

# **Clase de Diabetes y Embarazo**

---

## **HISTORIAS CLINICAS**

## **COMENTADAS**



---

**Agosto 2012**

**Dras. Patricia Furtenbach  
Jimena Pereda  
Rossina Bergalli - Silvana Laporte  
Prof. Agda. Dra. Beatriz Mendoza**

# HISTORIA CLINICA 1

- FC 18/2/2011
- **19 AÑOS**
- Cursando 2da gesta de **27 sem**
- 1ª a los 17 a no PTOG, no recuerda ganancia ponderal parto 40 sem PN 3360 g EHE que requirió medicación
- Inicia gesta con 90 kg (talla 161) **IMC 34.7**
- Ganancia ponderal de **12 kg**
- Medicada con almedop 500 cada 12 horas
- Mantiene cifras adecuadas dieta sin sal

- Acantosis nigricans marcada en cuello
- Sin complicaciones obstetricias
- Concurre con glucemia 103 mg/dl
- PA 120/80

AP: **8 semanas** de gestación glucemia de  
**108 mg/dl** (no se derivó a endocrinólogo)

# Ecografía obstétrica **P abdominal 75/90**

---

- **CONDUCTA:**

- CAMBIOS NUTRICIONALES
- CONTROL DE PESO
- MONITOREO POR 3
- SE LE EXPLICA LA IMPORTANCIA DE MANTENER PESO
- SE LE PLANTEA POSIBILIDAD DE USO DE INSULINA

- No consulta más
- Concorre en puerperio de 35 días
- PTOG de reclasificación 105/150
- Parto por cesárea por **macrosomia, distress respiratorio**
- No otras complicaciones
- PN 4460 g
- PASE A POL DE CERRO

# PREGUNTAS

- ¿Qué diagnósticos realiza ? justifique
  - ¿Qué valor tiene la glucemia a las 8 semanas de 108 mg/dl?
  - ¿Qué comentario le merece el IMC ponderal?
  - La acantosis nigricans ¿tiene valor?
  - EHE, ¿qué relación tiene?
  - ¿Qué tratamiento indicaría?
- Pulse para editar los formatos del texto del esquema
  - Segundo nivel del esquema
  - Tercer nivel del esquema
  - Cuarto nivel del esquema

# PREGUNTAS

- ¿Por qué se le plantea el uso de insulina?
- ¿Por qué el producto fue macrosómico?
- ¿Cuál es la causa del distress respiratorio?
- ¿Cuáles serian otras complicaciones ?
- ¿Qué diagnóstico puerperal tiene?
- ¿Cuál es la conducta?

# ¿Qué diagnósticos realiza?

**Diabetes Mellitus Gestacional** - alto riesgo obstétrico

ALAD	ADA
Glicemia ayuno $\geq 100$ (x 2)	<p>1° visita screening del DM tipo 2 con F.R para DMG pruebas estándar</p> <p>los formatos del texto del esquema</p>
<p><b>PTOG 24 - 28 sem</b> Basal <math>\geq 100</math> Post carga <math>\geq 140</math></p>	<p>• Segundo nivel del esquema</p> <p><b>PTOG 24 - 28 sem</b> Basal <math>\geq 92</math></p> <p>Post carga <math>\geq 140</math></p> <p>• Tercer nivel del esquema</p> <p>Post carga 2h <math>\geq 153</math></p>

• Cuarto

# Gestational Diabetes Mellitus: NICE for the U.S.?

A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines

Table 1—Comparison of NICE, ADA, and ACOG guidelines for GDM

	ADA	ACOG	NICE
How screening for GDM should occur	Women at high risk of GDM should undergo GTT as soon as feasible. If they are found not to have GDM at that initial screening, they should be retested between 24 and 28 weeks' gestation. Women of average risk should have testing undertaken at 24–28 weeks' gestation. Low-risk status requires no glucose testing.	Universal screening by two-step method. It involves an initial test after administration of 50-g glucose 1-h test followed by GTT to confirm the diagnosis for patients with an abnormal initial result.	75-g 2-h OGTT at 16–18 weeks if prior GDM; 24–28 weeks if risk factors

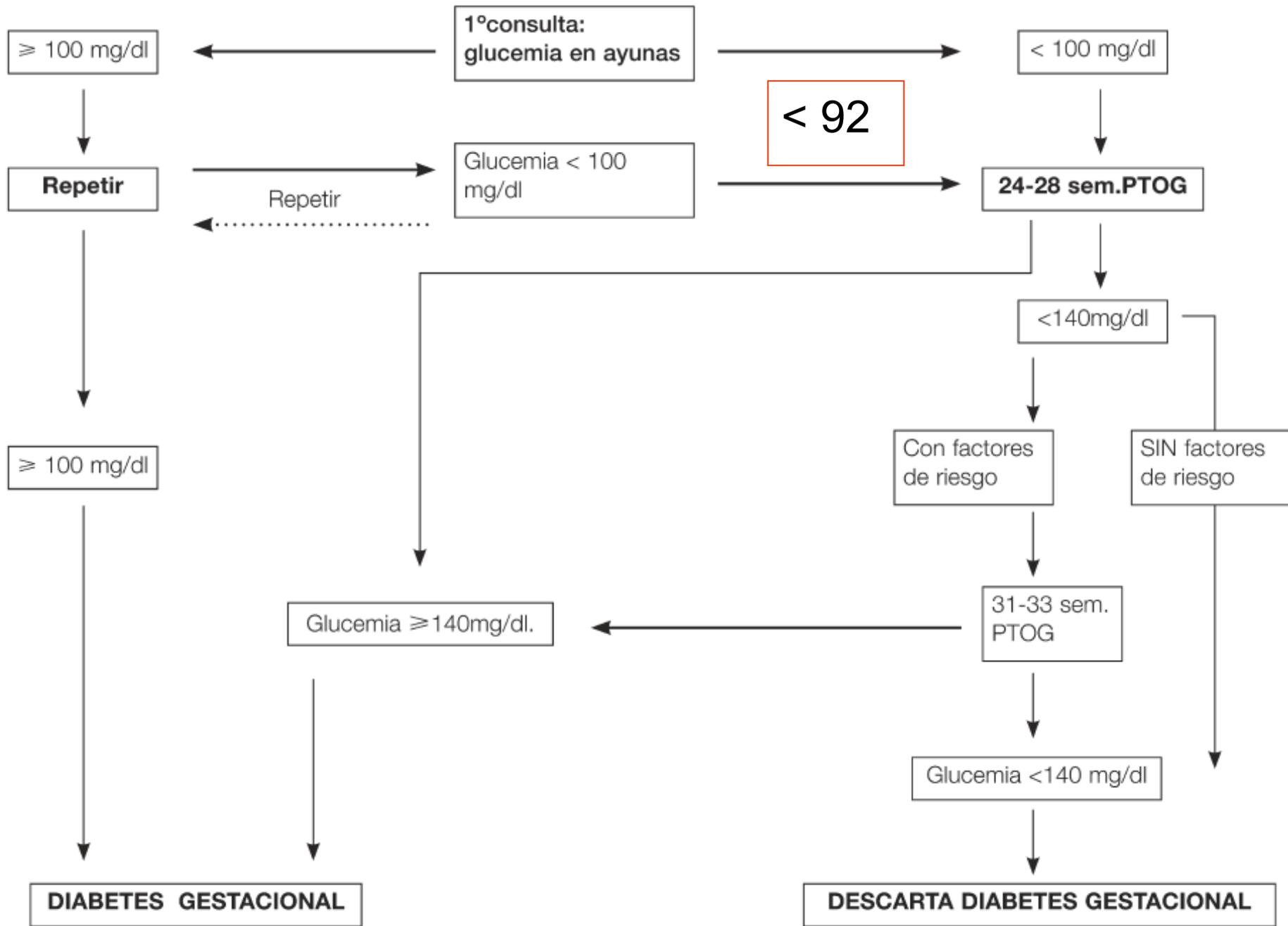


Figura 1 Algoritmo de diagnostico en diabetes gestacional

- El American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) anunció que por el momento continuarían recomendando los criterios anteriores.

- La OMS aún no ha modificado sus criterios, razón por la cual la ADA y la Sociedad de Diabetología y Nutrición del Uruguay, que hasta el momento han seguido los valores de OMS, tampoco se han adherido a la nueva propuesta.

- **Pulse para editar**

- **los formatos del**

- **texto del**

- **esquema**

- **Segundo nivel  
del esquema**

- **Tercer nivel  
del esquema**

- **Cuarto**

# URUGUAY

- Se siguen los criterios aprobados por la OMS y ALAD 2011 (Grupo DIAMU)

---

- Diagnóstico DMG:

- 2 valores de glucosa plasmática en ayunas  $\geq 100$  mg/dl, **con diferencia no mayor a 72 hs**
- Glucemia 2hs pos PTOG  $\geq 140$  mg/dl

---

- Dado que organismos a nivel internacional (ADA, IADPSG) han cambiado los valores diagnósticos de DMG, **debe considerarse de alto riesgo la aparición de glucemia de ayunas  $\geq 92$  mg/dl, dejándolo así consignado en la historia clínica.**

En toda embarazada evaluar factores de riesgo y glucosa plasmática en ayunas en la primera consulta:

▪  **$\geq 126$  mg/dl o más**

- se realiza una nueva determinación dentro de las 72 hs, sin que se disminuya la ingesta de CHO y si se reitera valor  $\geq 126$  mg/dl se diagnostica: **Diabetes Manifiesta**

▪ Una glucemia al azar de  $\geq 200$  con síntomas cardinales: **Diabetes Manifiesta**

- **100 - 125 mg/dl**

- Nueva glicemia dentro de las próximas **72 hs** insistiendo que no disminuya la ingesta de H de C

- Si se repite un valor entre 100 y 125 mg/dl: **Diabetes Gestacional**

- Si < 100 mg/dl: se solicita PTOG

- si el valor de glucemia a las 2hs es  $\geq 140$  mg/dl se diagnostica

**Diabetes Gestacional**

# Diagnósticos

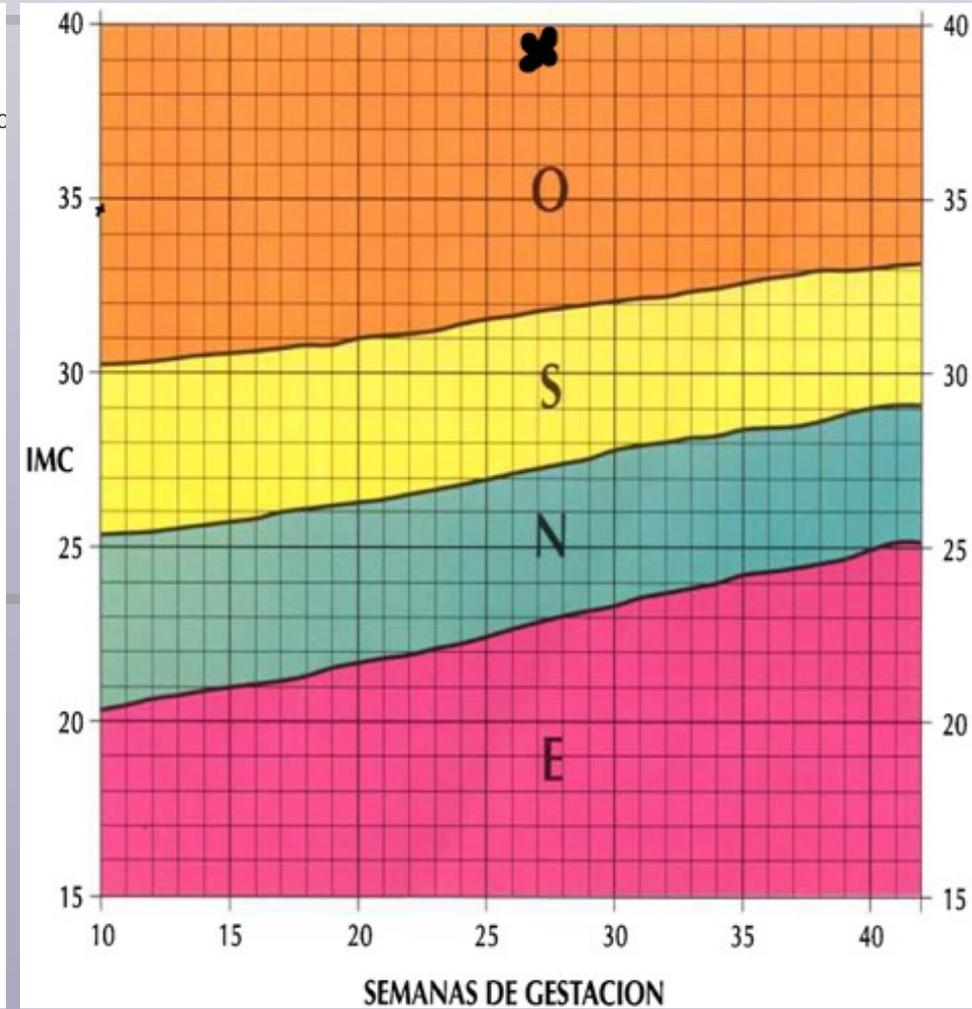
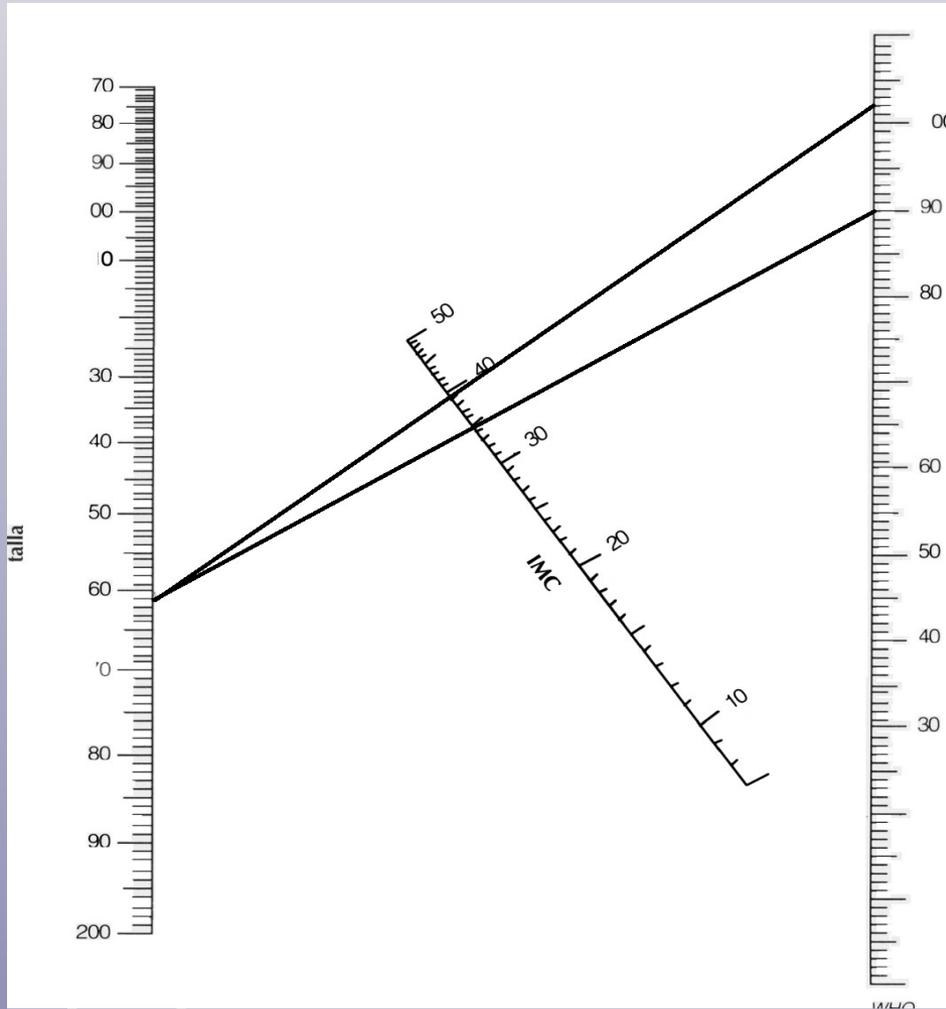
- **Obesidad**

- OMS:  $IMC \geq 30$ 
  - Grado 1 (30 – 35)
    - IMC inicial: 34.7
    - IMC a las 27 s: 39.4

- **Insulino resistencia**

- Acantosis Nigricans más obesidad

# Gráfica para evaluación nutricional de la embarazada según IMC



FUENTE: Atalah E., Castillo C., Castro R.

# ¿Qué valor tiene la glucemia 8 semanas (108 mg/dl)?

Trastorno previo probable....



Desde inicio a la semana 20

# Cambios metabólicos del embarazo

Semana 20 en adelante

Resistencia a la Insulina ↑  
Hiperinsulinemia ↑

Lactogeno placentaria  
Cortisol  
Progesterona  
Glucagón

# Factores de riesgo para DMG

- **IMC  $\geq 27$  al inicio \***
  - **HTA inducida por embarazo**
  - **DMG previa \***
  - **$\geq 30$  años \***
  - **AF de 1er grado de DM \***
  - **AGO: SOP; Macrosomía \***
  - **Mortalidad perinatal inexplicada**
  - **Insulinorresistencia clínica (acantosis nigricans, síndrome metabólico) \***
- ALAD 2011

- Antecedente madre de alto o bajo peso al nacer
- Glicemia de ayuno > 85 mg/dl
  - **≥ 92 mg/dl \*** ALAD 2011
- Crecimiento fetal disarmónicos con circunferencia abdominal > p70 a las 28 – 30 sem.
- Glucosuria positiva en la 2da orina de la mañana (con doble vaciado)
- Malformaciones congénitas

\* Factores de alto riesgo

# IMC ganancia ponderal

Estado Nutricional previo	Ganancia de peso recomendada
Bajo peso (<18.5)	12,5 - 18 Kg
Peso normal (18.6-24.9)	11 - 16 Kg
Sobrepeso (25-29.9)	7 Kg
<b>Obesidad (&gt;=30)</b>	<b>6-7 Kg</b>

## Focus on Obesity

# Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome

Patrick M Catalano

*Department of Reproductive Biology, MetroHealth Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44109, USA*

*Correspondence should be addressed to P M Catalano; Email: [pcatalano@metrohealth.org](mailto:pcatalano@metrohealth.org)*

{

El embarazo es considerado un test de estrés metabólico como factor de riesgo futuro de Síndrome Metabólico

# OBESIDAD Y EMBARAZO

## ❧ Complicaciones maternas de la obesidad:

### ❧ SM

- ❧ ↑ el riesgo de HTA, disturbios metabólicos e inflamación
- ❧ FR de SM a futuro s/t en mujeres con ↑ de peso en postparto

### ❧ EHE

- ❧ ↑ riesgo de preeclamsia en 10-15%
- ❧ ♀ obesas con preeclamsia durante el embarazo → ↓ sensibilidad a la insulina hasta 3 meses postparto

### ❧ ITG/DMG

- ❧ La obesidad es un FR para para DM2 en no embarazada y es un FR de ITG durante embarazo (DMG)
- ❧ ↓ 50-60% de sensibilidad a insulina en el curso del embarazo normal que también se vio en las embarazadas con DMG, sobrepeso y obesidad
- ❧ ↑ 50-60% la aparición DM2 a los de 10 años del diagnostico de DMG

# OBESIDAD Y EMBARAZO

## Dislipemia

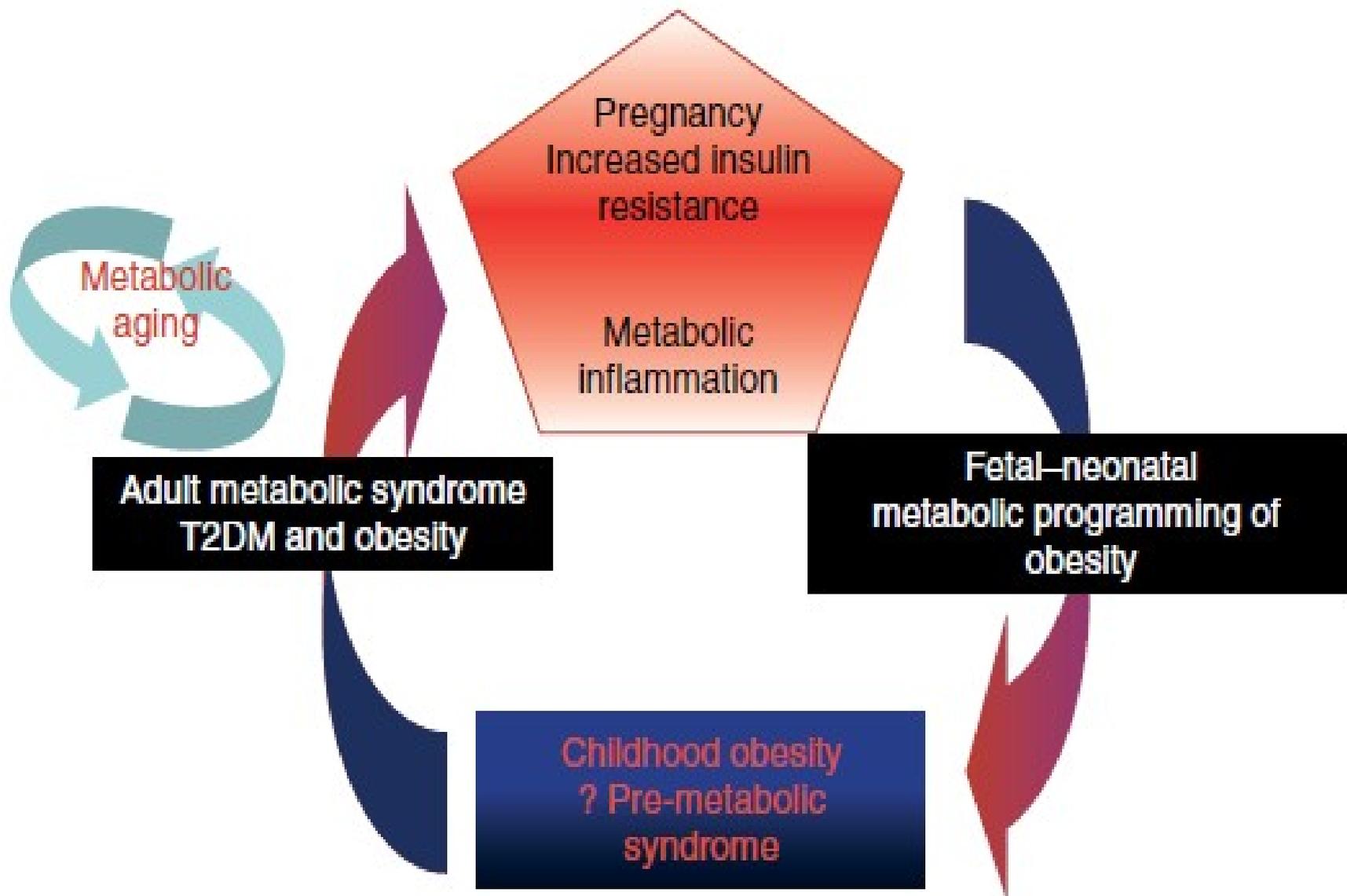
- ☞ Durante embarazo ↑ de 2-3 veces de los TG y colesterol que es > si presentan DMG
- ☞ ↑ lípidos en gestantes obesas esta relacionado con el incremento del crecimiento y adiposidad fetal

## Composición corporal

- ☞ Hay una gran proporción de masa grasa (10-12%) desde el nacimiento
- ☞ El peso corporal magro esta relacionado con factores genéticos y la masa grasa esta relacionado con el ambiente materno
- ☞ En obesas el IMC pregravídico como indicador de IR tiene una gran correlación con adiposidad neonatal
- ☞ El ↑ de la adiposidad neonatal es un FR de obesidad en la niñez y disfunción metabólica a largo plazo

# INSULINORESISTENCIA Y EMBARAZO

- ⌘ Obesidad → factor de riesgo mas frec relacionado con IR
- ⌘ La mecanismo de IR se puede ver a nivel:
  - ⌘ Pre receptor → Ac anti insulina
  - ⌘ Receptor → ↓ nº de receptores celulares
  - ⌘ Post receptor → defectos intracel de las señales de insulina
- ⌘ En el embarazo el defecto esta a nivel post receptor → ↓ de la capacidad de la insulina en movilizar el GLUT4 del interior de la cel a la superficie
- ⌘ Lactógeno placentario → ↓ sensibilidad a insulina durante embarazo



# CONCLUSIONES

- ✧ La obesidad materna y la IR son FR a corto y largo plazo tanto en madre como en el feto
- ✧ En obesas con ↓ de la sensibilidad a insulina subclínica el embarazo es un test de estrés metabólico con presagio de SM durante su vida (DMG y Preeclamsia)
- ✧ Los hijos de mujeres obesas tiene un riesgo ↑:
  - ✧ Parto pretérmino → morbimortalidad que conlleva
  - ✧ Disfunción metabólica en la niñez → circulo vicioso obesidad-IR
- ✧ Cambio en EV (dieta, ejercicio y control de peso) debe ser incentivado antes o al inicio del embarazo

*EHE, que relación tiene?*  
Estado Hipertensivo  
del Embarazo

---



**Dra Silvana Laporte**

D

e

f

i

n

i

c

i

ò

n

□ 5-10% de las embarazadas

□ Multifactorial

H

T

A

:

■

P

A

S

# Hipertensiòn en el embarazo

- Pulse para editar los formatos del texto del esquema

Segundo nivel del esquema

- Tercer nivel del esquema

- Cuarto nivel del esquema

- Quinto nivel del esquema

# Clasificaci3n EHE

---

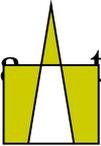
- Preclampsia
  - HTA desarrollada despu3s de las 20 semanas de gesti3n c/proteinuria y/o edema
  
- HT Gestacional
  - HTA desarrollada despu3s de las 20 sem de gesti3n s/ otros sg de preclampsia.
  
- HT Cr3nica
  - HTA desarrollada antes de las 20 sem de gesti3n en ausencia de enfermedad trofobl3stica
  
- HT Cr3nica c/preclampsia
  - Preclampsia desarrollada en una mujer c/ HTA preexistente

# Etiologia

---

- Multifactorial:
  - Gènetica
  - Dieta
  - **Resistencia a la insulina: DMG**
  - otros

# Resistencia insulina & Gestaci3n

- Hiperinsulinemia y resistencia a la insulina estan presente durante la gestaci3n
- La insulinoresistencia  transcurso del embarazo
- Pico en el tercer trimestre
- Rápido descenso a valores previos a la gestaci3n despu3s del parto
- Mecanismo no bien conocido

# Resistencia Insulínica & Preclampsia/HTG

□ La insulinoresistencia determina en la embarazada:

- Activación del SNS
- Retención de Na
- Aumento de transporte de cationes
- Asociación disfunción endotelial:

□ Aumento de PAI-1, leptina, TNF-alfa

• Pulse para editar los formatos del texto del esquema

• Segundo nivel del

- DMG
- Obesidad

• Tercer nivel del esquema

• Cuarto nivel del esquema

– Quinto nivel del esquema

Presión

er

La gestación crea un entorno similar (aunque no idéntico) al del síndrome metabólico. En mujeres con el síndrome metabólico o sus componentes, el embarazo puede exacerbar la situación, generando un empeoramiento de la hiperglucemia, la dislipidemia y la hipertensión. Esto puede tener graves consecuencias para el crecimiento del bebé y probablemente aumente el riesgo de trastornos metabólicos o cardiovasculares en el futuro, tanto para la madre como para el bebé.

## Acantosis nigricans tiene valor?

Las mujeres con el  
síndrome metabólico  
corren un mayor riesgo de  
desarrollar preeclampsia.

*Diabetes***Voice**

Mayo 2006 | Volumen 51 | Número especial

macrosomía, la hipoglucemia neonatal y el trauma neonatal. Un alto nivel de triglicéridos en la madre también puede provocar macrosomía y se ha sugerido que puede ser un recurso adicional para monitorizar el control metabólico. Aunque los triglicéridos no cruzan la placenta por sí mismos, sus componentes, como el glicerol y los ácidos grasos libres, sí lo hacen.

Las mujeres con el síndrome metabólico (al menos las que tienen un alto nivel de triglicéridos, obesidad e hipertensión) corren un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia; si estas afecciones estaban presentes antes del inicio de la gestación, podrían sensibilizar a las mujeres a la preeclampsia. El caso de las mujeres que desarrollaron en el pasado diabetes gestacional es algo más complejo. A la vez que pueden tener una prevalencia al menos tres veces mayor del síndrome metabólico tras la gestación, las mujeres con altos niveles de glucosa en ayunas tienen una mayor predisposición que quienes tienen sólo alteración de la tolerancia a la glucosa.

# ¿Qué tratamiento realizaría?

Fármacos

Dieta de alimentación

Ejercicio



**Tabla 2.** Plan de alimentación durante el embarazo y la lactancia

	<i>1er Trimestre</i>	<i>2do y 3er Trimestre</i>	<i>Lactancia</i>
<b>VCT</b>	30-35 cal/kg (+ 450 cal emb. múltiple)	+ 300 cal (+ 450cal gemelar)	+ 500 cal**
<b>Carbohidratos</b>	45-55%		
<b>Proteínas</b>	1 g/kg peso teórico (pt)* adolescentes 1,5 g/kg pt	+ 10 g	+ 20g
<b>Lípidos</b>	A.g. Sat < 10% trans < 2%-MUFA > 10%-PUFA ≤ 10% Rel. Omega6/Omega3 10/1		
<b>Fibras</b>	20-25 g/día. Solubles e insolubles		
<b>Suplementos</b>			
• Hierro	27 mg (en caso de anemia 100-120 mg)		
• Calcio	1 g/día (1300 mg/d en menores de 19 años)		
• Ácido Fólico	600 mcg/día		500 mcg/d

\*50% de alto valor biológico

\*\*mayor aumento (650 Kcal.) si no aumentó adecuadamente en el embarazo



- Mejora control metabólico DM 2 y DMG

- Ejercicio no isotónico MMSS

- Contraindicaciones:

- Contracciones uterinas
- Embarazo múltiple
- Hipoglucemia o hiper con cetosis
- AP IAM o arritmia
- HTA inducida por embarazo
- RDP



- No hay evidencia de teratogenicidad

ALAD, 2007

Alvariñas J, Salzberg S. Diabetes y embarazo. En: Ruiz, M. Diabetes Mellitus. 4° ed. Buenos Aires: Akadia; 2011; p 717-727.

- Glibenclamida

- Metformina ALAD, 2007

**Insulinoterapia**

- Solamente se pueden utilizar durante el embarazo la glibenclamida y metformina (categoría B)

- Ambas han mostrado ser efectivas y seguras en DMG

- Son seguras en lactancia (IDF 2009) !!

- Otras sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida, glimepirida, gliclazida) meglitinidas, glitazonas y análogos GLP1 están contraindicadas (**categoría C**)

- Inhibidores DPP IV (**categoría B**) existe poca experiencia sobre su uso en gestación por lo que no se aconsejan.

## Gestational Diabetes Mellitus: NICE for the U.S.?

A comparison of the American Diabetes Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines with the U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence guidelines

DIABETES CARE, VOLUME 33, NUMBER 1, JANUARY 2010

Table 1—Comparison of NICE, ADA, and ACOG guidelines for GDM

	ADA	ACOG	NICE
GDM antenatal management	All women with GDM should receive nutritional counseling. BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> , a 30–33% calorie restriction to ~25 kcal/kg actual weight per day. Selection of pregnancies for insulin therapy can be based on measures of maternal glycemia with or without assessment of fetal growth characteristics. Inadequate information to recommend oral hypoglycemic agents.	Nutritional intervention in women with GDM should be designed to achieve normal glucose levels to avoid ketosis. Hypoglycemic therapy supported: further studies recommended for glyburide. Insulin therapy based on measures of maternal glycemia based on fasting, 1- and 2-h postprandial.	Low GI diet, calorie restriction if BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> , moderate exercise, hypoglycemic therapy (including metformin) after 1–2 weeks if lifestyle insufficient or abdominal circumference $>70$ th centile at diagnosis.

# Metformin versus Insulin for the Treatment of Gestational Diabetes

Janet A. Rowan, M.B., Ch.B., William M. Hague, M.D., Wanzhen Gao, Ph.D.,  
Malcolm R. Battin, M.B., Ch.B., and M. Peter Moore, M.B., Ch.B.,  
for the MiG Trial Investigators\*

Metformin is a logical treatment for women with gestational diabetes mellitus, but randomized trials to assess the efficacy and safety of its use for this condition are lacking.

## **METHODS**

We randomly assigned 751 women with gestational diabetes mellitus at 20 to 33 weeks of gestation to open treatment with metformin (with supplemental insulin if required) or insulin. The primary outcome was a composite of neonatal hypoglycemia, respiratory distress, need for phototherapy, birth trauma, 5-minute Apgar score less than 7, or prematurity. The trial was designed to rule out a 33% increase (from 30% to 40%) in this composite outcome in infants of women treated with metformin as compared with those treated with insulin. Secondary outcomes included neonatal anthropometric measurements, maternal glycemic control, maternal hypertensive complications, postpartum glucose tolerance, and acceptability of treatment.

## **RESULTS**

Of the 363 women assigned to metformin, 92.6% continued to receive metformin until delivery and 46.3% received supplemental insulin. The rate of the primary composite outcome was 32.0% in the group assigned to metformin and 32.2% in the insulin group (relative risk, 1.00; 95% confidence interval, 0.90 to 1.10). More women in the metformin group than in the insulin group stated that they would choose to receive their assigned treatment again (76.6% vs. 27.2%,  $P < 0.001$ ). The rates of other secondary outcomes did not differ significantly between the groups. There were no serious adverse events associated with the use of metformin.

## **CONCLUSIONS**

In women with gestational diabetes mellitus, metformin (alone or with supplemental insulin) is not associated with increased perinatal complications as compared with insulin. The women preferred metformin to insulin treatment. (Australian New Zealand Clinical Trials Registry number, 12605000311651.)

met the hospital's usual criteria for starting insulin treatment, and, after lifestyle intervention consisting of advice about diet and exercise, had more than one capillary blood glucose measurement above 5.4 mmol per liter (97.2 mg per deciliter) after an overnight fast or more than one 2-hour postprandial blood glucose measurement above 6.7 mmol per liter (120.6 mg per deciliter). The exclusion criteria were a prepregnancy diagnosis of diabetes, a contraindication to metformin, a fetal anomaly, gestational hypertension, preeclampsia, fetal growth restriction, and ruptured membranes.

The women obtained the prescribed medications from their local pharmacies. Metformin (Metomin in New Zealand [Pacific Pharmaceuticals] and Diaformin in Australia [Alphapharm and other nonspecified manufacturers]) was started at a dose of 500 mg once or twice daily with food and increased, typically over a period of 1 to 2 weeks, to meet glycemic targets up to a maximum daily dose of 2500 mg. If the targets were not achieved with metformin alone, insulin was added. Metformin was stopped if maternal contraindications (such as liver or renal impairment or sepsis) or fetal growth restriction developed. Insulin was prescribed according to usual practice.

## **Glycemia and Its Relationship to Outcomes in the Metformin in Gestational Diabetes Trial**

These data do not provide definitive answers regarding optimal glucose targets. However, women with mean post-treatment fasting capillary glucose  $<4.9$  mmol/l had significantly better outcomes than women with posttreatment fasting capillary glucose between 4.9 and  $\geq 5.3$  mmol/l. At 2 h postprandial, mean capillary glucose  $\leq 6.4$  mmol/l was associated with improved outcomes, and a further, but small, improvement was seen with mean postprandial capillary glucose  $<5.9$  mmol/l. In an earlier study, women in a “well-controlled” group had a mean fasting capillary glucose of 4.7 mmol/l and either a mean 1-h capillary glucose of 6.5 mmol/l or a mean 2-h capillary glucose of 5.7 mmol/l, whereas a “less well-controlled” group had a mean fasting capillary glucose of 5.3 mmol/l and either a mean 1-h capillary glucose of 7.2 mmol/l or a mean 2-h capillary glucose of 6.8 mmol/l (6). The glucose means in the well-controlled group were very similar to the means seen in women in the lowest tertile in the current study. These data suggest that clinicians should aim for lower targets than currently recommended.

There were no differences seen between metformin and insulin treatment groups at different levels of glucose control. This finding suggests that, if metformin is used, supplemental insulin should be used readily if glucose targets are not achieved.

Whenever it is possible, pregnant women with diabetes should be encouraged to self-monitor blood glucose levels both fasting and postprandial, preferably 1 h after a meal. The target glucose levels should be as low as possible compatible with patient comfort and safety. The conclusions of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus [59], in the absence of specific evidence, referred to 'upper boundary' treatment targets for capillary blood glucose levels: fasting 90 to 99 mg/dl (5.0 to 5.5 mmol/l), 1 h after starting a meal <140 mg/dl (<7.8 mmol/l) or 2 h after starting a meal <120 to 127 mg/dl (<6.7 to 7.1 mmol/l). The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommendations for self testing in pregnancy are to have a fasting glucose between 3.5 and 5.9 mmol/l (63 and 106 mg/dl) and a 1-h postprandial glucose <7.8 mmol/l (<140 mg/dl) [2]. The updated Canadian Diabetes Association (CDA) guideline recommends plasma glucose target values during pregnancy as follows: fasting and preprandial 3.8 to 5.2 mmol/l; 1-h postprandial 5.5 to 7.7 mmol/l; 2-h postprandial 5.0 to 6.6 mmol/l [3].

may provide clarification and help with treatment. However, the routine measurement of HbA<sub>1c</sub> currently has only a minimal role in the management of women with GDM.

#### 4.3.4.2 Metformin

There has been extensive clinical experience with the use of metformin in pregnancy over more than a quarter of a century [96,97]. Metformin does cross the placenta, but there appear to have been no teratogenic problems, although this question has not been systematically examined. The recent Metformin in Gestational Diabetes (MiG) study [94] has shown that metformin can be a viable alternative to insulin in a proportion of cases. Both NICE and CDA include metformin as an option for treatment of GDM, and NICE also includes metformin as an option for the treatment of type 2 diabetes in pregnancy, with the proviso that it is not licensed for these indications [2,3].

© International Diabetes Federation, 2009

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means without the written prior permission of the International Diabetes Federation (IDF).

## Metformin Compared With Insulin

### Maternal Outcomes

Rowan and colleagues<sup>18</sup> randomly assigned 751 women at 20 to 33 weeks of gestation to metformin or insulin. Of those initially started on metformin, 92.6% continued to receive metformin alone. There was no difference in mean  $\pm$  standard deviation fasting blood glucose levels between women treated with metformin and women treated with insulin (fasting blood glucose  $93.6 \pm 11$  compared with  $91.8 \pm 13$ ;  $P = .24$ ) (Table 2). Women treated with metformin had a lower mean 2-hour postprandial glucose level compared with women treated with insulin ( $111.6 \pm 10.8$  compared with  $115.2 \pm 16.2$ ;  $P = .003$ ). There was no difference in the proportion of women diagnosed with preeclampsia between the two groups ( $P = .40$ ).

# Metformin in Gestational Diabetes: The Offspring Follow-Up (MiG TOFU)

Body composition at 2 years of age

**OBJECTIVE**—In women with gestational diabetes mellitus, who were randomized to metformin or insulin treatment, pregnancy outcomes were similar (Metformin in Gestational diabetes [MiG] trial). Metformin crosses the placenta, so it is important to assess potential effects on growth of the children.

**RESEARCH DESIGN AND METHODS**—In Auckland, New Zealand, and Adelaide, Australia, women who had participated in the MiG trial were reviewed when their children were 2 years old. Body composition was measured in 154 and 164 children whose mothers had been randomized to metformin and insulin, respectively. Children were assessed with anthropometry, bioimpedance, and dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), using standard methods.

**RESULTS**—The children were similar for baseline maternal characteristics and pregnancy outcomes. In the metformin group, compared with the insulin group, children had larger mid-upper arm circumferences ( $17.2 \pm 1.5$  vs.  $16.7 \pm 1.5$  cm;  $P = 0.002$ ) and subscapular ( $6.3 \pm 1.9$  vs.  $6.0 \pm 1.7$  mm;  $P = 0.02$ ) and biceps skinfolds ( $6.03 \pm 1.9$  vs.  $5.6 \pm 1.7$  mm;  $P = 0.04$ ). Total fat mass and percentage body fat assessed by bioimpedance ( $n = 221$ ) and DEXA ( $n = 114$ ) were not different.

**CONCLUSIONS**—Children exposed to metformin had larger measures of subcutaneous fat, but overall body fat was the same as in children whose mothers were treated with insulin alone. Further follow-up is required to examine whether these findings persist into later life and whether children exposed to metformin will develop less visceral fat and be more insulin sensitive. If so, this would have significant implications for the current pandemic of diabetes.

# Metformina

- Atraviesa la placenta, no se encontraron efectos perjudiciales sobre el feto a corto y mediano plazo

- Elevada tasa de fracaso, (60%), por lo que no se justifica su uso salvo en los siguientes casos :

- DG con insulinoresistencia severa (SOP, acantosis nigricans, síndrome metabólico)

- En SOP no diabéticas tratados con metformina que se embarazan

- En SOP no diabéticas con antecedentes de abortos espontáneos a repetición

- En estos casos se puede continuar previo acuerdo con la paciente y firma de su consentimiento

# Metformina

- **No se aconseja como droga de inicio para el tratamiento de la diabetes gestacional**

- **Dosis recomendada:** 1000 a 2550 mg/día, según monitoreo glucémico

- Si no se logra buen control metabólico **debe asociarse o cambiar a insulina.**

# Glibenclamida

- Es la única sulfonilurea **que no** atraviesa la placenta. Logra buen control metabólico en 60 – 80% de las pacientes. No es teratogénica.

- Puede producir aumento de peso y tiene riesgo de hipoglucemia materna.

- **Dosis recomendada:** 2.5 a 20 mg/día, de acuerdo al monitoreo glucémico.

- Debe ser suspendida en los últimos días previos al parto por el riesgo de hipoglucemia.

- Si no se logra buen control metabólico durante el embarazo o en el período previo al parto se debe transferir a insulinoterapia.

# ¿CUANDO SE PODRIAN UTILIZAR LAS DROGAS ANTIHIPERGLUCEMICAS NO INSULINICAS?

- Mujeres que rechazan el tratamiento inyectable

- Pacientes que requieren dosis muy elevadas de insulina

- Bajo nivel socio económico y cultural en las que es difícil la insulinoterapia ambulatoria

- Se necesitan más trabajos de investigación en poblaciones numerosas para establecer los riesgos y beneficios de su uso, en la madre y en el hijo durante el embarazo y a largo plazo.

- Hijos de madres embarazadas con SM y DG

  - Ya de por si tienen un riesgo de síndrome metabólico obesidad y DM2 independiente del peso al nacer

- La metformina y la insulina pertenecen a igual categoría

- Desde el punto de vista fisiopatológico seria lo mas apropiado

- En centros de esterilidad de varias partes del mundo inclusive en Uruguay se utiliza la metformina y la aspirina en pacientes que no logran embarazos

# ¿Por qué se le plantea uso de insulina?

- Obesidad, IR y valores de glucemia
- Pensamos en trastorno hidrocarbonado previo
- Por tal motivo el uso de insulina es inminente
- Prepara psicológicamente a la paciente
- Mayor adherencia al tratamiento

# ¿Por qué el producto fue macrosómico?

o y glucogeno fetal, anemia fetal, anemia materna

# ¿Cuál es la causa del distres respiratorio?

- **Insulina**

- retrasa maduración morfológica y funcional de:  
pulmones, paratiroides e hígado.
  - Probablemente por el antagonismo con el cortisol
- Mayor incidencia de membrana hialina e ictericia

# ¿Cuáles serían las otras complicaciones ?

- Metabólicas: hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, acidosis metabólica
- RCIU
- Traumatismo obstétrico (macrosomía)
- Asfixia perinatal
- Síndrome de dificultad respiratoria transitoria
- Malformaciones
- Hematológicos: poliglobulia, trombocitopenia, déficit hierro, hiperbilirrubinemia

## Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

The HAPO Study Cooperative Research Group\*

¿Hiperglucemia materna menos severa que DM se asocia a un riesgo aumentado de resultados adversos del embarazo?

25.505 embarazadas en 15 centros de 9 países se sometieron a PTOG a las 24 - 32 semanas.

Resultados primarios: peso al nacer > p90 para EG, cesárea, hipoglucemia neonatal, y péptido C > p90 sangre cordón. Secundarios: parto antes 37 semanas, distocia de hombros o parto traumático, necesidad de cuidados intensivos neonatales, hiperbilirrubinemia y preeclampsia.

**Fuerte asociación y continua de los niveles de glucosa materna por debajo de aquellos diagnóstico de la diabetes con mayor peso al nacer y aumento de péptido C en sangre de cordón.**

## Prevalence of Vitamin D Deficiency

Vitamin D deficiency has been historically defined and recently recommended by the Institute of Medicine (IOM) as a 25(OH)D of less than 20 ng/ml. Vitamin D insufficiency has been defined as a 25(OH)D of 21–29 ng/ml (3, 10, 16–20). In accordance with these definitions, it has been estimated that 20–100% of U.S., Canadian, and European elderly men and women still living in the community are vitamin D deficient (3, 21–25). Children and young and middle-aged adults are at equally high risk for vitamin D deficiency and insufficiency worldwide. Vitamin D deficiency is common in Australia, the Middle East, India, Africa, and South America (3, 26, 27). In the United States, more than 50% of Hispanic and African-American adolescents in Boston (28) and 48% of white preadolescent girls in of the year, or time of day dramatically influences the skin's production of vitamin D<sub>3</sub> (3, 5). Above and below latitudes of approximately 33°, vitamin D<sub>3</sub> synthesis in the skin is very low or absent during most of the winter.

**Table 3.** Vitamin D intakes recommended by the IOM and the Endocrine Practice Guidelines Committee

Life Stage Group	IOM Recommendations				Committee recommendations for patients at risk for vitamin D deficiency	
	AI	EAR	RDA	UL	Daily requirement	UL
<b>PREGNANCY</b>						
14–18 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
<b>LACTATION<sup>a</sup></b>						
14–18 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	600–1,000 IU	4,000 IU
19–30 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	1,500–2,000 IU	10,000 IU
31–50 yr		400 IU (10 $\mu$ g)	600 IU (15 $\mu$ g)	4,000 IU (100 $\mu$ g)	1,500–2,000 IU	10,000 IU

AI, Adequate intake; EAR, estimated average requirement; UL, tolerable upper intake level.

<sup>a</sup> Mother's requirement, 4,000–6,000 IU/d (mother's intake for infant's requirement if infant is not receiving 400 IU/d).

**TABLE 2.** Indications for 25(OH)D measurement (candidates for screening)

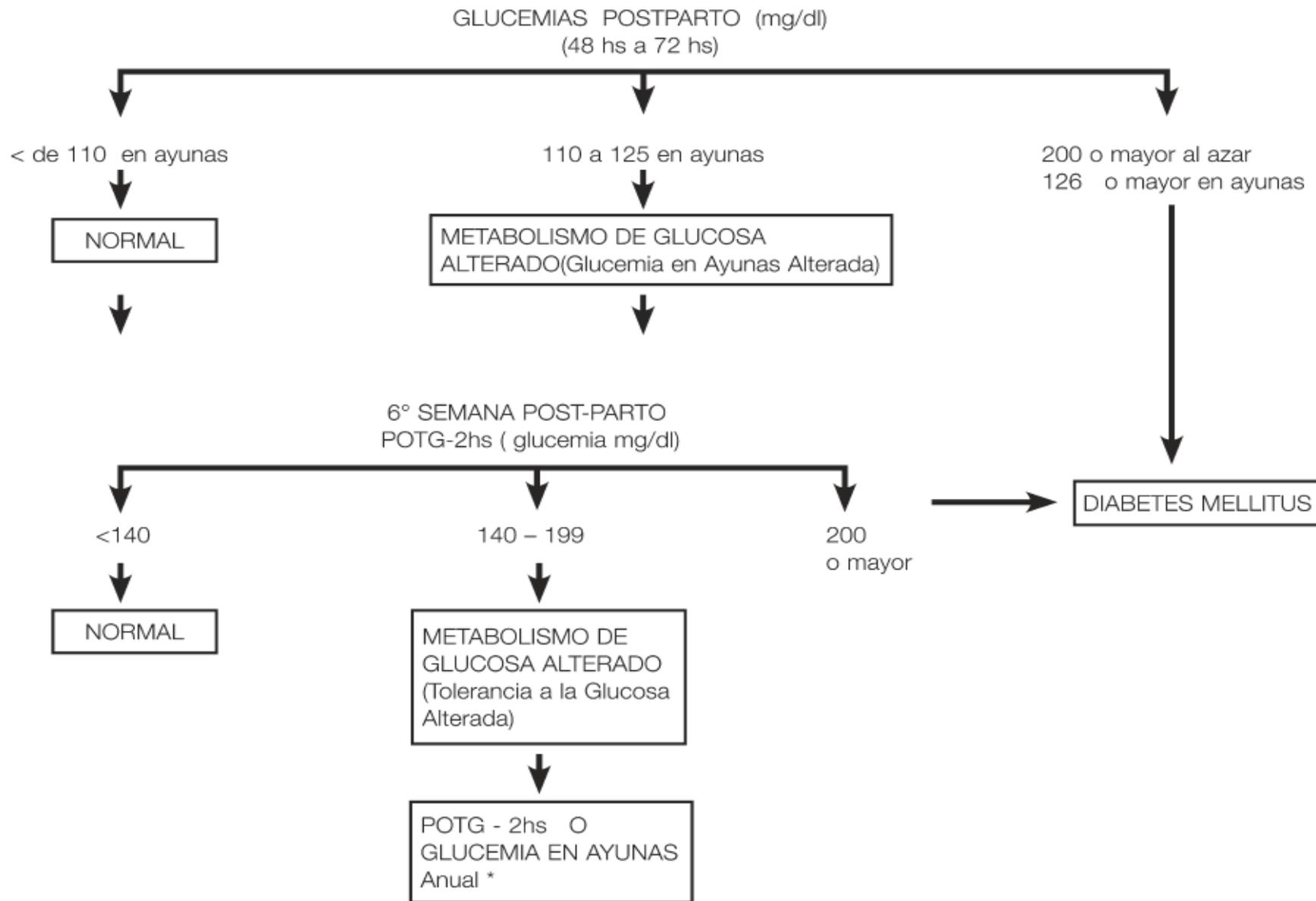
Rickets	Medications
Osteomalacia	Antiseizure medications
Osteoporosis	Glucocorticoids
Chronic kidney disease	AIDS medications
Hepatic failure	Antifungals, e.g. ketoconazole
Malabsorption syndromes	Cholestyramine
Cystic fibrosis	African-American and Hispanic children and adults
Inflammatory bowel disease	<b>Pregnant and lactating women</b>
Crohn's disease	Older adults with history of falls
Bariatric surgery	Older adults with history of nontraumatic fractures
Radiation enteritis	Obese children and adults (BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )
Hyperparathyroidism	Granuloma-forming disorders
	Sarcoidosis
	Tuberculosis
	Histoplasmosis
	Coccidiomycosis
	Berylliosis
	Some lymphomas

esquema

# ¿Qué diagnóstico puerperal tiene ?

- Prediabetes
  - GAA (100 - 125 mg/dl)
  - IOG (140 – 199 mg/dl)

# RECLASIFICACION Y MONITOREO ULTERIOR DEL METABOLISMO HIDROCARBONADO



(\*) Se deberá anticipar la valoración del metabolismo de la glucosa cada vez que exista sospecha clínica de diabetes

- Mujeres con DMG deben ser reclasificadas para diabetes persistente entre las 6 y 12 semanas después del parto, utilizando una prueba que no sea de A1C. (E)

# ¿Qué tratamiento realiza?

- Intervenciones en estilo de vida
- Metformina (A)
  - Pte con AP de DMG: detectar DM o prediabetes por lo menos cada 3 años. (B)



# **HISTORIA CLINICA 2**



# Historia Clínica 2

- 23 años casada
- Cursando 1ra gesta de 29 semanas
- A las 27 semanas diagnostico de DG
- PTOG 98/162
- AF abuela madre hipotiroidismo DM2,
- Peso previo 88 talla 165
- ganacia ponderal de 14 kg
- **Hace una semana** consulta en Policlínica de ARO
- Se indica plan nutricional y recordatorio de ingestas
- Monitoreo por 4: 3 pre prandial 1 post prandial

# Historia Clínica 2

- Hoy concurre con monitoreo
- Peso mantenido PA 100/80
- Sin complicaciones obstétricas

	Pre D	Pre A	Pos M
• <b>Pulse para editar</b>	100	72	110
los formatos del	98	72	120
texto del esquema	102	89	166
• <b>Segundo nivel</b>	105	100	130
del esquema	–	<b>Tercer nivel</b>	
	92	99	130
	89	89	150
• <b>Cuarto</b>			
nivel del			
esque...			

# Preguntas

- ¿Qué tratamiento debemos realizar? Justifique
- ¿Qué exámenes solicita y por qué?
- Controles posteriores



# ¿Qué tto debemos realizar?

- Si luego de 7 días con dieta 80% de los controles fuera de objetivo: **INSULINA**

- Tipo: **BASAL**

**NPH**  
**DETEMIR\***

- Tipo: **PRANDIAL**

**REGULAR**  
**LISPRO**  
**ASPARTICA**

**INDIVIDUALIZADO**

- Dosis: 0.1-0.2 U/ruia

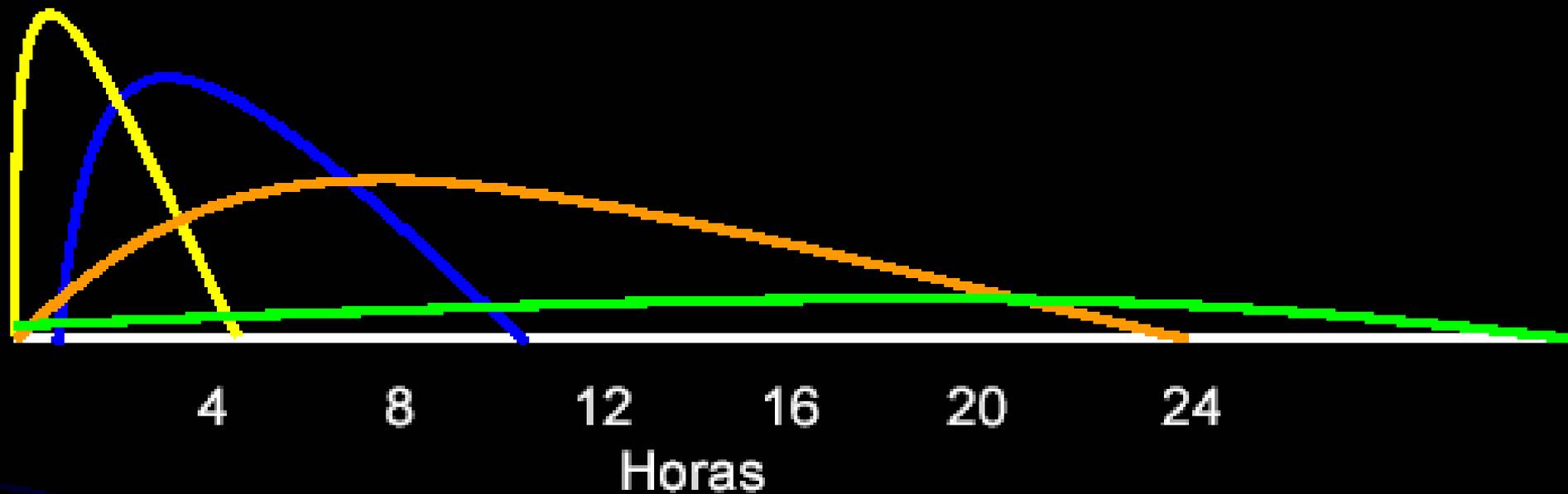
# INSULINOTERAPIA

En pacientes con diagnóstico de DMG que:

- desde el inicio del embarazo presentan cifras de glucemia elevadas
- Si luego de **3-7 días** de tratamiento nutricional estricto, más de 20% de las glucemias están fuera de objetivo
- Si los valores son muy elevados se podrá abreviar dicho plazo.

	<b>Comienzo</b>	<b>Pico</b>	<b>Duración (h)</b>
<b>Insulina lispro, aspartica</b> <b>Aspecto Claro s/c</b>	<b>5-15 min</b>	<b>1-2 hs.</b>	<b>4-5hs</b>
<b>Insulina regular o cristalina</b> <b>Aspecto Claro s/c, i/v, i/m</b>	<b>30-60min</b>	<b>2-4hs</b>	<b>8-10hs</b>
<b>Insulina intermedia (NPH)</b> <b>Aspecto lechoso s/c , i/m</b>	<b>1-2hs</b>	<b>4-8hs</b>	<b>10-20hs</b>
<b>Detemir</b> <b>Aspecto Claro s/c</b>	<b>1-2hs</b>	<b>sin picos</b>	<b>hasta 24hs</b>

# Insulinas: Pico y Duración



Lispro, Aspart

Regular

NPH

Levemir, Glargina

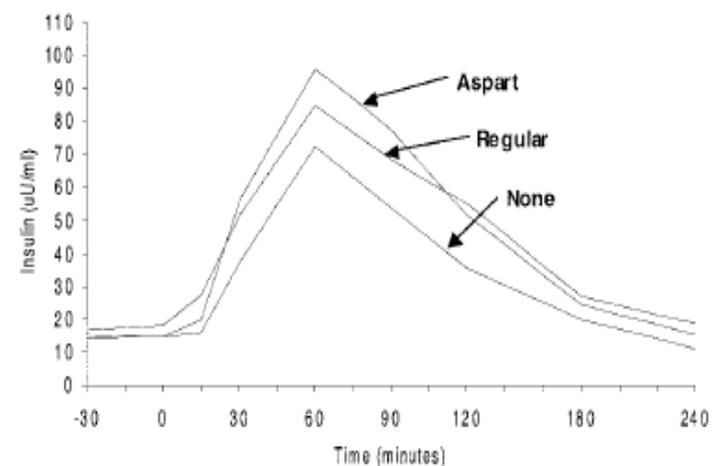
# Análogos de insulina

- Lentos: Detemir (categoría B de FDA)
- ✂ Glargina (no autorizada en embarazo)
- ✂ Rápidos: Aspártica y Lispro (categoría B de FDA)
- ✂ Glulisina (no autorizada en embarazo)

# Comparison of an Insulin Analog, Insulin Aspart, and Regular Human Insulin With No Insulin in Gestational Diabetes Mellitus

*Diabetes Care* 26:183–186, 2003

regular insulin. Because the peak postprandial glucose concentration is 1 h after eating (11), a rapid-acting insulin analog that reaches peak concentration at about 1 h after injection would be ideal. Data on nonpregnant diabetic patients document that the rapid-acting insulin analog, insulin aspart, peaks at 40 to 60 min after injection and thus can be used to blunt the peak postprandial glucose concentrations (15). Before insulin aspart can be prescribed in pregnancy, the safety and efficacy of this insulin analog will need to be



**Figure 1**—Mean insulin concentrations during 4-h meal tests with no exogenous insulin, regular human insulin, or insulin aspart.

# Objetivos del tratamiento

- Glicemia capilar en ayunas: 70-90 mg/dl
- Glicemia capilar 1 hs postprandial: 90-120 mg/dl
  - $\leq 140$  (por publicar)
- HbA1c mensual  $< 6.5\%$
- Automonitoreo
  - Optimo: 3 veces al día
  - Mínimo: 3 veces por semana postprandial

# ¿Qué exámenes solicita y por qué?

- HbA1c
- Ecografía obstétrica
- TSH
- Resto de rutinas obstétricas

# Controles posteriores

- **Semanales**
  - Peso, IMC, aumento ponderal
  - P.A.
  - Glicemias capilares
  - Crecimiento fetal (Altura uterina)

• **Equipo Multidisciplinario**

# HISTORIA 3



- 22 años
- DM1 de (10 a)
- Consulta cursando 10 semanas de embarazo no deseado no planificado
- Sin complicaciones micro ni macro
- Mal control metabólico
- Hipoglucemias frecuentes 2 con perdida de conocimiento



- Vómitos esporádicos
- Recibe insulina NPH sc 38 preD 15 preC
- Se ajusta con insulina regular sc si tiene mas de 200 mg 3 UI
- No se controla hace 4 meses
- AP: IUA en 2 oportunidades
- Hepatitis en la infancia

# Preguntas



- ¿Qué exámenes solicita? Justifique
- ¿Qué conducta tomaría?
- Manejo de hipoglucemia en embarazada
- Pronóstico

# IMPORTANTE

- **Planificación del embarazo**
  - HbA1c 6.5-7%
- **Embarazo de alto riesgo**
- ✂ Hiperglicemia puede producir complicaciones durante toda la vida intrauterina (malformaciones y crecimiento)

# Embarazo **desaconsejado** si:

- Enfermedad coronaria no revascularizada
- Insuficiencia renal: cl crea < 50 ml/min o creatinina sérica > 1.5 mg/dl
- HTA que no mejora con tto
- RDP que no responde a fotocoagulación
- Gastroenteropatía severa
- Neuropatía autonómica cardiovascular severa

# ¿Qué exámenes solicita? Justifique

- HbA1c, Glicemia ayuno
- Examen de orina
- Microalbuminuria
- Urocultivo
- Azoemia, Creatininemia
- Hemograma, VES, Perfil lipídico
- Fondo de ojo trimestral – oftalmólogo
- TSH, T4L, Ac anti TPO.

# ¿Que conducta tomaria ?

## DM tipo 1

- 1° trimestre
  - disminuye los requerimientos de insulina
  - disminuye la resistencia a la insulina
  - tiende a la hipoglucemia
- 3° trimestre
  - Aumenta requerimientos de insulina

- Consulta con Nutricionista
- ✕ Insulinoterapia: Basal/bolo/ajustes
  - Ajustar NPH, conocer control previo
  - Ajuste con I. regular o Lispro según glicemia capilar a partir de 120
  - Dosis prandial: según hidratos de carbono (H.C)
    - Conteo o dosis fijas de H.C

Ej:

Comida	Gramos H.C
Desayuno	30
Colación	15
Almuerzo	70
Merienda	30
Cena	60
Colación	15

- **1U – 15g**
- **500/ DTI:**
  - **cuantos g de H.C**  
**metaboliza 1U de I.**

# Objetivos del tratamiento

- Glicemia capilar en ayunas: 70-100 mg/dl
- Glicemia capilar 1 hs postprandial: <140 mg/dl
- HbA1c mensual < 7%
- Ausencia de hipoglucemias severas
- Automonitoreo
  - 3-7 controles diarios pre y/o post prandiales

# Manejo de hipoglucemia



- Si **HGT  $\leq$  70 mg/dl:**
  - Pte conciente: jugo de frutas, refresco, caramelo
  - Pte inconciente: SG10% 250cc i/v a pasar rápido
- Valorar a los 15':
  - si HGT < 70 mg/dl: repetir procedimiento.
  - si HGT > 70 mg/dl: colación c / H.C complejos o adelantar comida si está próxima

Tabla I. Potenciales complicaciones de la DM-1 durante el embarazo.

I. Materna:	Abundancia de hiperglucemia, acidosis diabética, nefropatía, retinopatía, severidad de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, nefropatía crónica final, -ojos, -corazón, preeclampsia, infecciones del tracto genitourinario, anemia, hipertensión arterial, parto por cesárea, mayor riesgo en cesárea, mayor riesgo de complicaciones, mayor riesgo de parto prematuro.
II. Fetal:	Mayor riesgo de aborto espontáneo, mayor riesgo de muerte fetal, mayor riesgo de trauma al nacer.
III. Neonatal:	Síndrome de distress respiratorio, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipocalcemia, desequilibrio electrolítico.
IV. Infancia:	Mayor riesgo de diabetes insulínica, mayor riesgo de obesidad, DM-1, DM-2.

**Optimizar control metabólico previo y durante gestación**

# LACTANCIA MATERNA



- Tanto insulina (análogo y humana) pasan a la leche materna.
- La transferencia de metformina a la leche es mínima ( $< 0.4$  % de la concentración materna)
- Glibenclamida no ha sido detectada en la leche.