

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Seminario N°106

Diabetes tipo II y Embarazo

Dra. Trinidad Pinochet de la Jara, Dr.
Daniel Martin, Dra. Susana Aguilera,
Dra. Francesca Marengo
Universidad de Chile



Introducción

- Aumento de la prevalencia de diabetes tipo II asociado a cambios epidemiológicos: mayor sedentarismo, obesidad, alimentación rica en grasas saturadas.
- Glicemia: mientras más cercana a la normalidad metabólica, mejores resultados en la madre y el hijo.
- Toda hiperglicemia en el embarazo debe ser abordada como una urgencia.

Epidemiología



- Se ha reportado que la diabetes pregestacional se encuentra presente en 1 a 2% de todos los embarazos.
- Diabetes mellitus tipo 2 se ha convertido en la forma más común de diabetes pregestacional.
- Mayor prevalencia en raza negra, nativa americana o hispánica.
- Aumento relacionado con aumento en tasas de obesidad.

Diagnóstico Diabetes Pregestacional



- Mujer con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que se embaraza, o que cumple con los criterios diagnósticos de la OMS en el primer trimestre:
 - Síntomas clásicos de diabetes y glicemia mayor o igual a 200 mg/dL
 - Glicemia en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL confirmada con una segunda glicemia
 - Glicemia mayor o igual a 200 mg/dL dos horas después de una carga de 75 gr de glucosa.

Metas control no glicémico



- Ganancia de peso adecuada
- Prevención, detección y tratamiento oportuno de complicaciones obstétricas asociadas.
- Seguimiento y control de complicaciones crónicas de diabetes
- Manejo óptimo del parto
- Control y seguimiento individualizado.

Metas control glicémico

GLICEMIA CAPILAR	VALORES
Antes del desayuno	60-90mg/dl
Antes de otras comidas	60-105mg/dl
1 hora después de las comidas	<140mg/dl
2 horas después de las comidas	<120mg/dl
2:00 a 4:00 AM	>60mg/dl
Hemoglobina glicosilada A1c (DPG)*	<6%

Control preconcepcional

- Permite mejorar resultados maternos y fetales
- Resultados:
 - Reducción **malformaciones**
 - (RR = 0,25 – NNT = 17)
 - Reducción **parto prematuro**
 - (RR = 0,7- NNT= 8)
 - Reducción **mortalidad perinatal**
 - (RR=0,35-NNT= 32)
 - Reducción **hiperglicemia materna 1er trimestre**
 - (HbA1c : - 2,43%)

Complicaciones de diabetes: retinopatía



- Proliferativa y no proliferativa
- Se estima que entre $\frac{1}{4}$ y $\frac{1}{3}$ de las pacientes experimentan progresión de la retinopatía durante el embarazo.
- Sin RD: 10%. RDNP leve: 21%. RDNP moderada a severa: 55%
- Relación a mal control metabólico inicial y rápida corrección metabólica en período inicial.

Retinopatía: recomendaciones Minsal



Realizar un examen de fondo de ojo en el 1 ^{er} trimestre a toda mujer diabética que se embaraza.	A
Si el examen es normal o presenta RD no proliferativa leve o moderada, debe ser controlada por oftalmólogo cada 3 meses. Si presenta RD no proliferativa severa, deberá controlarse mensualmente.	C
Se indicará panfotocoagulación con láser por especialista al más mínimo brote de neovascularización	A

Complicaciones de diabetes: nefropatía



- Durante el embarazo aumenta normalmente la VFG y la proteinuria.
- Fórmulas de estimación VFG no validadas para embarazo: evaluación fx renal con **creatinina**.
- Embarazo **no se asocia a desarrollo de ND**, sin embargo $\frac{3}{4}$ de las ND ya establecidas **progresan** a proteinuria en rango nefrótico.

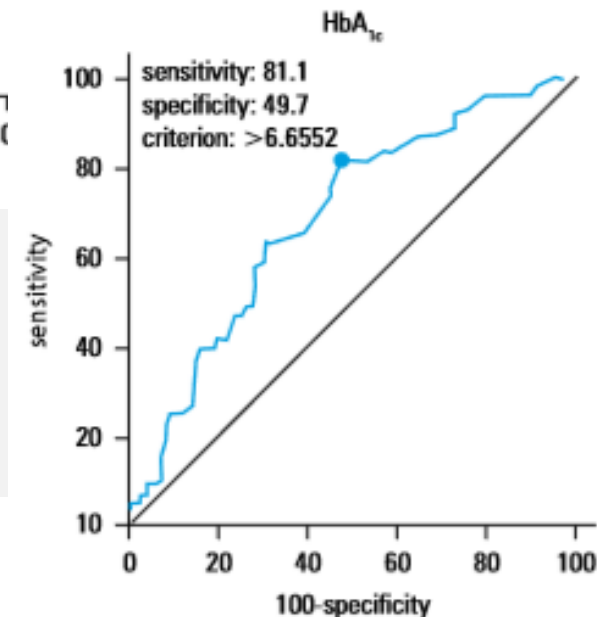
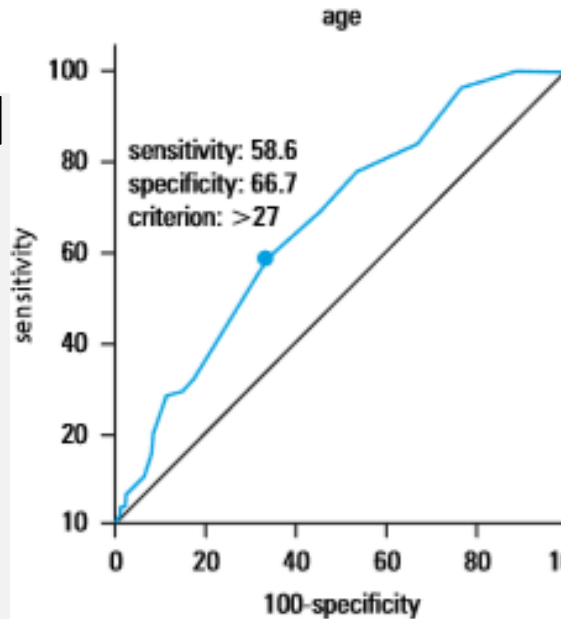
Nefropatía: recomendaciones Minsal



Detectar y cuantificar la presencia de proteinuria en toda embarazada con el antecedente de proteinuria antes del embarazo o en quien se sospecha el diagnóstico de preeclampsia.	C
Niveles iguales o mayores a 300 mg/día de proteinuria persistente en ausencia de infección urinaria durante las primeras 20 semanas del embarazo indican la presencia de nefropatía diabética.	C
Utilizar niveles de creatinina plasmática para evaluar la función renal en embarazadas con micro o macroalbuminuria; el uso de fórmulas (MDRD, Cockcroft-Gault otras) en la gestación no está validado.	A
Optimizar el control glicémico y de la presión arterial en embarazadas con nefropatía diabética reduce el riesgo o retarda la progresión de la nefropatía diabética.	A
El uso de IECA o ARaII durante el embarazo está contraindicado.	A

Complicaciones obstétricas: abortos

- Mayor probabilidad de pérdida reproductiva 1er trimestre
- Asociación con:
 - Edad materna
 - Control glicémico (HbA_{1c})
 - Planificación embarazo



Complicaciones obstétricas: malformaciones congénitas



- Mayor riesgo de malformaciones respecto de población no diabética.
- Principal factor de riesgo es hiperglicemia en período de organogénesis.

Complicaciones obstétricas: malformaciones congénitas



Maternal Diabetes Mellitus and Infant Malformations

Jeanne S. Sheffield, MD, Erin L. Butler-Koster, MD, Brian M. Casey, MD,
Donald D. McIntire, PhD, and Kenneth J. Leveno, MD

Table 4. Grouped Infant Malformations According to Maternal Diabetes Status

Major malformation group	No diabetes (n = 142,509)	Pregestational diabetes (n = 410)	Class A ₁ gestational diabetes (n = 2047)	Class A ₂ gestational diabetes (n = 230)
Aneuploidy	267 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.1)	3 (1.3)*
Recognizable syndrome	94 (0.1)	1 (0.2)	3 (0.2)	0
Principal organ system	1760 (1.2)	23 (5.6)*	19 (0.9)	8 (3.5)*

Percents are shown in parentheses.

* Indicates $P < .001$ compared with women without diabetes.

- 1,5% en no diabéticas
- 1,2% DG sin hiperglicemia ayunas
- 4,8% DG con hiperglicemia ayunas
- **6,1% DPG**

Complicaciones obstétricas: síndrome hipertensivo



- Se realiza el diagnóstico de preeclampsia en un **10 a 14 % de embarazos** con diabetes mellitus tipo 2 (versus 2-7% en no diabéticas).
- Diabetes mellitus constituye un factor de riesgo para preeclampsia precoz y tardía, incluso tras estratificar por IMC.

Medidas terapéuticas



- Alimentación
- Actividad física
- Monitoreo glicémico
- Insulinoterapia
- Antidiabéticos orales

Recomendaciones Minsal



Toda mujer con DM tipo 1 requiere tratamiento con insulina. Se recomienda utilizar insulinas humanas convencionales, NPH e insulina rápida, o alternativamente análogos de acción rápida lispro o aspártica, o el análogo de insulina basal, detemir.	A
Las mujeres con DM tipo 2 pregestacional que no logran las metas de glicemia con el tratamiento médico nutricional deben ser manejadas con insulina NPH, más insulina de acción rápida prandial, si fuera necesario.	A
Utilizar un esquema de tratamiento intensificado con múltiples dosis de insulina y automonitoreo para lograr las metas de control glicémico en mujeres con DM tipo 1 y tipo 2 durante el embarazo	A
No se recomienda iniciar tratamiento con AO durante el embarazo, excepto bajo protocolo de tratamiento o investigación (solo metformina o glibenclamida).	I

Insulinas humanas



- NPH:
 - Acción intermedia
 - Insulina basal
- Cristalina o regular:
 - Rápida
 - Control prandial

Análogos de insulina: acción rápida



Aspártica, Lispro y Glulisina

- Solo Lispro y Aspártica han sido estudiadas en el embarazo:
 - Perfiles aceptables de seguridad
 - Transporte mínimo a través de la placenta
 - Sin evidencia de teratogénesis.

Análogos de insulina: acción rápida



Aspártica, Lispro y Glulisina

- Peak de acción precoz con curva parecida a la secreción normal estimulada por el alimento.
- Duración más corta que la insulina humana.
- Permite que la inyección sea próxima a la comida y no se asocie a periodos de hipoglicemia.
- Solo ventaja práctica. Mejor control postprandial que no se refleja en la hemoglobina glicosilada.

Análogos de insulina: acción lenta



Glargina y Detemir

- No han sido estudiados en profundidad en ensayos clínicos randomizados de mujeres embarazadas.
- Indicadas en mujeres con horarios laborales irregulares que no les permiten un régimen acorde con la acción de NPH, y en mujeres DM1 muy inestables que no logran control.

Análogos de insulina: acción lenta



Glargina y Detemir

- Glargina:
 - No aprobada en embarazo.
 - Actividad se mantiene constante durante 24 horas, y este nivel puede no ser lo óptimo para las necesidades basales diurnas y nocturnas.
 - Difícil su manejo en el tercer trimestre, en que pueden requerirse grandes ajustes en la dosis de insulina.
- Detemir:
 - Aprobada por la FDA para su uso en embarazo (clase B).
 - Desventaja: dificultad para titular las dosis de manera rápida en 24 horas.

Insulinas



Table 1. Action Profile of Commonly Used Insulins

Type	Onset of Action	Peak of Action (Hours)	Duration of Action (Hours)
Insulin lispro	1–15 minutes	1–2	4–5
Insulin aspart	1–15 minutes	1–2	4–5
Regular insulin	30–60 minutes	2–4	6–8
Isophane insulin suspension (NPH insulin)	1–3 hours	5–7	13–18
Insulin glargine	1–2 hours	No peak	24
Insulin detemir	1–3 hours	Minimal peak at 8–10 hours	18–26

Abbreviation: NPH, neutral protamine Hagedorn.

Modified from Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;102:857–68.

Hipoglicemiantes orales



- Ventajas:
 - Bajo costo
 - Fácil administración
 - Amplia disponibilidad
- Desventajas:
 - Cruzan barrera placentaria
 - Riesgo de hipoglicemia neonatal
 - ¿Teratogenicidad?
 - No aprobados por la FDA



Biguanidas

Metformina

- Inhibición de la neoglucogénesis hepática y la absorción de glucosa.
- Aumenta la sensibilidad de los receptores del musculo y tejido graso, estimulando la captación de glucosa por las células periféricas.
- Atraviesa la placenta, elevada concentración fetal.
- No se han reportado anomalías congénitas.

López (2016). Tratamiento de la diabetes en el embarazo: ¿algo nuevo? Rev med clin condes 27(2) 257-265

Manzanares et al. Nuevas Propuestas en terapia farmacológica en la diabetes durante el embarazo.

Pavlovic et al (2013). Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura. Rev chil obstet ginecol 78(3): 167-178



Biguanidas

Metformina

- Al comparar con insulina:
 - No logra compensación en un 46% de los casos
 - Asociada a insulina: menor ganancia de peso materno y menores requerimientos insulínicos.
 - Menos síndrome hipertensivo del embarazo, pero se reporta más parto pretermino.
- No se conocen a cabalidad sus efectos a mediano y largo plazo.
- Guías MINSAL recomiendan solo prescribir en protocolos de investigación o de tratamiento, idealmente no iniciar durante el embarazo.

López (2016). *Tratamiento de la diabetes en el embarazo: ¿algo nuevo?* *Rev med clin condes* 27(2) 257-265

Manzanares et al. *Nuevas Propuestas en terapia farmacológica en la diabetes durante el embarazo.*

Pavlovic et al (2013). *Hipoglicemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura.* *Rev chil obstet ginecol* 78(3): 167-178

Biguanidas

Metformin use in pregnancy: summary of evidence

The evidence outlined below is majorly based on small sample sizes and non-randomised trial data and must, therefore, be interpreted with caution.

GDM Good safety profile in mothers; reduced rates of severe hypoglycaemia (< 1.6 mmol/l) vs other agents; reduced pregnancy weight gain vs insulin; superior to glibenclamide for glucose control; more likely to fail in women with higher baseline glucose or presenting with diabetes earlier in pregnancy. Similar effects on newborn health vs insulin.

Type 2 diabetes Only observational evidence.

Long-term effects in offspring Equivocal evidence for changes in body composition; no differences in BP; no differences in motor, social and linguistic development at 18 months.

Fetal effects No convincing evidence for increase in congenital malformations or miscarriage; long-term effects on health or metabolism during adulthood not known.

Sulfanilureas



- Secretagogos
- Actúan a través de los canales de calcio de las células beta pancreáticas estimulando la secreción de insulina y la sensibilidad de insulina en los tejidos periféricos.
- Primera y segunda generación.

Sulfanilureas: primera generación



Tolbutamida, colpropiramida, tolazamida

- Cruzan la placenta en forma moderada (tolbutamida 21.5%, colpropiramida 11%)
- Pueden causar hiperinsulinemia fetal, que a su vez puede conducir a macrosomía e hipoglicemia neonatal prolongada.
- Actualmente en desuso.

Sulfanilureas: segunda generación



Glibenclamida (glyburida), Glipizida, Glimeperide

- Mayor potencia que primera generación
- Estudios anteriores reportan transferencia placentaria baja (3.9-6.6%)
- Estudios recientes postulan transferencia placentaria variable, a causa de polimorfismos y cantidad de transportadores: **concentración en sangre de cordón en promedio 50-70% de sangre materna.**

Manzanares et al. Nuevas Propuestas en terapia farmacológica en la diabetes durante el embarazo.

López (2016). Tratamiento de la diabetes en el embarazo: ¿algo nuevo? Rev med clin condes 27(2) 257-265

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Schwartz RA, Rosenn B, Aleksa K, Koren G. Glyburide transport across the human placenta. Obstet Gynecol. 2015 Mar;125(3):583-8

Sulfanilureas: teratogenicidad



- Meta-análisis 471 pacientes expuestas a sulfanilureas o biguanidas versus 1344 no expuestas
- Sin diferencias significativas en tasas de malformaciones mayores.
- Estudios heterogéneos. Difícil separar efecto de los producidos por la hiperglicemia en el primer trimestre.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Gutzin SJ, Kozer E, Magee LA, Feig DS, Koren G. The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis. Can J Clin Pharmacol. 2003 Winter;10(4):179-83

Sulfanilureas: resultado perinatal



- Escasa información en pacientes con diabetes mellitus 2, a diferencia de pacientes con diabetes gestacional.
- Estudio de cohorte retrospectivo
 - 379 embarazos en Sudáfrica con exposición prolongada a glibenclamida
 - Mayor mortalidad perinatal versus cambio precoz a insulina.
 - Resultados no replicados por otros estudios.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Ekpebegh CO, Coetzee EJ, van der Merwe L, Levitt NS. A 10-year retrospective analysis of pregnancy outcome in pregestational Type 2 diabetes: comparison of insulin and oral glucose-lowering agents. Diabet Med. 2007 Mar;24(3):253-8.

Meglitinidas



Repaglinida y Nateglinida

- Secretagogos: estimulan la secreción de insulina
- Acción más rápida y de duración más corta que sulfanilureas: mayor control de hiperglicemia postprandial.
- Estudios reportan transferencia placentaria materno fetal 1,5% (versus 6,7% feto materna)

Manzanares et al. Nuevas Propuestas en terapia farmacológica en la diabetes durante el embarazo.

MINSAL. Guía Diabetes y embarazo.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Tertti et al. (2011). Transfer of repaglinide in the dually perfused human placenta and the role of organic anion transporting polypeptides (OATPs). European Journal of Pharmaceutical Sciences, 44(3), 181-186

Meglitinidas: teratogenicidad y resultado perinatal



- Reporte de 3 pacientes expuestas a repaglinida hasta la 7ma semana de gestación
- Recién nacidos vivos sin malformaciones
- Sin información respecto a exposición a mayores edades gestacionales.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Mollar-Puchades MA, Martin-Cortes A, Perez-Calvo A, Diaz-Garcia C. Use of repaglinide on a pregnant woman during embryogenesis. Diabetes Obes Metab. 2007 Jan;9(1):146-7

Napoli A, Ciampa F, Coletrella A, Falluca F. Use of repaglinide during the first trimester of pregnancy in two type 2 diabetic women. Diabetes Care 2006;29(10):2326-2327

Tiazolidinedionas o Glitazonas



Rosiglitazona y Pioglitazona

- Agonistas PPAR γ : insulino-sensibilizadores
- Traspasan barrera placentaria
- Poca información sobre seguridad en el embarazo: reportes de casos sobre uso en el primer trimestre, obteniéndose recién nacidos de término sin patologías.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Chan, Louis Yik-Si et al. Poca información sobre seguridad en el embarazo. Fertility and Sterility, Volume 83, Issue 4, 955 – 958

Haddad GF, Jodicke C, Thomas MA, Williams DB, Aubuchon M. Case series of rosiglitazone used during the first trimester of pregnancy. Reprod Toxicol. 2008 Oct;26(2):183-4.



Inhibidores alfa glucosidasa

Acarbosa y Miglitol

- Disminuyen la fragmentación y absorción de carbohidratos en el intestino.
- Se utilizan por lo general en combinación con otros antidiabéticos orales o insulina.
- Pocos datos sobre uso en el embarazo; dada su escasa absorción (2%) no es probable un paso transplacentario.
- Reporte de 6 embarazos con alteraciones de glicemia (no diabéticas): sin complicaciones

Manzanares et al. Nuevas Propuestas en terapia farmacológica en la diabetes durante el embarazo.

MINSAL. Guía Diabetes y embarazo.

Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med 2014; 31: 282–291

Zarate A et al. Eficacia de la acarbosa para controlar el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante la gestación. Ginecol Obstet Mex 2000; 68: 42 –45

Incretinas: GLP1

Exenatida y Liraglutida

- Agonistas de receptor GLP1: miméticos de incretina, aumentando biosíntesis y secreción de insulina en páncreas.
- Administración subcutánea
- Embarazo: sin estudios en humanos. En animales: **retardo de crecimiento y defectos esqueléticos.**

Incretinas: Inhibidores DPP4



Sitagliptina, Saxagliptina y Linagliptina

- Inhibidores dipeptidil peptidasa 4 (DPP4): enzima que degrada incretinas, permitiendo mayor liberación de insulina postprandial.
- Embarazos: Sin efectos adversos reportados en animales. Sin estudios en humanos.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med 2014; 31: 282–291



Glifozinas

Canaglifozina, Dapagliflozina y Empagliflozina

- Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2): acción en túbulo renal disminuyendo reabsorción glucosa.
- En teoría: mayor riesgo infección urinaria secundaria a glucosuria
- Embarazo: en animales, reportes de **alteraciones genitourinarias fetales**. Sin información en humanos.

Advances in oral anti-diabetic drugs in pregnancy. Geetha Mukerji and Denice S. Feig. A Practical Manual of Diabetes in Pregnancy: second edition. David McCance, Michael Maresh, David A. Sacks. 2018.

Holt RIG, Lambert KD. The use of oral hypoglycaemic agents in pregnancy. Diabet Med 2014; 31: 282–291

Manejo glicemia intraparto

- *Fase latente*
 - Demandas metabólicas mínimas
 - HGT cada 2 a 4 horas con ingesta disminuida o pre/postprandial con ingesta conservada
- Fase activa
 - Demandas metabólicas e hídricas altas, similares el ejercicio intenso: requieren aporte EV de glucosa (Suero glucosado 5% 125 cc/hr)
 - HGT horario
- Antidiabéticos orales no indicados. **Manejo hiperglicemia con insulinas rápidas.**

Manejo glicemia intraparto: metas glicemia



- No existe consenso acerca del nivel óptimo de glicemia que permita disminuir las complicaciones neonatales.
- ACOG: **<100 mg/dL**. Endocrine Society Clinical Practice Guidelines: **72-126 mg/dL**.
- Niveles de glicemia sobre 140 mg/dL se asocian con hipoglicemia neonatal.
- Complicación más grave de la hiperglicemia intraparto: **hiperglicemia fetal, con aumento de requerimientos de oxígeno, riesgo de hipoxia y acidosis.**

Manejo glicemia intraparto: insulina



- Mujeres con diabetes mellitus tipo 2 producen suficiente insulina endógena para mantener euglicemia, por lo que podrían no requerir insulina exógena.
- Requerimientos disminuyen considerablemente en fase activa
- Si hiperglicemia: inicio de insulina rápida de forma subcutánea o en infusión endovenosa (1,25 unidades/hr) titulando para mantener HGT <110 mg/dL.

Manejo glicemia: cesárea programada



- Primera hora de la mañana
- Mantener dosis nocturna de antidiabéticos orales, insulina NPH o insulina rápida. Insulinas de larga acción (determir o glargina) 50% de dosis.
- Suspender dosis matinal y control de HGT.
- Evitar hiperglicemia intraoperatoria: mayor riesgo de hiperglicemia neonatal e infecciones herida materna.

Manejo glicemia: inducción trabajo de parto



- Iniciar idealmente durante la mañana.
- Mantener dosis habituales de insulina y antidiabéticos orales la noche anterior.
- Reducir dosis de insulina 50% al iniciar inducción.
- Metformina no causa hipoglicemia, y puede mantenerse hasta el inicio del trabajo de parto.
- Glibenclamida podría mantenerse mientras se mantenga ingesta, con control estricto de HGT.