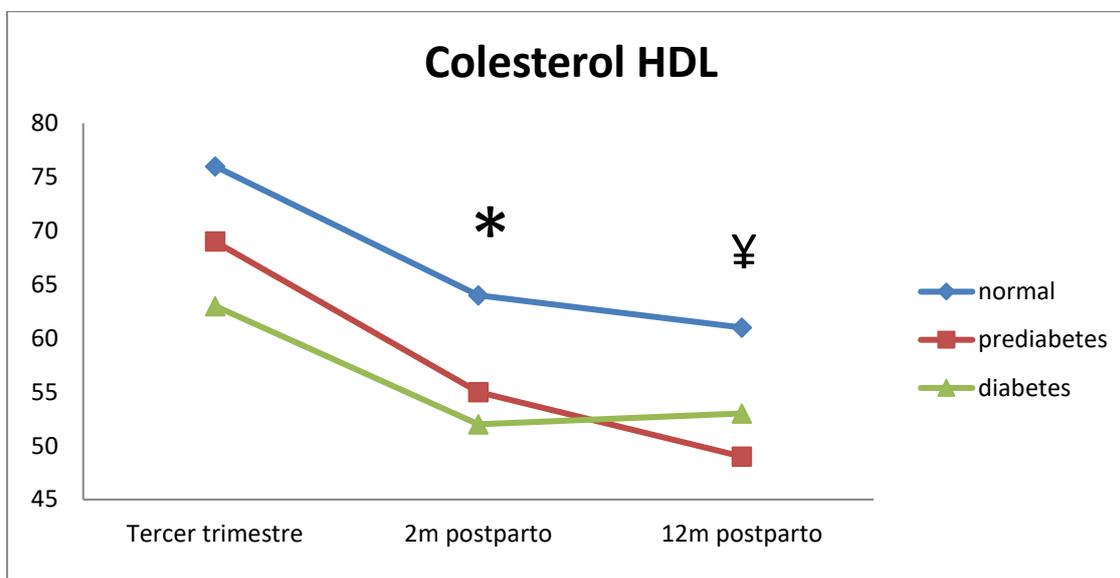
"p Valor de p en cambio de concentración de colesterol LDL entre la gestación y los 2 meses postparto en cada grupo.

^ Valor de p en cambio de concentración de colesterol LDL entre los 2 meses y los 12 meses postparto.

La evolución del colesterol LDL durante todo el período de seguimiento no fue diferente entre los tres grupos de estudio ( $P=0,124$ ) (Figura 4). La concentración de colesterol LDL tendió a ser mayor en el grupo con metabolismo de la glucosa normal en el tercer trimestre de embarazo, pero estas diferencias no llegaron a alcanzar la significación estadística. El colesterol LDL se redujo en los tres grupos en el período comprendido entre el tercer trimestre de gestación y los 2 meses postparto, pero esta

reducción sólo fue significativa en el grupo con metabolismo de la glucosa normal. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de colesterol LDL a los 2 meses del parto entre los 3 grupos, aunque los niveles tendieron a ser mayores en el grupo con prediabetes. En el intervalo de tiempo entre los 2 y 12 meses postparto la reducción del colesterol LDL fue significativa en el grupo con metabolismo de la glucosa normal, no en el grupo con prediabetes; en el grupo con diabetes hubo un ligero aumento de los valores de colesterol LDL. A los 12 meses del parto la concentración de LDL colesterol mostró una tendencia a ser mayor en el grupo con prediabetes, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Por último, los cambios en las concentraciones de colesterol LDL entre el tercer trimestre y los 12 meses postparto, de forma global, sin especificar por grupos, no fueron estadísticamente significativos.

**Figura 5. Concentración de colesterol HDL en la gestación, a los 2 meses y 12 meses postparto.**



	Tercer trimestre	2m postparto	12m postparto	P"	P^
Normal	76 ± 19	64 ± 18	61 ± 13	0,004	< 0,001
Prediabetes	69 ± 17	55 ± 15	49 ± 11	< 0,001	< 0,001
Diabetes	63 ± 11	52 ± 8	53 ± 13	0,317	1

\*p= 0,032 para comparación de colesterol HDL a los 2 meses entre los 3 grupos.

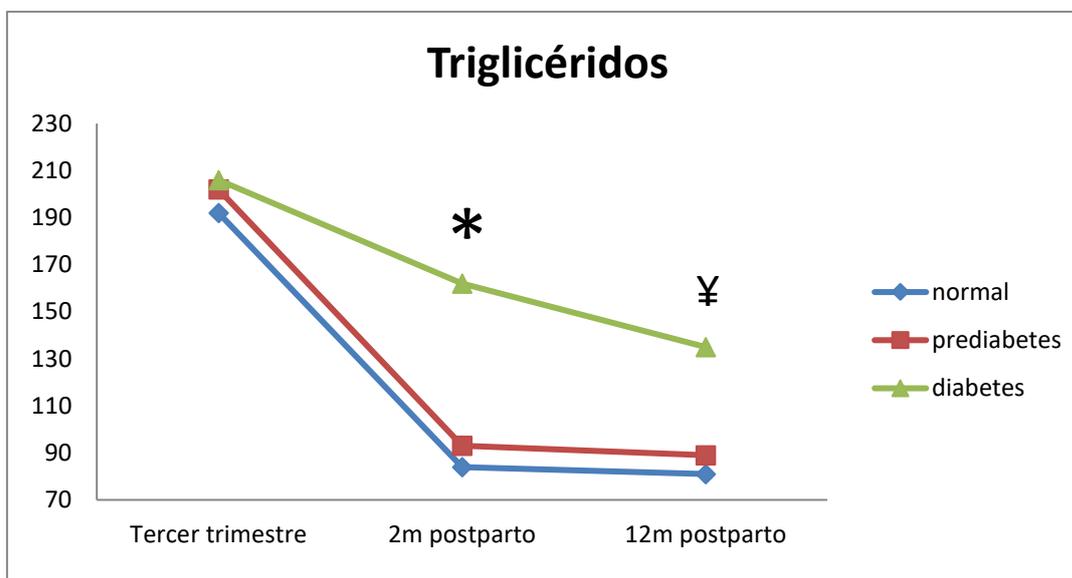
¥ p= 0,012 para comparación de colesterol HDL a los 12 meses entre los 3 grupos.

"Valor de p en cambio de concentración de HDL entre la gestación y los 2 meses postparto en cada grupo.

^Valor de p en cambio de concentración de HDL entre los 2 meses y los 12 meses postparto.

No hubo diferencias en la evolución del colesterol HDL entre los grupos durante el seguimiento en el primer año postparto ( $p=0,6$ ) (Figura 5). Inicialmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de colesterol HDL entre los tres grupos en el tercer trimestre de la gestación, aunque los valores tendieron a ser mayores en el grupo con metabolismo de la glucosa normal. Entre el embarazo y los dos meses postparto hubo una reducción de colesterol HDL en los tres grupos, pero este cambio fue significativo en el grupo con metabolismo glucídico normal y en el grupo con prediabetes, no el grupo con diabetes. Además, a los 2 meses del parto las concentraciones de colesterol HDL presentaron diferencias significativas entre grupos: las mujeres con prediabetes y DM2 presentaron niveles más bajos de colesterol HDL que aquellas con metabolismo hidrocarbonado normal. En el intervalo de tiempo entre los 2 y 12 meses postparto se mantuvo una reducción significativa de los niveles de colesterol HDL en los grupos con metabolismo de la glucosa normal y prediabetes, pero no en diabetes. A los 12 meses del parto también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de colesterol HDL: el grupo con metabolismo de la glucosa normal tuvo los valores más elevados y el grupo con prediabetes los valores más bajos. Finalmente, sin especificar por grupos los cambios en las concentraciones de colesterol HDL entre el tercer trimestre de gestación y los 12 meses postparto no fueron significativos.

**Figura 6. Concentración de triglicéridos en la gestación, a los 2 meses y 12 meses postparto.**



	Tercer trimestre	2m postparto	12m postparto	P <sup>''</sup>	P <sup>^</sup>
Normal	192 (149-235)	84 (62-131)	81 (60-106)	< 0,001	1
Prediabetes	202 (149-250)	93 (70-149)	89 (65-126)	< 0,001	1
Diabetes	206 (178-265)	162 (82-211)	135 (71-167)	0,16	0,656

\*p= 0,005 para comparación de triglicéridos a los 2 meses entre los 3 grupos.

≠p= 0,043 para comparación de triglicéridos a los 12 meses entre los 3 grupos.

"Valor de p en cambio de concentración de triglicéridos entre la gestación y los 2 meses postparto en cada grupo.

^Valor de p en cambio de concentración de triglicéridos entre los 2 meses y los 12 meses postparto.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de TG entre los tres grupos durante el tercer trimestre de la gestación.

Los cambios evolutivos de los TG no fueron significativos de forma global entre los tres grupos entre el tercer trimestre de gestación y el primer año postparto ( $P=0,133$ ) (Figura 6). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la trigliceridemia durante el tercer trimestre de embarazo. La reducción en los niveles de TG entre el tercer trimestre y los 2 meses postparto fue significativa en el grupo con metabolismo de la glucosa normal y en el grupo con prediabetes, no en el grupo con diabetes. A los 2 meses postparto los valores de TG fueron significativamente mayores en el grupo con diabetes, respecto a los otros dos grupos. También se mantuvo la significación estadística en la diferencia entre las concentraciones de TG a los 12 meses postparto: el grupo con diabetes siguió con concentraciones mayores comparado con el grupo con prediabetes y metabolismo de la glucosa normal. Entre los 2 y 12 meses postparto hubo una reducción de los valores de TG en el grupo de diabetes, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística y los valores se mantuvieron en el grupo con metabolismo de la glucosa normal y en el grupo con prediabetes. Por último, de forma global, no se hallaron cambios estadísticamente significativos en las concentraciones de TG, entre el tercer trimestre de gestación y los 12 meses postparto, sin especificar por grupos.

### **Predictores de alteraciones del perfil lipídico un año tras el parto**

El análisis de regresión logística (Tabla 11) reveló que las variables asociadas con las concentraciones de HDL un año después del parto fueron las concentraciones de colesterol HDL en el embarazo y la categoría del metabolismo de la glucosa a los dos meses del parto. El único factor independientemente asociado con los niveles de TG un año tras el parto fue la concentración de TG en el embarazo. No se identificaron factores asociados con las concentraciones de colesterol total y LDL un año postparto.

**Tabla 11. Factores predictores de alteraciones del perfil lipídico 12 meses postparto.**

Variable dependiente	Variab independientes	B (IC 95%)	p	R <sup>2</sup>
cHDL 1 año postparto	cHDL en embarazo	0,5 (-0,3 -0,6)	<0,001	0,616
	IMC pregestacional	-0,3 [(-0,7) – 0,1]	0,208	
	Prediabetes o diabetes 2 meses postparto	-7,8 [(-13,0)- (-0,3)]	<0,001	
TG 1 año postparto	TG en embarazo	0,2 (0,0-0,3)	0,018	0,076
	Prediabetes o diabetes 2 meses postparto	13,2 [(-6,8) -33,4]	0,209	

cHDL, colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; IMC, índice de masa corporal; TG, triglicéridos.



## **DISCUSIÓN**



## **Discusión**

El presente estudio describe la incidencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado en una cohorte multiétnica de mujeres con DG previa en Barcelona y reporta los factores predictores de TAG, tanto de DM2 como de GBA e IG, y de alteraciones lipídicas en el postparto. También, describe los cambios en el perfil lipídico durante el último trimestre de la gestación y el postparto en función de la presencia de alteraciones del metabolismo glucídico durante el primer año postparto.

Los hallazgos más destacados son la elevada incidencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado en el primer año postparto en las etnias no caucásicas comparado con las caucásicas (55% vs 30%). En este sentido, la etnia aparece como principal predictor de desarrollo de TAG en el postparto, con una OR de 3,2. Además, las mujeres que desarrollaron DM2 en el postparto tuvieron también un perfil lipídico más aterogénico, con concentraciones de colesterol HDL más bajas y TG más elevados que aquellas mujeres con tolerancia normal a la glucosa.

### **Riesgo de diabetes y tolerancia anormal a la glucosa**

Nuestros resultados muestran una incidencia de TAG del 41,8% en el primer año postparto, con un 36,6% de prediabetes: 22,2% de GBA, un 8,5% de IG y un 5,9% de ambas.

Estudios previos en el primer año postparto después de un episodio de DG describen una incidencia variable de TAG, con un rango que oscila entre un 13 y un 31% (53, 94, 95) dependiendo de los criterios diagnósticos, periodo de seguimiento y grupo étnico evaluado (17). Tan solo Metzger y cols describieron una incidencia claramente mayor, de casi el 60%, aunque hay que señalar que en este estudio no se

excluyeron a mujeres con diabetes pregestacional no diagnosticada antes de la gestación (96).

Aberg y cols (95) reportaron un 31% de TAG y un 22% de prediabetes al año del parto en un grupo de mujeres mayoritariamente caucásicas en Suecia. Cifras parecidas se han descrito en estudios con población española caucásica en valoraciones a los 4 meses postparto (53) y en estudios en población latinoamericana de Brasil a las 6 semanas postparto (97). Nuestros datos muestran una incidencia de TAG mayor (41,8%) a la descrita, aunque si se tiene en cuenta el origen étnico, la incidencia en el grupo de mujeres caucásicas fue similar a la descrita previamente y es francamente mayor únicamente en los grupos étnicos minoritarios (latinoamericanas, centro-sur y este de Asia) con incidencias superiores al 50% de TAG.

A más largo plazo hay varios estudios que describen la incidencia de TAG. Un grupo español presentó datos a 3 años en una muestra de 260 mujeres caucásicas, con antecedentes de DG donde hasta un 57% del grupo mostró alguna alteración del metabolismo hidrocarbonado (64) mientras que otros autores manifiestan a los 5 años con población exclusivamente caucásica una incidencia menor próxima al 20% (63). Vambergue y cols en población caucásica en Francia reportó que un 40% de las mujeres con DG previa desarrollan algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado a los 7 años de seguimiento (98). A más largo plazo, en población española y caucásica se describe una incidencia de TAG de más del 40% a los 11 años del episodio de DG (54). Parte de la variabilidad descrita en la incidencia de TAG es debida a la falta de uniformidad en los criterios empleados para el diagnóstico de alteración del metabolismo hidrocarbonado. Así, algunos autores han empleado los criterios de la OMS para el diagnóstico de GBA (110 mg/dl) mientras que otros utilizaron los criterios

de la ADA (100 mg/dl). Aun así, parte de esta variabilidad no es explicada por el uso de criterios diagnósticos diferentes y, teniendo en cuenta que los estudios descritos están realizados en poblaciones mayoritariamente caucásicas y del sur de Europa (España, Francia e Italia), tampoco el origen étnico justificaría esta diferencia. Otros factores, por tanto, que podrían ser socio-económicos o culturales, tendrían que ser evaluados para justificar la diferente incidencia descrita.

Por otro lado, la incidencia de DM2 en el primer año posparto en mujeres con DG detectada en nuestro trabajo coincide con la descrita previamente, que oscila entre un 2% y un 10% (43, 53, 95, 99, 100). Estos datos son consistentes con nuestros resultados que muestran una incidencia global de DM2 del 5% durante el primer año posparto. Pallardo y cols describieron en un grupo de mujeres caucásicas en España a los cuatro meses del parto una incidencia de DM2 del 5,4% (53). En población caucásica, en Canadá se ha descrito una incidencia del 3,7% a los 9 meses posparto (100). También en población caucásica en el norte de Europa han comunicado una incidencia de DM2 del 9% al año del parto (95). Estudios con población de origen hispano, también realizados en el primer año posparto, encontraron una incidencia del 2-10% de DM2 (43, 97, 99).

Sin embargo, los estudios a mayor largo plazo describen incidencias variables de DM2. La revisión de Kim y cols que recoge los estudios realizados entre los 6 meses y 28 años tras el parto en población de distinto origen y utilizando mayoritariamente los criterios de la NDDG y la OMS para el diagnóstico de disglucosis postparto, muestra que la progresión a DM2 aumenta de forma progresiva de forma más rápida durante los primeros 5 años tras el parto y, posteriormente, aumenta más lentamente. Recoge incidencias entre un 3 y un 26% en poblaciones caucásicas en estudios

mayoritariamente realizados el primer año postparto e incidencias de DM2 de hasta el 62% a 5 años postparto en población hindú y del 70% en población aborigen en Canadá con una media de seguimiento de 3 años. También destacan incidencias de DM2 entre un 37 y un 45% en población hispana a los 5 años postparto (17).

Otros estudios con un diseño similar y mismos criterios diagnósticos para la DM2 postparto en población caucásica se han realizado para valorar la incidencia de DM2 a más largo plazo, con valores a los 5 años del parto del 14% (63), a los 7 años del 18% (98), a los 8 años de un 25% (101), a los 9 años de un 19% (100) y a los 11 años de un 13.8% (54). En la misma línea que lo comentado previamente para la incidencia de TAG, ni la etnia, ni la situación geográfica ni los criterios diagnósticos empleados explicarían estas diferencias de incidencia de DM2.

Hay que destacar que las mayores incidencias de diabetes están descritas en poblaciones indígenas de los Estados Unidos y Canadá alcanzando incidencias de DM2 entre un 50 y un 60% entre 4 y 10 años postparto (102-104). También se han obtenido incidencias especialmente elevadas de DM2 en población del centro-sur de Asia con una incidencia del 37% a los 5 años, comparado con un 2% en mujeres sin antecedentes de alteración del metabolismo hidrocarbonado en la gestación (105). Nuestros datos están en la misma línea, en cuanto a presentar una incidencia mayor de DM2 en mujeres de centro-sur de Asia (10,3%). Por el contrario, y dejando de manifiesto las diferencias de incidencia de alteración glucídica en el postparto tras un episodio de DG en una misma etnia, Lee y cols muestran con un seguimiento medio de 2 años en población del este de Asia, en Seúl, una incidencia de DM2 mucho menor: 11,5% (106). En nuestro estudio, entre las mujeres del este de Asia no hubo ningún caso de DM2, pero probablemente se debió en parte a que este grupo era poco numeroso.

## **Predictores de tolerancia a la glucosa alterada en el postparto**

Es ampliamente conocido que algunas etnias son más susceptibles a presentar diabetes que otras (107). El presente estudio refuerza la evidencia científica que relaciona el origen étnico con la incidencia de DM2 tras presentar DG: las mujeres latinoamericanas, del centro-sur y del este de Asia tienen más del 50% de probabilidad de desarrollar TAG, mientras que las caucásicas sólo un 30% al año del parto.

En un estudio realizado en el Reino Unido tres meses después del parto, el 35% de las mujeres indo-asiáticas presentaron TAG comparado con sólo un 7% de las caucásicas (44). Lee y cols (62), a los 15 años del parto en un grupo de mujeres australianas, encontró que las de origen asiático tenían el doble de riesgo de desarrollar DM2 comparado con mujeres caucásicas. En la misma línea, un estudio reciente con una gran cohorte de 13.000 mujeres con DG y 65.000 controles realizado en California 4,5 años después del parto, puso de relieve una incidencia significativamente mayor de DM2 en mujeres afroamericanas que habían presentado DG comparado con mujeres caucásicas (41). Finalmente, en un estudio realizado en los Estados Unidos que incluía 671 mujeres de origen únicamente hispano con antecedentes de DG la incidencia de DM2 a los cinco años del parto fue de casi el 50% (43).

Otro factor predictor de desarrollo de DM2 o prediabetes identificado en nuestro estudio fue la recurrencia de DG. Este mismo resultado fue reportado por Pallardo y cols (53), que describieron esta asociación en un grupo de mujeres caucásicas a los cuatro meses del parto. Asimismo, estudios a más largo plazo en etnias diversas (104, 108, 109) han detallado la recurrencia de DG como factor de riesgo independiente para el desarrollo de TAG en el postparto.

También los valores de glicemia en la TTOG en el embarazo han sido descritos como predictores del desarrollo de diabetes y prediabetes en el postparto en mujeres con DG (17, 53, 62). Aunque en el presente estudio no disponemos de los datos de la TTOG en el embarazo, sí que reportamos que las mujeres con TAG tuvieron una mayor HbA1c en el tercer trimestre de embarazo, si bien este parámetro no alcanzó significación estadística en el análisis multivariado. Por otro lado, Eades y cols (101), en 164 mujeres caucásicas en el Reino Unido probaron que la HbA1c gestacional fue un factor predictor independiente de DM2 ocho años tras el parto en mujeres con DG previa.

Hay resultados contradictorios acerca de si la insulino terapia durante la gestación en mujeres con DG se relaciona con el desarrollo de DM2 en el postparto. En este sentido, la decisión de iniciar el tratamiento con insulina depende, al menos en parte, de las preferencias de las pacientes y del éxito de las intervenciones sobre el estilo de vida. En algunos estudios el uso de insulina en la gestación fue un predictor de TAG (40, 44, 62, 101), pero no en otros (54, 98, 110). En nuestro estudio la asociación no llegó a alcanzar significación estadística.

Aunque en el presente estudio no obtuvimos ninguna asociación entre los antecedentes familiares de diabetes mellitus y la alteración del metabolismo glucídico en el postparto tras un episodio de DG, este factor ha sido descrito con frecuencia como predictor de TAG. Lee y cols así lo describen en su estudio realizado en Corea con 620 mujeres con DG a dos años de seguimiento tras el parto (106). Resultados que coinciden con otros estudios realizados en población hindú y caucásica a los 5-7 años postparto (98, 105). Por el contrario, en otros estudios los antecedentes familiares de diabetes no fueron un factor predictor de disglucemia posparto en el análisis univariado (43, 109) o multivariado (43, 111).

De acuerdo con estudios previos en mujeres caucásicas, nuestros resultados muestran que el IMC previo al embarazo, como marcador de insulinresistencia, fue un predictor de TAG (53, 54, 63). Vambergue y cols (98) demostraron a los 7 años del parto en población francesa que un IMC antes del embarazo  $> 27 \text{ kg/m}^2$  fue un predictor independiente de TAG. Se han descrito resultados similares en otros estudios en mujeres caucásicas a 4 meses y 11 años después del parto (53, 54). Además, Dalfrá y cols (63) en mujeres caucásicas, hallaron a los cinco años del parto que la existencia de obesidad antes del embarazo fue más común en mujeres que presentan diabetes en el postparto que en aquellas con IG o sin alteración del metabolismo hidrocarbonado. Sin embargo, otros autores no encontraron ninguna asociación entre el IMC pregestacional y el metabolismo hidrocarbonado en el postparto (95).

También el IMC en el postparto ha sido una variable frecuentemente relacionada con el riesgo de desarrollar intolerancia a los hidratos de carbono. Algunos autores han encontrado una asociación positiva (108,109) mientras que otros no (43, 111, 112). Además, algunos estudios señalan además la asociación entre el peso en el postparto y el riesgo de desarrollar síndrome metabólico. Verma y cols (113) demostraron en población caucásica que las mujeres con antecedentes de DG tienen mayor riesgo de síndrome metabólico y que la obesidad central en el postparto con un cociente cintura/cadera  $\geq 0,85$  fue mayor en este grupo de mujeres. Lauenborg y cols (45) coincidieron en esos resultados describiendo que las mujeres con un IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$  en el postparto tenían un riesgo siete veces mayor de presentar síndrome metabólico.

El síndrome metabólico también ha sido evaluado en mujeres con antecedentes de DG. Un estudio canadiense, realizado 3 meses postparto, con población caucásica, asiática y un tercer grupo que engloba al resto de etnias, mostró una prevalencia

creciente de síndrome metabólico en relación con una peor tolerancia a los hidratos de carbono en el embarazo: 10%, 17% y 20%, en mujeres con tolerancia normal, intolerantes y con diagnóstico de DG, respectivamente. Siendo en estas mujeres la etnia no caucásica un importante predictor de síndrome metabólico en el postparto (114). Este resultado está en consonancia con los datos de un estudio llevado a cabo en población iraní a los 2 años postparto (115). Kousta y cols (116) presentaron datos en diferentes etnias donde se puede observar que las mujeres con DG presentaron una incidencia global de síndrome metabólico del 37% a los 20 meses del parto, siendo esta mayor en las de origen no europeo: 49% en indo-asiáticas y 43% en afrocaribeñas. También categorizando entre etnias caucásica, afroamericana e hispana, Carr y cols (56) objetivaron un mayor riesgo de síndrome metabólico en mujeres con antecedentes de DG en la gestación, con una OR de 3,28 ajustada por edad, presencia de menopausia y etnia; específicamente en las caucásicas fue de 3,35, en las americanas de origen africano de 3,63 y en las hispanas de 2,82. Finalmente, Akinki y cols (117) destacaron en mujeres con DG previa que la obesidad antes del embarazo, el aumento ponderal durante la gestación y la glucosa basal del TTOG en el embarazo son factores predictivos de síndrome metabólico a 40 meses postparto, con una prevalencia que oscila entre el 15 y el 26% según los criterios utilizados, aunque sin ajustar por factores confusores.

De forma similar, un estudio reciente en población hindú, Karoli y cols (118) hallaron, entre el primer y el quinto año postparto, una prevalencia de síndrome metabólico que alcanzó el 64% en mujeres con antecedentes de DG respecto a un 10% en los controles, con un perímetro abdominal mayor de 80 cm en el 82% de las mujeres con DG frente al 44% de los controles.

Aunque en el presente estudio no obtuvimos datos sobre la presión arterial en el seguimiento postparto, la hipertensión arterial también ha sido descrita como un factor ligado al desarrollo de alteración del metabolismo de la glucosa en el postparto. En el estudio de Carr y cols (56) realizado en los Estados Unidos con un seguimiento de hasta 30 años después del parto, el grupo de mujeres con antecedentes de DG desarrolló una mayor prevalencia de hipertensión arterial (47 vs 37%), recibían mayor número de fármacos antihipertensivos (45 vs 35%) y se diagnosticaron a edad más temprana (40 vs 48 años), comparado con el grupo sin DG previa. Así, el riesgo de desarrollar hipertensión arterial hasta 30 años tras el parto fue de casi del doble en mujeres con antecedentes de DG, incluso tras ajustar por edad, presencia de menopausia y etnia, (diferenciando entre caucásicas, afroamericanas, hispanas y otras).

Bentley y cols llevaron a cabo el primer estudio del impacto de la etnia en el desarrollo de hipertensión arterial en mujeres con antecedentes de DG, diferenciando entre mujeres blancas, afroamericanas, asiáticas e hispanas, sin realizar subgrupos dentro de cada uno. Observaron que las mujeres con DG tuvieron 2,45 veces más probabilidad de desarrollar hipertensión comparado con aquellas sin DG; tras ajustar por la edad, etnia, paridad, IMC, presión arterial sistólica en el embarazo, aumento de peso en el embarazo y preeclampsia, la relación entre DG e hipertensión se atenuó, pero se mantuvo significativa. Al considerar la etnia, se constata que las afroamericanas e hispanas tienen mayor riesgo, mientras que las asiáticas tienen menor riesgo de desarrollar hipertensión comparado con las mujeres caucásicas. Comparando entre grupos con antecedentes de DG vs controles, las caucásicas e hispanas tienen un riesgo significativamente mayor en el grupo con DG; además no observaron diferencias entre mujeres afroamericanas y asiáticas (57). En la misma línea, diferenciando entre

caucásicas y no caucásicas, pero sin obtener diferencias por etnias, en el estudio realizado en Estados Unidos por Tobias y cols, con 25.300 mujeres (9,6% con DG) a 16 años de seguimiento, se objetivó en el modelo multivariado que la exposición a DG se asoció con un 26% de aumento de riesgo de hipertensión (OR 1,26), sin observarse modificación tras ajustar por antecedentes familiares de hipertensión e IMC (55).

### **Lípidos durante el embarazo**

Durante el embarazo se producen cambios complejos en el metabolismo lipoproteico. Al inicio del embarazo en las mujeres con metabolismo de la glucosa normal se produce una fase anabólica caracterizada por un aumento de la producción hepática de TG, en contraste, el último trimestre de embarazo es conocido como una etapa catabólica, donde se aumenta la liberación de los ácidos grasos.

En la literatura está descrito un aumento progresivo de TG durante la gestación que conllevan una disminución en la sensibilidad a la insulina al interferir con los mecanismos de transducción de señales del receptor de la insulina. Por otro lado, el colesterol total y el colesterol LDL también aumentan de forma moderada en el embarazo de manera fisiológica, pero sin cambios significativos en los niveles de HDL (119). Otros autores por el contrario han descrito aumentos significativos de colesterol HDL en la semana 12 de embarazo, con niveles elevados mantenidos hasta el parto. También difieren con lo anterior ya que describen una reducción en el inicio del embarazo del colesterol total y LDL y TG con posterior aumento en el segundo y tercer trimestre de la gestación (120).

Por otro lado, las alteraciones lipídicas en los pacientes con DM2 están bien caracterizadas e incluyen concentraciones elevadas de TG, descenso del colesterol HDL

y aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas (121). La DG también induce un estado de dislipemia acorde con la insulinresistencia.

Hay una amplia heterogeneidad en la descripción del perfil lipídico durante el embarazo en mujeres con DG. Así, algunos describen niveles elevados de TG y bajos de colesterol HDL en mujeres embarazadas con DG comparado con controles (122, 123). Sin embargo, otros no hallaron diferencias en el perfil lipídico entre mujeres embarazadas sin o con DG (124, 125) pero observaron un aumento del porcentaje de partículas LDL pequeñas y densas en estas últimas (126). También se ha descrito que durante el embarazo las mujeres con DG tienen mayores niveles de TG, pero menores niveles de colesterol LDL comparado con mujeres sin alteración del metabolismo hidrocarbonado en la gestación, pero sin diferencias en los niveles colesterol total, colesterol HDL y apolipoproteínas. (122). Un reciente metaanálisis mostró que la trigliceridemia era significativamente mayor en las mujeres con alteración del metabolismo hidrocarbonado durante la gestación comparado con aquellas con normoglicemia, y que esta alteración se mantenía a lo largo de todo el embarazo. También hallaron que el colesterol HDL fue menor en el segundo y tercer trimestre en mujeres con metabolismo alterado de la glucosa durante el embarazo y que no hubo diferencias significativas entre grupos en las concentraciones de colesterol LDL. Estos resultados sugieren que la hipertrigliceridemia podría estar relacionada con la situación de insulinresistencia (86).

Rizzo y cols (126) en un estudio realizado en Suiza a las 28 semanas de gestación en 27 mujeres con DG y 23 controles, mostró que el grupo con DG tenía aumentado el porcentaje de partículas LDL pequeñas y densas, aunque no hubo diferencias en las concentraciones de colesterol LDL comparado con las mujeres con tolerancia normal a la glucosa en el embarazo. Estas alteraciones lipídicas son comunes

en los pacientes con DM2 (121) e incluyen aumento de TG, descenso de colesterol HDL y aumento del número de partículas LDL pequeñas y densas, componentes de la tríada aterogénica. No está claro si las alteraciones lipídicas ocurren exclusivamente tras el inicio de DG, de forma tardía en el embarazo o si el aumento de TG, la reducción de colesterol HDL y las alteraciones de las partículas de LDL existen antes de la insulinresistencia gestacional.

En nuestra población, sin diferenciar entre grupos, los niveles de colesterol total durante el embarazo fueron similares a los descritos en la literatura (122, 124, 126). Respecto a la concentración media de colesterol HDL en el embarazo en mujeres con DG, nuestro grupo obtuvo valores ligeramente superiores a lo descrito previamente (122, 124, 126). En cuanto a los valores de colesterol LDL durante la gestación, en la literatura algunos autores han descritos valores mayores (124) mientras que otros tuvieron valores inferiores (122, 126). Por último, comparando las concentraciones de TG en el embarazo de nuestro grupo con lo publicado anteriormente, también hay autores que han descrito valores menores (124, 126) y mayores (122).

Aunque en el presente estudio no dispusimos de un grupo control para comparar nuestros resultados, sí que analizamos las diferencias en el perfil lipídico en el tercer trimestre de embarazo en función de la categoría de la glucosa en el primer año postparto. Así, observamos que el grupo con metabolismo de la glucosa normal en el postparto tuvo una tendencia a presentar mayores concentraciones de colesterol total y colesterol LDL, mientras que el grupo con DM2 en el postparto tuvo una tendencia a presentar menor concentración de colesterol HDL y mayor de TG en el embarazo. Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

## **Lípidos en el postparto**

La mayoría de los estudios que valoran las fracciones lipídicas en el postparto de mujeres con DG muestran que éstas presentan concentraciones más altas de colesterol total, colesterol LDL y TG, que aquellas mujeres con el metabolismo de la glucosa normal durante el embarazo (122, 124, 125, 127- 129). Un estudio multicéntrico con 1.000 mujeres a los 30 años del parto encontró que el grupo de mujeres que había presentado DG tenían un perfil lipídico más aterogénico, presentaban una mayor prevalencia de dislipemia (34 vs 26%), mayor uso de fármacos hipolipemiantes (18 vs 14%) y específicamente de estatinas (15 vs 10%) y que fueron diagnosticadas en edad más temprana (48 vs 52 años), con una OR de 1,76 que se mantiene significativa tras ajustar por edad, presencia de menopausia y etnia, comparado con el grupo de mujeres que no presentaron alteración del metabolismo hidrocarbonado durante la gestación (56). En la misma línea, Meyers y cols (127) en un estudio realizado en los Estados Unidos con mujeres caucásicas, describieron que las mujeres con antecedentes de diabetes en la gestación tenían concentraciones significativamente mayores de colesterol total, TG y colesterol LDL, sin diferencias en el colesterol HDL comparado con mujeres sin alteración del metabolismo glucídico en la gestación, a los 6 años postparto.

Retnakarany cols (125) demostraron a los tres meses del parto en población canadiense, y distinguiendo entre caucásicas y asiáticas, que las mujeres con antecedentes de DG mostraban un perfil lipídico con aumento de colesterol LDL y apo B, presentando mayores concentraciones a peor tolerancia a la glucosa en la gestación.

Fijándonos en nuestra población total, sin diferenciar entre grupos según el metabolismo de la glucosa en el postparto, las concentraciones de colesterol total que

observamos en el primer año postparto fueron similares a las descritas previamente (122, 127, 129) aunque el grupo de Montelongo y cols mostraron valores mayores a las 4 semanas postparto (124). En cuanto a los valores de colesterol HDL en el postparto de mujeres con DG, nuestro análisis encontró valores similares a lo descrito en la literatura entre las 2 y 6 semanas postparto (124, 129). Otros autores a los 12 meses (122) y a los 6 años postparto (127) describieron valores de HDL inferiores. Por otro lado, las concentraciones de colesterol LDL de nuestro grupo de mujeres con DG fueron parecidas a algunos artículos publicados previamente entre las 6 semanas y los 6 años postparto (127, 129). Mientras que otros obtuvieron valores menores entre los 6 y 12 meses postparto (122) o mayores entre las 2 y 4 semanas postparto (124). Finalmente, nuestro valor medio de TG durante el primer año postparto fue inferior al descrito en la mayoría de los estudios (122, 127, 129).

En el presente estudio hemos analizado las alteraciones lipídicas en el postparto en función de la categoría de TAG al año del parto. Así, las concentraciones de TG fueron mayores durante el primer año postparto en el grupo con prediabetes y DM2 comparado con el grupo con metabolismo normal de la glucosa en el primer año postparto. Estos hallazgos son concordantes con la hipertrigliceridemia que se asocia con la insulínresistencia característica de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. También las mujeres que desarrollaron DM2 presentaron cifras más bajas de colesterol HDL. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas en los niveles de colesterol total y LDL entre los 3 grupos de estudio durante el primer año postparto.

Acorde con nuestros resultados, Kjos y cols (128) mostraron que las alteraciones del perfil lipídico tienden a ir de forma paralela al desarrollo de IG de forma precoz en el postparto. En este sentido, describieron las alteraciones del perfil lipídico en mujeres que habían presentado DG en el embarazo clasificándolas en tres grupos diferentes. Hallaron en 1.340 mujeres latinoamericanas en California con historia reciente de DG que un 9% desarrollaron DM2 y un 9% presentaron intolerancia a los hidratos de carbono a los tres meses del parto. Describieron que los niveles de TG en mujeres con DM2 y prediabetes fueron significativamente mayores que en el grupo de mujeres con tolerancia normal a la glucosa en el postparto, en el control realizado entre la semana 6 y 12 tras el parto (128).

Esto pone de manifiesto la importancia de realizar un control más exhaustivo y temprano, no sólo del metabolismo de la glucosa sino también del perfil lipídico, en las mujeres que durante el primer año desarrollen una alteración del metabolismo hidrocarbonado.

En nuestro estudio, los niveles bajos de colesterol HDL en la gestación y la categoría de metabolismo alterado de la glucosa (diabetes o prediabetes) a los dos meses del parto se asociaron a concentraciones más bajas de colesterol HDL un año tras el parto. Sin embargo, el único predictor independiente de niveles elevados de TG al año postparto que identificamos fueron los niveles de TG en el tercer trimestre de embarazo.

Sin embargo, se han descrito otros factores predictores de dislipemia tras la gestación. El peso y el perfil lipídico son variables íntimamente relacionadas. Así, un IMC mayor antes del embarazo se relaciona con peor tolerancia a los hidratos de carbono en la gestación y también con un perfil lipídico más aterogénico en el postparto (127). Por otro lado, en un estudio reciente, realizado a las 6 semanas del parto en un

grupo de mujeres caucásicas con antecedentes de DG, establecieron puntos de corte a partir de los cuales consideraron que el perfil lipídico estaba alterado (colesterol total  $>5,2$  mmol/l, colesterol HDL  $<1$  mmol/l, colesterol LDL  $>3,65$  mmol/l y TG  $> 2$  mmol/l) y detectaron que la incidencia de dislipemia en mujeres con  $IMC \geq 35$  kg/m<sup>2</sup> fue del 78% comparado con un 46% en las mujeres no obesas (129). Nuestros resultados mostraron que los grupos de mujeres con diabetes y prediabetes tenían mayor IMC y trigliceridemia a los dos meses del parto, comparado con aquellas que no tenían alteración del metabolismo de la glucosa. Sin embargo, a los 12 meses del parto las concentraciones de TG continuaron siendo significativamente mayores en el grupo de mujeres con DM2 independientemente del IMC.

En línea también con nuestros resultados, Kjos y cols (128) describieron en los primeros tres meses postparto, que las mujeres diagnosticadas de DM2 tuvieron menor concentración de colesterol HDL comparado con las mujeres que presentaron IG o normalidad del metabolismo hidrogenado. Estos resultados concuerdan parcialmente con los de nuestro estudio, ya que detectamos menores concentraciones de colesterol HDL en mujeres tanto con DM2 como con prediabetes, comparado con las que mantienen un metabolismo de la glucosa normal en el postparto. Tampoco encontraron estos autores diferencias entre grupos en las concentraciones de colesterol total y LDL.

En el estudio realizado por Koukkou y cols (122) comparando mujeres con y sin DG y valorando los cambios entre el tercer trimestre de la gestación y el primer año postparto, se observó una reducción significativa en el colesterol total, el colesterol HDL y los TG en ambos grupos. Sin embargo, el colesterol LDL no se redujo de forma significativa en el grupo con DG. Nuestros resultados en mujeres con DG también muestran una reducción significativa del colesterol total entre el tercer trimestre de

gestación y los 12 meses postparto. Sin embargo, las reducciones observadas en las concentraciones de colesterol LDL, colesterol HDL y TG entre el tercer trimestre de embarazo y los 12 meses postparto no alcanzaron la significación estadística.

Así, hemos descrito que la DG comporta no solo un riesgo de complicaciones obstétricas que se benefician de un seguimiento y abordaje específico durante el embarazo (23, 24), sino también un riesgo aumentado de presentar alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (16, 17) y lipídico (43, 127), así como de otros factores de riesgo cardiovascular en el seguimiento postparto (45, 57) y que la etnia desempeña un factor decisivo en el desarrollo de estas comorbilidades y de la enfermedad cardiovascular.

En este contexto, la *American Heart Association* recomienda prevenir la enfermedad cardiovascular en las mujeres con antecedentes de DG, en base al riesgo incrementado de DM2 (130). En los últimos años determinados parámetros vasculares como la disfunción endotelial y el grosor íntima-media carotídeo, así como el aumento de los niveles de mediadores de la inflamación han adquirido gran relevancia, siendo considerados en la actualidad marcadores vicarios de la aterosclerosis coronaria y de episodios cardiovasculares (131). Comparado con mujeres con normoglicemia durante el embarazo, las mujeres con antecedentes de DG presentan mayores niveles circulantes de marcadores inflamatorios, como citoquinas y factor de necrosis tumoral alfa en el tercer trimestre, además este último factor se ha correlacionado de forma inversa con la secreción de insulina (132). También, el metaanálisis de Li y cols (133) que engloba 14 estudios y 2.000 pacientes mostró que la DG se relacionaba con un mayor GIM carotídeo, asociación que ya estaba presente en el momento del embarazo y que estaba influenciada por el IMC.

Diferentes estudios han demostrado el incremento del riesgo cardiovascular de estas mujeres (56, 134, 135, 136). Uno de ellos a más de 10 años, ajustando por edad y etnia, concluyó que las mujeres con DG requerían más procedimientos diagnósticos cardiacos no invasivos (OR= 1,8; IC 95%: 1,4-2,2), y presentaban más episodios cardiovasculares (OR= 2,7; IC 95%: 2,4-3,1) e ingresos hospitalarios de causa cardiovascular (OR= 2,3; IC 95%: 2,0-2,5) (134) comparado con las mujeres que presentaron metabolismo glucídico normal en la gestación. Por su parte, Shah y cols (135) objetivaron un riesgo relativo de episodios cardiovasculares del 1,7 (IC 95%: 1,08-2,69) en mujeres con antecedentes de DG. Sin embargo, este riesgo se atenuó al ajustar para aquellas pacientes que habían desarrollado diabetes; es decir, el riesgo cardiovascular aumentado se atribuía a la presencia de DM2, no al antecedente de DG. Carr y cols (56) encontraron resultados similares en una población con DG y antecedentes familiares de diabetes, con una OR para enfermedad cardiovascular y enfermedad cardiaca coronaria de 1,85 y 1,58, respectivamente. Al estratificar por etnias, demostraron una asociación similar entre DG y enfermedad cardiovascular con una OR de 1,62 para las caucásicas, 1,27 para las afroamericanas y 2,91 para las hispanas. Es de subrayar que en este estudio el riesgo de enfermedad cardiovascular se mantuvo después de ajustar para la presencia de síndrome metabólico (OR= 1,74) o DM2 (OR= 1,56) (56).

Por todo lo descrito, queda claramente demostrado que las mujeres con antecedentes de DG presentan un elevado riesgo de presentar alteración del metabolismo de la glucosa en el postparto y esto es 3 veces más frecuentes en la raza no caucásica. Además, las mujeres que desarrollan alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el postparto presentan también un perfil lipídico más aterogénico que las

confiere de manera global un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en el futuro.



## **LIMITACIONES**



## **Limitaciones**

Nuestro estudio tiene limitaciones que requieren ser comentadas. En primer lugar, faltan datos sobre otros factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y el perímetro abdominal, así como información sobre si las mujeres realizaban lactancia materna, utilizaban anticonceptivos orales y realizaban actividad física en el postparto. Ello es consecuencia del diseño retrospectivo del estudio.

Por otra parte, sólo un 56,8% del grupo inicial de mujeres con DG participaron en el control metabólico postparto. Aunque la cifra es similar a la descrita en estudios previos (53, 137) es de destacar que las mujeres que acudieron a realizar el control clínico postparto tuvieron unas características basales diferentes a las que no acudieron, y por tanto los resultados obtenidos no pueden ser extrapolados a toda la población de mujeres con antecedentes de DG. En el presente estudio acudieron a la revisión postparto con más frecuencia las mujeres que precisaron tratamiento con insulina durante la gestación, probablemente porque están más sensibilizadas del riesgo de desarrollar DM2 en el postparto, y por tanto más concienciadas de la importancia del control metabólico de la enfermedad.

Otra limitación a destacar es que no dispusimos de un grupo control de mujeres sin DG para poder comparar los resultados, hecho que dificulta la interpretación de los datos y la comparación con la literatura, ya que la gran mayoría de artículos comparan grupos con DG y grupos con metabolismo de la glucosa normal en el postparto, tanto en resultados de metabolismo hidrocarbonado como en perfil lipídico. Por otra parte, el tamaño muestral nos impidió poder valorar alteraciones en el perfil lipídico en el postparto en cada grupo étnico.

Finalmente, los parámetros del metabolismo de la glucosa y el perfil lipídico sólo fueron medidos durante el primer año postparto, por lo que no podemos augurar que ocurrirá a largo plazo en estas mujeres.

## **CONCLUSIONES**



## **Conclusiones**

- 1.** En una cohorte multiétnica de mujeres con antecedentes de DG en Barcelona detectamos una elevada incidencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa durante el primer año postparto: un 36,6% de prediabetes y un 5,2% de DM2.
- 2.** Las etnias no Caucásicas (Latinoamericanas, Centro-sur y este de Asia y magrebíes) presentaron un riesgo 3 veces superior de desarrollar alteraciones del metabolismo de la glucosa en el postparto.
- 3.** Los factores predictores de alteración de la glucosa en el postparto fueron la raza no caucásica, el antecedente de DG en embarazos previos y el IMC antes del embarazo.
- 4.** Las mujeres que desarrollan prediabetes y DM2 en el postparto presentan además un perfil lipídico más aterogénico, caracterizado por unos niveles más elevados de TG y valores más bajos de colesterol HDL.
- 5.** Los factores asociados con la concentración de colesterol HDL un año postparto fueron el HDL en la gestación y la categoría del metabolismo de la glucosa a los dos meses del parto. El único factor predictor de los niveles de TG tras un año del parto fue la concentración de TG en el tercer trimestre de embarazo.
- 6.** Las mujeres con antecedentes de DG tienen un riesgo cardiovascular aumentado, no sólo por presentar la alteración del metabolismo hidrocarbonado, sino también por presentar de forma precoz un perfil lipídico aterogénico, independientemente del peso. Por tanto, este grupo de mujeres jóvenes precisan un control clínico estricto e intervenciones precoces con el objetivo de evitar o retrasar la aparición de enfermedad cardiovascular.



**ESTUDIOS FUTUROS**



## **Estudios futuros**

Aunque en la literatura existen muchos trabajos que han analizado el riesgo de alteración del metabolismo hidrocarbonado en el postparto tras un episodio de DG y los factores predisponentes, nuestro estudio es el primero que aporta datos en una población de origen multiétnico en España.

Así pues, un punto destacable de nuestro proyecto de investigación y que proporciona un amplio campo para futuras investigaciones es la influencia del origen étnico en el riesgo de presentar diabetes tras un episodio de DG. En la sociedad actual el impacto del origen étnico en la salud es un tema de creciente interés. Concretamente en diabetes el fenómeno inmigratorio y la adaptación de estas minorías étnicas a la población de destino ocasiona espectaculares incrementos de la prevalencia de la DM de hasta 8 veces (138). Por otro lado, presentan diferencias fisiopatológicas y una mayor susceptibilidad para determinadas complicaciones (139).

Estudios en otros países muestran que las mujeres procedentes de grupos étnicos minoritarios tienen un riesgo aumentado de desarrollar DM 2 y de presentar otros factores de riesgo cardiovascular a medio y largo plazo (Tablas 3 y 4) tras un episodio de DG. En los últimos años, el número de mujeres inmigrantes en España, la mayoría de ellas en edad reproductiva a su llegada, ha aumentado de forma progresiva. La población evaluada en nuestro estudio tiene un origen multiétnico y los resultados señalan que el origen étnico tiene un importante impacto en los resultados obtenidos en cuanto a la disglucosis postparto.

Queda pendiente realizar estudios en nuestro país a mayor largo plazo que incluyan población de diverso origen étnico que nos permitan conocer la repercusión a largo plazo del antecedente de DG en cuanto no sólo al metabolismo hidrocarbonado

sino también sobre dislipemia, hipertensión arterial, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular establecida. El aumento creciente de la inmigración en nuestro país, así como las peculiaridades de la DM en este grupo poblacional, nos obliga a prestar una atención individualizada y establecer una estrategia diferente en cuanto al abordaje de la enfermedad.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**



## Referencias bibliográficas

1. Catalano PM, Tyzbir DE, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:1667-72.
2. Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L, Lencionci C, Del Prato S. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003;19:259-70.
3. Mauricio D, De Leiva A. Autoimmune gestational diabetes mellitus: a distinct clinical entity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001;17: 422-8.
4. Ellard S, Beards F, Allem, Li, Sheperd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT. A high prevalence of glukokinasa mutations in gestational diabetes subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia.* 2000; 43:250-3.
5. Pallardo Sánchez LF, Herranz de la Morena L. Diabetes gestacional. *FMC.* 2001;8: 587-96.
6. Duncan M. On puerperal diabetes. *Trans ObstetSoc London.* 1882;24:256-85.
7. Bennewitz HG. 1824. Symptomatic diabetes mellitus. De diabete mellito, gravitates symptomate (tesis). Universidad de Berlín.
8. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes.* 1979; 28:1039-57.
9. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the

- diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010; 33:676-82.
11. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. WHO/NMH/MND/13. 2 eng, 2013. Geneva: WHO 2013: 1-63.
  12. Lawrence J, Contreras R, Chen W, Sacks D. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*. 2008; 31: 899-904.
  13. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182(2):346-50.
  14. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-Del-Castillo JD, Garcíá-Martín M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R. Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(6):831-37.
  15. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005; 48(6):1135-41.
  16. Bellamy L, Casa JP, Hingorani D, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestacional diabetes: a systematic review and meta- analysis. *Lancet*. 2009; 373(9677):1773-9.
  17. Kim C, Newton K, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-8.

18. Jensen DM, Mølsted-Pedersen L, BeckNielsen H, Westergaard JG, Ovesen P, Damm P. Screening for gestational diabetes mellitus by a model based on risk indicators: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1383-8.
19. Jovanovic L, Pettitt D. Gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 2001;286:2516-8.
20. Savitz DA, Janevic TM, Engel SM, Kaufman JS, Herrinh AH. Ethnicity and gestational diabetes in New York City, 1995-2003. *BJOG.* 2008; 115(8):969-7.
21. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol.* 2015; 3(2):45-9.
22. Corcoy R, Lumbreras B, Bartha J, Ricart W, Grupo Español de Diabetes y Embarazo. Nuevos criterios diagnósticos de diabetes mellitus gestacional a partir del estudio HAPO. ¿Son válidos en nuestro medio? *EndocrinolNutr.* 2010; 57: 277- 80.
23. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, Mc Phee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N England J Med.* 2005; 352: 2477- 86.
24. Greene MF, Solomon CG. Gestational diabetes mellitus. Time to treat. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2544-6.
25. Yudell M, Roberts D, De Salle R, Tishkoff S. Taking race out of human genetics. *Science.* 2016; 351: 564-5.
26. Schneiderman N, Llabre M, Cowie CC, Barnhart J, Carnethon M, Gallo LC, Giachello AL, Heiss G, Kaplan RC, LaVange LM, Teng Y, Villa-Caballero L, Avil ML. Prevalence of diabetes among Hispanics/Latinos from diverse backgrounds: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *Diabetes Care.* 2014; 37: 2233-9.

27. Chu SY, Abe K, Hall LR, Kim SY, Njoroge T, Qin C. Gestational diabetes mellitus: all Asians are not alike. *Prev Med.* 2009; 4 (2-3): 265 -8.
28. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1749- 56.
29. Meadows TA, Bhatt DL, Hirsch AT, Creager MA, Califf RM, Ohman EM, Cannon CP, Eagle KA, Alberts MJ, Goto S, Smith SC Jr, Wilson PW, Watson KE, Steg PG, REACH Registry Investigators. Ethnic differences in the prevalence and treatment of cardiovascular risk factors in US outpatients with peripheral arterial disease: insights from the reduction of athero thrombosis for continued health (REACH) registry. *Am Heart J.* 2009; 158(6):1038.
30. McClelland RL, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal RA. Distribution of coronary artery calcium by race, gender, and age: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation.* 2006; 113(1): 30-7.
31. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet.* 2004; 364:937-52.
32. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation.* 2004;110(6):738- 43.
33. Golden SH, Brown A, Cauley JA, Chin MH, Gary-Webb TL, Kim C, Sosa JA, Sumner AE, Anton B. Health disparities in endocrine disorders: biological, clinical, and non clinical factors- an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (9): E1579-639.

34. Cosson E, Cussac-Pillegand C, Benbara A, Pharisien I, Jaber Y, Banu I, Nguyen MT, Valensi P, Carbillon L. The diagnostic and prognostic performance of a selective screening strategy for gestational diabetes mellitus according to ethnicity in Europe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99 (3): 996- 1005.
35. Hernandez-Rivas E, Flores-Le Roux JA, Benaiges D, Sagarra E, Chillaron JJ, Paya A, Puig-de Dou J, Goday A, Lopez-Vilchez MA, Pedro-Botet J. Gestational diabetes in a multiethnic population of Spain: clinical characteristics and perinatal outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013; 100 (2): 215- 21.
36. Flores-Le Roux JA, Sagarra E, Benaiges D, Hernandez-Rivas E, Chillaron JJ, Puig de Dou J, Mur A, Lopez-Vilchez MA, Pedro-Botet J. A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97 (2): 217- 22.
37. Benaiges D, Chillaron JJ, Pedro-Botet J, Mas A, Puig de Dou J, Sagarra E, Carrera MJ, Goday A, Flores-Le Roux JA. Role of A1c in the postpartum screening of women with gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29 (7): 687-90.
38. Franch-Nadala J, Martínez-Sierra MC, Espelc A, Sagarra- Busquets E, Patitucci-Gómez F, Goday A. El diabético inmigrante: factores de riesgo cardiovascular y su control. Aportaciones del estudio IDIME. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66 (1): 39- 46.
39. The National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: Age specific prevalence of diagnosed diabetes, by race/ethnicity and sex, United State. 2013-2015. *National Diabetes Statistics Report, 2017.*

40. Girgis C, Gunton J, Cheung N. The influence of ethnicity on the development of type two diabetes mellitus in women with gestational diabetes: a prospective study and review of the literature. *ISRN Endocrinol.* 2012; 2012: 341638.
41. Xiang H, Li B, Black M, D Sacks, Buchanan T, Jacobson S, Lawrence J. Racial and ethnic disparities in diabetes risk after gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2011; 54: 3016-21.
42. Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D. Diabetes in pregnancy in Zuni Indian Women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1993; 16(9):1231-5.
43. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. *Diabetes Care.* 1995;44: 586-91.
44. Sinha B, Brydon R, Taylort S, Hollins A, Munro A, Jenkins D, Dunne F. Maternal ante-natal parameters as predictors of persistent postnatal glucose intolerance: a comparative study between Afro-caribbeans, Asians and Caucasians. *Diabet Med.* 2003; 20: 382-6.
45. Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer C, Jørgensen T, Borch-Johnsen K, Hornnes P, Pedersen O, Damm P. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher thanin the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4004- 10.
46. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler ThrombVasc Biol.* 2008; 28:629-36.
47. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical

- appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289-304.
48. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 403-14.
  49. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res*. 2003; 11 (11): 1278-89.
  50. International Diabetes Federation. *Epidemiology and prevention. Definition of metabolic syndrome*. 2006.
  51. Standards of Medical Care in Diabetes 2015: summary of revisions. *Diabetes Care*. 2015; 38:S4.
  52. Carson M, Frank M, Keely E. Original research: postpartum testing rates among women with a history of gestational diabetes. Systematic review. *Primary Care Diabetes*. 2013; 7: 177- 86.
  53. Pallardo F, Herranz L, García-Ingelmo, T, Grande C, Martín-Vaquero P, Jañez M, González A. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1999; 22:1053-8.
  54. Albareda M, Cabellero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leiva A, Corcoy R. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4):1199-205.
  55. Tobias DK, Hu FB, Forman JP, Chavarro J, Zhang C. Increased risk of hypertension after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34: 1582-4.

56. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Tong J, Wallace TM, Kodama K, Shofer JB, Heckbert SR, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2078- 83.
57. Bentley-Lewis R, Powe C, Ankers E, Wenger J, Ecker J, Thadhani R. Effect of race/ethnicity on hypertension risk subsequent to gestational diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2014; 113(8):1364-70.
58. Schneider S, Freerksen N, Rohrig S, Hoefft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia- similar risk factor profiles? *Early Hum Dev*. 2012; 88: 179-84.
59. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180 (4): 346- 58.
60. Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, Maas AH. Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: The Preeclampsia Risk Evaluation in Females study (PREVFEM). *Eur J PrevCardiol*. 2012; 19: 1138- 44.
61. Gong J, Savitz DA, Stein CR, Engel SM. Maternal ethnicity and pre-eclampsia in New York City, 1995-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012; 26: 45-52.
62. Lee A, Hiscock R, Wein P, Walker S, Permezel S. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30: 878- 83.
63. Dalfrà MG, Lapolla A, Masin M, Giglia G, Dalla Barba B, Toniato R, Fedele D. Antepartum and early postpartum predictors of type 2 diabetes development in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab*.2001; 27(6): 675-680.

64. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, Rubio MA, Calle- Pascual. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2015; 34 (4): 579- 85.
65. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care.* 2007; 30(Suppl.2):S246-50.
66. Peters JP, Heinemann M, Man EB. The lipids of serum in pregnancy. *J Clin Invest.* 1951; 30:388-94.
67. Tyroler HA, Hames CG, Krishan I, Heyden S, Cooper G, Cassel JC. Black and white differences in serum lipids and lipoproteins in Evans County. *Prev Med.* 1975; 4: 541-9.
68. Glueck CJ, Gartside P, Laskarzewski PM, Khoury P, Tyroler HA. High density lipoprotein cholesterol in blacks and whites. Potential ramifications for coronary heart disease. *Am Heart J.* 1984;108:815-26.
69. Misra A, Khurana L. Obesity-related non-communicable diseases: South Asians vs White Caucasians. *Int J Obes.* 2011; 35:167-87.
70. Bhardwaj S, Misra A, Misra R, Goel K, Bhatt SP, Rastogi K, Vikram NK, Gulati S. High prevalence of abdominal, intraabdominal and subcutaneous adiposity and clustering of risk factors among urban Asian Indians in North India. *PLOS One.* 2011; 6(9): e 24362.
71. Gopinath N, Chadha SL, Jain P, Shekhawat S, Tandon R. An epidemiological study of obesity in adults in the urban population of Delhi. *J Assoc Physicians India.* 1994; 42: 212-5.

72. Misra A, Pandey RM, Devi JR, Sharma R, Vikram NK, Khanna N. High prevalence of diabetes, obesity and dyslipidaemia in urban slum population in northern India. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 1722-9.
73. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med.*2009; 169: 572-8.
74. Enas EA, Garg A, Davidson MA, Nair VM, Huet BA, Yusuf S. Coronary heart disease and its risk factors in first-generation immigrant Asian Indians to the United States of America. *Indian Heart J.* 1996; 48:343-53.
75. Koukkou E, Watts GF, Mazurkiewicz J, Lowy C. Ethnic differences in lipid and lipoprotein metabolism in pregnant women of African and Caucasian origin. *J Clin Pathol.*1994; 47 (12): 1105-7.
76. Bukan N, Kandemir O, Nas T, Gulbahar O, Unal A, Cayci B. Maternal cardiac risks in pre-eclamptic patients. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25:912-4.
77. Isezuo SA, Ekele BA. Comparison of metabolic syndrome variables among pregnant women with and without eclampsia. *J Natl Med Assoc.* 2008; 100: 1059-62.
78. Lei Q, Lv LJ, Zhang BY, Wen JY, Liu GC, Lin XH, Niu JM. Antepartum and post-partum markers of metabolic syndrome in preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2011;25:11-7.
79. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2000; 43:283: 283-97.
80. Mossayebi E, Arab Z, Rahmaniyan M, Almassinokiani F, Kabir A. Prediction of neonates macrosomia with maternal lipid profile of healthy mothers. *Pediatr Neonatol.*2014; 55 (1): 28-34.

81. Jin WY, Lin SL, Hou RL, Chen XY, Han T, Jin Y, Tang L, Zhu ZW, Zhao ZY. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth*.2016; 16:60.
82. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy - Are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24 (4):515-25.
83. Olmos PR, Rigotti A, Busso D, Berkowitz L, Santos JL, Borzone GR, Poblete JA, Vera C, Belmar C, Goldenberg D, Samith B, Acosta AM, Escalona M, Niklitschek I, Mandiola JR, Mertens N. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes.*Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (10): 2156-63.
84. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, Herrera E.Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med*.2011; 28 (9):1053-9.
85. Maymunah AO, Kehinde O, Abidoeye G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Afr Health Sci*. 2014; 14 (4): 967-73.
86. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2015; 122(5):643-51.
87. Dos Santos-Weiss I, Rea R, Fadel-Picheth C. The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early Pregnancy. *Clin Chim Acta*. 2013; 418; 1-4.

88. Wang C, Zhu W, Wei Y, Su R, Feng H, Lin L, Yang H. The predictive effects of early pregnancy lipid profiles and fasting glucose on the risk of gestational diabetes mellitus stratified by body mass index. *J Diabetes Res.* 2016;2016:3013567.
89. Shen H, Liu X, Chen Y, He B, Cheng W. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(12):e013509.
90. Enquobahrie D, Williams M, Qiu C, Luthy D. Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;70(2): 134-42
91. Jin WY, Lin SL, Hou RL, Chen XY, Han T, Jin Y, Tang L, Zhu ZW, Zhao ZY. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Child Birth.* 2016; 16: 60.
92. Ministerio de Trabajo e Inmigración. Cifras de población y censos demográficos. Extranjeros con certificado de registro o tarjeta de residencia en vigor. Informe 30/06/2017.
93. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010; 33(Suppl.1):S62-9.
94. Lam K, Lauder I, Lee C, Kung A, Ma J. Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991; 12: 181- 6.

95. Aberg A, Jonsson E, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid A. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta ObstetGynecol Scand.* 2002; 81: 11- 6.
96. Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radavny RM, Vaisrub N: Gestational diabetes mellitus: correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes.* 1985; 34 (Suppl.2):111-5.
97. Weinert LS, Mastella LS, Oppermann ML, Silveiro SP, Guimarães LS, Reichelt AJ. Postpartum glucose tolerance status 6 to 12 weeks after gestational diabetes mellitus: a Brazilian cohort. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58:197- 204.
98. Vambergue A, Dognin C, Boulogne A, Rejout MC, Biaisquet S, Fontaine P. Increasing incidence of abnormal glucose tolerance in women with prior abnormal glucose tolerance during pregnancy: DIAGEST 2 study. *Diabet Med.* 2008; 25:58- 64.
99. Stasenko M, Cheng YW, McLean T, Jelin AC, Rand L, Caughey AB. Postpartum follow-up for women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol.* 2010;27:737-42.
100. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ.* 2008; 179 (3): 229- 34.
101. Eades CE, Styles M, Leese GP, Cheyne H, Evans JM. Progression from gestational diabetes to type 2 diabetes in one region of Scotland: an observational follow-up study. *BMC Pregnancy Childbirth.*2015; 15:11.
102. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of glucose tolerance in Pima Indians. *NEnglJ Med.* 1988; 319: 1500- 6.

103. Ali Z, Alexis S: Occurrence of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus in Trinidad. *Diabetes Care*. 1990 ;13: 527- 9.
104. Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA. Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care*. 1997; 20 (6): 943-7.
105. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Geetha S, Jayakumar MN, Karat CL, Fall CH. Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; 78 (3): 398-404.
106. Lee H, Jang HC, Park HK, Metzger BE, Cho NH. Prevalence of type 2 diabetes among women with a previous history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 81 (1): 124-9
107. The National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion: Age specific prevalence of diagnosed diabetes, by race/ethnicity and sex, United State. 2004.
108. Henry O, Beischer N. Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1991; 5: 461-83.
109. Grant P, Oats J, Beischer N. The long term follow-up of women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1986; 26: 17-2 2.
110. Kim C, Herman WH, Cheung N W. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h post challenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:1949-51.
111. Damm P, Kuhl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L. Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167: 607- 16.

112. Kaufmann R, Schleyhahn F, Huffman D, Amankwah K. Gestational diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow up. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:621-5.
113. Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:3227-35.
114. Retnakaran R, Qi Y, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Hanley A. Glucose intolerance in pregnancy and postpartum risk of metabolic syndrome in young women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):670-7.
115. Valizadeh M, Alavi N, Mazloomzadeh S, Piri Z, Amirmoghaddami H. The risk factors and incidence of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in women with previous gestational diabetes. *Int J Endocrinol Metab.* 2015; 13(2):e21696.
116. Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ, Jeffs JA, Godsland IF, Barrett SC, Doré CJ, Penny A, Anyaoku V, Millauer BA, Cela E, Robinson S, McCarthy MI, Johnston DG. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. *Diabetologia.* 2006; 49(1):36-40.
117. Akinki B, Celtik A, Yener S, Yesil S. Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010; 93(4):1248-54.
118. Karoli R, Siddiqi Z, Fatima J, Shukla V, Praakash P, Ahmad F. Assessment of non invasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus. *Heart Views.* 2015;16(1):13-8.
119. Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, López D, Rene W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2010; 75(4):227-33.

120. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.*2000; 71(Suppl.5): S1256-61.
121. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27 (6): 1496- 504.
122. Kokkou E, Watts GF, Lowy C. Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol.* 1996; 49: 634- 7.
123. Hollinworth DR, Grundy SM. Pregnancy associated hypertriglyceridemia in normal and diabetic women. Differences in insulin-dependent, non-insulin-dependent and gestational diabetes. *Diabetes.* 1982; 31: 1092- 7.
124. Montelogo A, Lasuncion MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes.* 1992; 41: 1651-9.
125. Retnakaran R, Qi Ying, Connelly P, Sermer M, Hanley A, Zinman B. The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: implications for future cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): 4345-53.
126. Rizzo M, Berneis K, Altinova AE, Toruner FB, Akturk M, Ayvaz G, Rini GB, Spinass GA, Arslan M. Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25:1406-11.
127. Meyers C, Vohr B. Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care.* 1996;1(12):1351-6.

128. Kjos SL, Buchanan TA, Montoro M, Coulson A, Mestman JH. Serum lipids within 36 months of delivery in women with recent gestational diabetes. *Diabetes*.1991; 40: 142-6.
129. O'Higgins AC, O'Dwyer V, O'Connor C, Daly SF, Kinsley BT, Turner MJ. Postpartum dyslipidaemia in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Ir J Med Sci*. 2017; 186(2): 403-7.
130. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, Newby LK, Pina IL, Roger VL, Shaw LJ, Zhao D, Beckie TM, Bushnell C, D'Armient J, Kris-Etherton PM, Fang J, Ganiats TG, Gomes AS, Gracia CR, Haan CK, Jackson EA, Judelson DR, Kelepouris E, Lavie CJ, Moore A, Nussmeier NA, Ofili E, Oparil S, Ouyang P, Pinn VW. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:1404-23.
131. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksass A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly*. 2012; 142:w13705.
132. McLachlan KA, O'Neal D, Jenkins A, Alford FP. Do adiponectin, TNF alpha, leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2006;22(2):131-8.
133. Li J-W, He S-Y, Liu P, Luo L, Zhao L, Xiao Y-B. Association of gestational diabetes mellitus with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014; 14: 132.

134. Kessous R, Vardi S, Pariente G, Sherf M, Sheiner E. An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*. 2013; 99(15):1118-21.
135. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2008; 31: 1668- 9.
136. Beharier O, Shoham-Vardi I, Pariente G, Sergientko R, Kessous R, Baumfeld Y, Szaingurten-Solodkin I, Sheiner E. Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1412-6.
137. Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH. Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163: 93-8.
138. Abate N, Chandalia M. The impact of ethnicity on type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2003;17:39-58.
139. Bonds DE, Zaccaro DJ, Karter AJ, Selby JV, Saad M, Goff DC. Ethnic and racial differences in diabetes care. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1040-6.

**ANEXOS**



## Previous Gestational Diabetes Increases Atherogenic Dyslipidemia in Subsequent Pregnancy and Postpartum

Montserrat Prados<sup>1,2</sup>  · Juana A. Flores-Le Roux<sup>2,3</sup> · David Benaiges<sup>2,3</sup> · Gemma Llauredó<sup>3</sup> · Juan J. Chillarón<sup>2,3</sup> · Antoni Payá<sup>4</sup> · Juan Pedro-Botet<sup>2,3</sup>

Received: 11 October 2017 / Revised: 8 February 2018 / Accepted: 14 March 2018  
© 2018 AOCS

**Abstract** In a cohort of women with previous gestational diabetes mellitus (GDM), we aimed to ascertain whether women with abnormal glucose tolerance 1-year postdelivery had a more atherogenic lipid profile during and after pregnancy than those with normal glucose tolerance. A prospective cohort study with longitudinal design between January 2004 and March 2016 was conducted. Three hundred and six (56.8%) of 537 women diagnosed with GDM during the studied period attended a control visit during the first year after delivery. Of these, 112 (36.6%) had prediabetes and 16 (5.2%) had type 2 diabetes mellitus. No significant differences during pregnancy were found in total, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and triacylglycerol (TAG) concentrations among the three groups. Only HDL cholesterol and TAG levels differed significantly among groups at 2 and 12 months after delivery. Logistic regression analysis revealed pregnancy HDL and glucose metabolism status to be associated with the HDL cholesterol concentration 1-year postdelivery. Furthermore, the only independent factor associated with TAG levels 1 year after delivery was the gestational TAG concentration. In summary, an overweight

multiethnic group of women with prior GDM presented a high incidence of postpartum dysglycemia (41.8%). HDL-cholesterol and TAG levels, both components of the metabolic syndrome, differed significantly among the three study groups in the glucose-metabolism status at 2 and 12 months after delivery. Women with previous GDM must be followed up in the postpartum period for early detection and management of lipid and glucose disorders.

**Keywords** Diabetes · Hyperlipidemia · Lipid analysis · Lipid metabolism

*Lipids* (2018).

### Abbreviations

BMI	body mass index
GDM	gestational diabetes mellitus
HDL	high-density lipoproteins
LDL	low-density lipoproteins
OGTT	oral glucose tolerance test
T2DM	type 2 diabetes mellitus
TAG	triacylglycerol

### Introduction

Pregnancy produces a transient state of insulin resistance characterized by elevated postprandial glycemia and changes in the lipid profile, with increased triacylglycerol (TAG) and cholesterol concentrations (Carpenter, 2007; Peters, Heinemann, & Man, 1951). Women with previous gestational diabetes mellitus (GDM) have an increased risk of atherosclerotic vascular disease and a higher risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM) postdelivery (Bellamy, Casa,

✉ Montserrat Prados  
mprados13@hotmail.com

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Sant Joan de Deu de Martorell, Mancomunitats Comarcals Avenue 1-3, Martorell, 08760 Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

<sup>3</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Hospital del Mar Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain

<sup>4</sup> Obstetrics and Gynaecology Department, Hospital del Mar Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain

Hingorani, & Williams, 2009; Kim, Newton, & Knopp, 2002), hypertension, the metabolic syndrome, and dyslipidemia (Beharier et al., 2015; Carr et al., 2006; Kessous, Vardi, Pariente, Sherf, & Sheiner, 2013). A wide range of lipid variability during pregnancy complicated by GDM has been reported. Several studies found that women with GDM more often had higher TAG and lower high-density lipoprotein (HDL) cholesterol concentrations during pregnancy compared with women with normal glucose tolerance (Kokkou, Watts, & Lowy, 1996; Ryckman, Spracklen, Smith, Robinson, & Saftlas, 2015). Others found no differences in serum lipids between women with or without GDM during pregnancy (Montelogo, Lasuncion, Pallardo, & Herrera, 1992; Retnakaran et al., 2010; Rizzo et al., 2008). A recent meta-analysis showed TAG levels to be more significantly elevated in women with GDM than in those with normal glucose tolerance, and this finding persisted throughout pregnancy (Ryckman et al., 2015). HDL-cholesterol was lower in the second and third trimesters in women with GDM compared with those with normal-glucose tolerance. However, this difference was only observed in the later stages of pregnancy. Additionally, women with normal glucose tolerance and those with GDM had similar concentrations of total and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol.

In the postpartum period, most studies found women with previous GDM to have higher total cholesterol, LDL-cholesterol, and TAG concentrations than those with normal glucose tolerance during pregnancy (Kjos, Buchanan, Montoro, Coulson, & Mestman, 1991; Meyers & Vohr, 1996; Retnakaran et al., 2010). Only Kjos et al. (1991) took differences in the lipid profile into account after classifying women with previous GDM into three groups according to the postpartum oral glucose tolerance test (OGTT): normal glucose tolerance, prediabetes, and T2DM.

On the other hand, several studies suggested that lipid patterns may identify women at risk of developing GDM (Dos Santos-Weiss, Rea, & Fadel-Picheth, 2013; Enquobahrie, Williams, Qiu, & Luthy, 2005; Ryckman et al., 2015; Shen, Liu, Chen, He, & Cheng, 2016; Wang et al., 2016). In a prospective longitudinal cohort study of 1300 Chinese women, Shen et al. (2016) reported that hypertriglyceridemia during gestation was a risk factor for GDM and hypertensive disorders of pregnancy. Also in a Chinese population, another study with 934 nondiabetic women showed maternal hypertriglyceridemia in late pregnancy to be independently associated with increased risk of GDM, preeclampsia, and macrosomia (Jin et al., 2016).

However, studies assessing the association between early-pregnancy lipid profiles and GDM risk are limited and inconsistent (Dos Santos-Weiss et al., 2013; Enquobahrie et al., 2005; Shen et al., 2016; Wang et al., 2016). It is

unclear whether hyperlipidemia and mainly hypertriglyceridemia occur exclusively later in pregnancy after the manifestation of GDM or whether they existed before insulin resistance. The present study aimed to ascertain lipid profile alterations during and after gestation in a cohort of women with previous GDM according to the glucose tolerance status. Our hypothesis was that women with previous GDM and abnormal glucose tolerance 1-year postdelivery had a more atherogenic lipid profile during and after pregnancy than those with normal glucose tolerance.

## Patients and Methods

### Subjects

A prospective cohort study with a longitudinal design was conducted at the Hospital del Mar, Barcelona, in women with a history of GDM, from January 2004 to March 2016. GDM was diagnosed according to the criteria of the Third International Workshop Conference on GDM (Metzger, 1991), and management during pregnancy adhered to the Spanish recommendations for this population (GEDE, 2015). Inclusion criteria were women with singleton pregnancies monitored prenatally and delivered at our institution who attended the 1-year postpartum visits. Exclusion criteria were multifetal gestations and diagnosis of type 1 or 2 diabetes.

Prenatal GDM care at our institution is provided by an endocrinologist specializing in gestational diabetes management (J.A.F.-L.R.). The protocol includes medical nutrition therapy, daily capillary blood glucose self-monitoring, insulin therapy if >20% of readings lie outside the target range, and weekly follow-up visits to adjust treatment if required.

Women with GDM were recruited during pregnancy and encouraged to return for clinical and biochemical reassessment during the first-year postdelivery. Participants underwent a structured interview for collection of the following data: age, family history of diabetes, personal history of GDM and macrosomia in previous pregnancies, and body mass index (BMI) before pregnancy. Pregnancy weight gain was measured from self-reported prepregnancy weight to that at the last clinic visit. Data for gestational, delivery, and neonatal characteristics were obtained from clinical charts. Blood samples were collected after a 12 h fast. The lipid profile in pregnancy was obtained during the third trimester. At 2 and 12 months postpartum, participants returned for reassessment, which included the body weight. The lipid profile was determined from fasting serum collected at both antepartum and postpartum study visits. Total cholesterol and TAG were measured using enzymatic

methods in a Cobas Mira automatic analyzer (Baxter Diagnostics AG, Düringen, Switzerland). LDL cholesterol was measured using a direct method (LDLC3; Roche Diagnostics, Basel, Switzerland), and HDL cholesterol after precipitation of apolipoprotein-B-containing particles with phosphotungstic acid and magnesium chloride. Non-HDL cholesterol was calculated as total cholesterol minus HDL cholesterol.

The women underwent a 75 g OGTT with a commercial preparation. Blood samples were collected before and 2 h after the OGTT. Diabetes and prediabetes (impaired fasting glucose [IFG] and impaired fasting glucose tolerance [IGT]) were based on fasting blood glucose and plasma glucose at 2 h following the 2010 American Diabetes Association diagnostic criteria (American Diabetes Association, 2010).

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee for clinical research at the Hospital del Mar, Barcelona. All patients gave their written informed consent before entering the study.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, version 15.0, Chicago, IL). Data are expressed as mean  $\pm$  SD for continuous variables and as frequencies and percentages for qualitative variables. Chi-square or Fisher's exact tests were used to evaluate the degree of association between categorical variables, and Student's *t*-test or the analysis of variance test was used to compare two or more quantitative variables, respectively. Multivariate linear regression analysis was used to assess the effects of multiple factors on the lipid profile 1-year postdelivery. A *p*-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

### Results

Three hundred and six (56.8%) of 537 women diagnosed of GDM during the study period participated in the first-year postpartum examination.

Women who attended the follow-up examination were older ( $33.8 \pm 4.7$  years vs  $31.9 \pm 5.6$  years;  $p < 0.001$ ), more frequently Caucasian ( $p = 0.059$ ), and had more often required insulin therapy during pregnancy (43.9% vs 26.2%;  $p < 0.001$ ) compared to those who did not attend. Of the study population, 58% belonged to a non-Caucasian ethnic group, with those of the South-Central Asian origin being the most numerous (41%).

One hundred and seventy-eight (58.2%) of the 306 women who participated in the postpartum examination had normoglycemia, 112 (36.6%) prediabetes (68 [22.2%] IFG, 26 [8.5%] IGT, 18 [5.9%] both), and 16 (5.2%) T2DM. The three study groups were of similar age and had been overweight prepregnancy (BMI  $>26$  kg/m<sup>2</sup>). No differences in weight gain during pregnancy were found among the three groups; however, those with abnormal glucose tolerance postpartum had been significantly heavier before pregnancy than those with normal-glucose tolerance ( $p = 0.009$  in the T2DM group and  $p = 0.005$  in the prediabetes group). In addition, women with abnormal glucose tolerance 1-year postdelivery had more often required insulin therapy during pregnancy and the T2DM group started insulin earlier in pregnancy than those with normal glucose tolerance ( $27.4 \pm 6.3$  vs  $31.6 \pm 4.4$ ;  $p = 0.034$ ) (Table 1).

### Comparison of the Lipid Profile during Pregnancy, at 2 and 12 Months Postpartum in Women with T2DM, Prediabetes, and Normal Glucose Tolerance 1 Year after Delivery

Serum lipid concentrations during pregnancy, at 2 and 12 months postdelivery are shown in Table 2. No significant differences during pregnancy were found in total, LDL, HDL cholesterol, and TAG concentrations among the three groups.

HDL cholesterol and TAG levels differed significantly among groups at 2 and 12 months after delivery. In addition, women in the T2DM and prediabetes groups had significantly higher BMI than those with normal glucose tolerance only at 2 months postdelivery. No significant differences at 2 and 12 months after delivery in total and LDL cholesterol levels were found among the three groups.

### Predictors of the Lipid Profile 1 Year After Delivery

Logistic regression analysis (Table 3) revealed that the variables associated with the HDL cholesterol concentration 1 year after delivery were pregnancy HDL and the glucose-metabolism status. It also confirmed that the only independent factor associated with TAG levels 1 year after delivery was the gestational TAG concentration. No independent associated factors with total and LDL cholesterol 1 year postpartum were identified (Table 3).

### Discussion

The present study on women with prior GDM showed that 36.6% and 5.2% of those with a 1-year follow-up after

**Table 1** Clinical and obstetric characteristics among women with normal glucose tolerance, prediabetes, and diabetes after pregnancy

	Normal	Prediabetes	<i>p</i> -Value	Diabetes	<i>p</i> -Value <sup>a</sup>
<i>N</i>	178	112		16	
Base line characteristics					
Age (years)	33.70 ± 4.6	34.24 ± 4.73	NS	32.31 ± 5.3	NS
Prepregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.3 ± 4.8	28.1 ± 5.3	0.005	29.8 ± 6.4	0.009
Non-Caucasian ethnicity (%)	77 (43.3)	71 (63.4)	0.016	14 (87.5)	0.002
Nulliparous (%)	97 (54.8)	41 (36.6)	0.002	8 (50)	NS
Previous GDM (%)	16 (9.7)	27 (25.5)	0.001	4 (25)	NS
Family history of DM (%)	48 (52.7)	38 (52.8)	NS	5 (71.4)	NS
Gestational characteristics					
Insulin use in pregnancy (%)	64 (36.6)	54 (48.6)	0.029	14 (87.5)	<0.001
Weight gain (kg)	8.8 ± 4.3	8.3 ± 5.6	0.493	9.8 ± 4.4	0.447
Third trimester HbA1c (%)	5.13 ± 0.54	5.34 ± 0.55	0.004	5.7 ± 0.69	<0.001

BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; HbA1c, glycosylated hemoglobin.

<sup>a</sup>Comparison between the normal glucose tolerance and diabetes groups.

delivery developed prediabetes and T2DM, respectively. Furthermore, women with dysglycemia had lower-HDL cholesterol and higher TAG levels at 2 and 12 months after delivery. The only factor independently associated with TAG in the 1-year postpartum follow-up was pregnancy TAG. Also, pregnancy HDL cholesterol and the glucose-metabolism status 2 months after delivery were independently associated with HDL cholesterol 1 year after delivery.

### Lipids During Pregnancy

No differences were found in the lipid profile during pregnancy among women with normal glucose tolerance, prediabetes, and diabetes after pregnancy. However, HDL and TAG levels during pregnancy were predictors of the lipid profile 1 year after delivery. Women with higher-TAG concentrations during pregnancy had higher-TAG concentrations 1 year after delivery. In addition, abnormal glucose

**Table 2** Serum lipids during pregnancy, 2 and 12 months after delivery in women with normal-glucose tolerance, prediabetes, and diabetes after pregnancy

	Normal	Prediabetes	Diabetes	<i>p</i> -Value
<i>N</i>	178	112	16	
Pregnancy				
Total cholesterol (mg/dL)	247 ± 47	233 ± 48	240 ± 46	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	72 ± 17	65 ± 19	61 ± 8	NS
LDL cholesterol (mg/dL)	150 ± 46	144 ± 35	142 ± 19	NS
TAG (mg/dL)	199 ± 61	206 ± 87	233 ± 100	NS
2 months after delivery				
Total cholesterol (mg/dL)	197 ± 34	194 ± 39	189 ± 54	NS
HDL cholesterol (mg/dL)	59 ± 17	54 ± 15	47 ± 7	0.032
LDL cholesterol (mg/dL)	119 ± 29	123 ± 32	123 ± 41	NS
TAG (mg/dL)	98 ± 49	125 ± 100	178 ± 141	0.005
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.2 ± 4.8	28.9 ± 5.5	31.4 ± 6.4	0.005
12 months after delivery				
Total cholesterol (mg/dL)	180 ± 30	181 ± 40	180 ± 40	NS
HDL-cholesterol (mg/dL)	59 ± 12	54 ± 13	48 ± 11	0.012
LDL cholesterol (mg/dL)	104 ± 22	114 ± 35	114 ± 31	NS
TAG (mg/dL)	89 ± 41	102 ± 56	128 ± 60	0.043
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.7 ± 5.9	27.6 ± 6.5	32.9 ± 10.4	NS

BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; TAG, triacylglycerol.

**Table 3** Predictive factors for the lipid profile 12 months after delivery

Dependent variables	Independent variables	B (95% CI)	p-Value	R <sup>2</sup>
1-Year postpartum HDL cholesterol	Constant	31.4 (15.3 to 47.3)	<0.001	0.616
	Pregnancy HDL cholesterol	0.5 (-0.3 to -0.6)	<0.001	
	Pregestational BMI	-0.3 (-0.7 to 0.1)	0.208	
	Postpartum prediabetes or diabetes	-7.8 (-13.0 to -0.3)	<0.001	
1-Year postpartum TAG	Constant	60.2 (29.2 to 91.1)	<0.001	0.076
	Pregestational TAG	0.2 (0.0 to 0.3)	0.018	
	Postpartum prediabetes or diabetes	13.2 (-6.8 to 33.4)	0.209	

BMI, body mass index; CI, confidence interval; HDL, high-density lipoprotein; TAG, triacylglycerol.

tolerance status 2 months postpartum showed lower-HDL concentrations 12 months after delivery. Therefore, the glucose-metabolism status significantly influences HDL cholesterol concentration 1-year postdelivery.

Rizzo et al., in their study at 28 weeks of gestation in 27 GDM women and 23 controls, reported that the GDM group had increased levels of small and dense LDL particles; however, they found no differences in LDL concentrations compared with normal glucose tolerance women in pregnancy (12). In the present study, we found no differences in total and LDL cholesterol among the three study groups during pregnancy, and 2 and 12 months after delivery.

#### Lipids After Delivery

The present study found TAG to be higher 2 and 12 months after delivery in the prediabetes and T2DM postpartum groups than in women with normal-glucose tolerance. We also found that HDL-cholesterol is significantly lower in women who develop prediabetes or T2DM at 2 and 12 months postpartum than in those with normoglycemia.

Several authors reported a lipid profile postpartum in women with previous abnormal-glucose tolerance in pregnancy (American Diabetes Association, 2010; Kjos et al., 1991; Kokkou et al., 1996; Meyers & Vohr, 1996; Montelogo et al., 1992; Retnakaran et al., 2010). One multicenter study of 1000 women 30 years after delivery found that the group with previous GDM had a more atherogenic lipid profile, were taking medications for dyslipidemia, and had been diagnosed at a younger age (Carr et al., 2006). Others, 5–6 years postpartum, reported higher total, LDL cholesterol, and TAG concentrations in women with GDM than in women with normal-glucose tolerance during pregnancy (Meyers & Vohr, 1996). Similar results were also described in early postpartum. Retnakaran et al., in 482 Canadian women, showed that the group with GDM or IGT had a more atherogenic lipid profile by 3 months postpartum (Retnakaran et al., 2010).

Furthermore, a recent study conducted 6 weeks postnatally in Ireland found, in 96 women with previous GDM, that 52% had an abnormal lipid profile and the incidence of dyslipidemia in women with obesity class II or III (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) was 78% compared to 46% in nonobese women (O'Higgins et al., 2017). Our results showed that the prediabetes and diabetes groups had higher BMI and TAG 2 months after delivery than the normal glucose tolerance group. However, at 12 months postpartum, no differences in BMI were observed among the three groups and TAG remained higher in the T2DM group compared with women with normal glucose tolerance in the first postpartum year.

In agreement with the present findings, Kjos et al. (1991) showed that lipid disorders tend to run parallel to the development of abnormal glucose tolerance early in postpartum. They described the postpartum lipid profile in three groups, as did the present study. They found that of 1340 Latin-American women in California with a recent history of GDM, 9% had developed T2DM and 9% presented impaired glucose metabolism at 3 months after delivery. They reported that TAG levels in the T2DM and prediabetes groups were significantly higher than those of the normal glucose tolerance group postpartum (Kjos et al., 1991). In the present study, HDL cholesterol and TAG levels differed significantly among study groups at 2 and 12 months after delivery. According to the findings of the logistic regression analysis, the more altered glucose metabolism (diabetes or prediabetes) was, and the lower-HDL cholesterol was during pregnancy, the lower-HDL cholesterol was at 1-year postpartum. Furthermore, only gestational TAG concentrations were associated with TAG levels 1 year after delivery.

As in the present study, Kjos et al. (1991) reported that the glucose tolerance status was not associated with any significant differences in total and LDL-cholesterol.

The present study was not without limitations. First, data for other cardiovascular risk factors such as blood pressure were not available. Neither did we have data for the maternal lactation rate, use of oral contraceptives, and physical

activity postpartum. Furthermore, women attending postpartum screening had different baseline characteristics compared to those who did not attend; thus, the results cannot be extrapolated to all women with a history of GDM. In addition, we did not have a group of women with normal-glucose tolerance during pregnancy to compare the results with the GDM group. Finally, lipid concentrations were only measured at the first year after delivery; thus, we are unaware of what occurred in late postpartum.

In summary, an overweight multiethnic group of women with previous GDM presented a high incidence of postpartum dysglycemia (5.2% T2DM and 36.6% prediabetes). HDL-cholesterol and TAG levels, both components of the metabolic syndrome, differed significantly among the three study groups in the glucose-metabolism status at 2 and 12 months postdelivery. Moreover, HDL-cholesterol and TAG levels in pregnancy were significant predictors of HDL and TAG concentrations, respectively, 1 year postpartum. Furthermore, among the different components of the lipid profile 1 year after delivery, the glucose metabolism status was only associated with HDL-cholesterol concentration. Since women with previous GDM have an increased cardiovascular postpartum risk, glucose tolerance together with atherogenic dyslipidemia must be followed up early in the postpartum period in these young women, and diet and exercise programs should be initiated to prevent cardiovascular disease.

**Acknowledgments** We thank Miss Christine O'Hara for review of the English version of the manuscript.

**Conflict of interests** We declare no conflict of interest.

## References

- American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, **33**:S626–S629.
- Beharier, O., Shoham-Vardi, I., Pariente, G., Sergientko, R., Kessous, R., Baumfeld, Y., ... Sheiner, E. (2015) Gestational diabetes mellitus is a significant risk factor for long-term maternal renal disease. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **100**:1412–1416.
- Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, D., & Williams, D. (2009) Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*, **373**:1773–1779.
- Carpenter, M. W. (2007) Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care*, **30**:S246–S250.
- Carr, D. B., Utzschneider, K. M., Hull, R. L., Tong, J., Wallace, T. M., Kodama, K., ... Kahn, S. E. (2006) Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **29**:2078–2083.
- Dos Santos-Weiss, I., Rea, R., & Fadel-Picheth, C. (2013) The plasma logarithm of the triglyceride/HDL-cholesterol ratio is a predictor of low risk gestational diabetes in early pregnancy. *Clinica Chimica Acta*, **418**:1–4.
- Enquobahrie, D., Williams, M., Qiu, C., & Luthy, D. (2005) Early pregnancy lipid concentrations and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **70**:134–142.
- Grupo Español de Diabetes y Embarazo (2015) Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Avances en Diabetología*, **3**:45–49.
- Jin, W. Y., Lin, S. L., Hou, R. L., Chen, X. Y., Han, T., Jin, Y., ... Zhao, Z. Y. (2016) Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: A population-based study from China. *BMC Pregnancy Child Birth*, **16**:60.
- Kessous, R., Vardi, S., Pariente, G., Sherf, M., & Sheiner, E. (2013) An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity. *Heart*, **99**:1118–1121.
- Kim, C., Newton, K., & Knopp, R. H. (2002) Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **25**:1862–1868.
- Kjos, S. L., Buchanan, T. A., Montoro, M., Coulson, A., & Mestman, J. H. (1991) Serum lipids within 36 month of delivery in women with recent gestational diabetes. *Diabetes*, **40**:142–146.
- Kokkou, E., Watts, G. F., & Lowy, C. (1996) Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: A cross-sectional and prospective study. *Journal of Clinical Pathology*, **49**:634–637.
- Metzger, B. E. (1991) Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes*, **40**:197–201.
- Meyers, C., & Volz, B. (1996) Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care*, **19**:1351–1356.
- Montelogo, A., Lasancion, M. A., Pallardo, L. F., & Herrera, E. (1992) Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*, **41**:1651–1659.
- O'Higgins, A. C., O'Dwyer, V., O'Connor, C., Daly, S. F., Kinsley, B. T., & Turner, M. J. (2017) Postpartum dyslipidemia in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Irish Journal of Medical Science*, **186**:403–407.
- Peters, J. P., Heinemann, M., & Man, E. B. (1951) The lipids of serum in pregnancy. *Journal of Clinical Investigation*, **30**:388–394.
- Remakaran, R., Qi, Y., Connelly, P., Sermer, M., Hanley, A., & Zimman, B. (2010) The graded relationship between glucose tolerance status in pregnancy and postpartum levels of low density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B in young women: Implications for future cardiovascular risk. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **95**:4345–4353.
- Rizzo, M., Bermeis, K., Altinova, A. E., Toruner, F. B., Akturk, M., Ayvaz, G., ... Arslan, M. (2008) Atherogenic lipoprotein phenotype and LDL size and subclasses in women with gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, **25**:1406–1411.
- Ryckman, K. K., Spracklen, C. N., Smith, C. J., Robinson, J. G., & Saftlas, A. F. (2015) Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*, **122**:643–651.
- Shen, H., Liu, X., Chen, Y., He, B., & Cheng, W. (2016) Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: A prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open*, **6**:e013509.
- Wang, C., Zhu, W., Wei, Y., Su, R., Feng, H., Lin, L., & Yang, H. (2016) The predictive effects of early pregnancy lipid profiles and fasting glucose on the risk of gestational diabetes mellitus stratified by body mass index. *Journal of Diabetes Research*, **2016**:3013567.