



PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



REVISIÓN

Cribado precoz de diabetes gestacional y macrosomía



Nerea Maiz^{a,*} y Walter Plasencia^b

^aUnidad de Medicina Fetal, Servicio de Obstetricia y Ginecología, BioCruces Health Research Institute, Hospital Universitario Cruces, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Barakaldo, Vizcaya, España

^bUnidad de Medicina Fetal, Hospiten, Islas Canarias, Tenerife, España

Recibido el 7 de julio de 2014; aceptado el 10 de julio de 2014

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Diabetes gestacional;
Macrosomía fetal;
Cribado;
Primer trimestre

Resumen La diabetes gestacional (DG), con una prevalencia de un 9%, se asocia a una elevada morbilidad materna y perinatal. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la hiperglucemia materna reducen el riesgo de macrosomía fetal y sus complicaciones intraparto. En el primer trimestre se puede identificar factores de riesgo de DG de la historia materna (edad, obesidad, macrosomía o DG en gestaciones previas, antecedente familiar de diabetes), marcadores bioquímicos (adiponectina, sex hormone-binding globuline y otros) y marcadores biofísicos (arteriografía, adiposidad visceral). Entre los factores de riesgo de macrosomía destacan la obesidad y la diabetes en la historia materna, pregnancy associated plasma protein-A y fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana como marcadores bioquímicos y la translucencia nuchal y Doppler de arterias uterinas como marcadores biofísicos. Combinando los marcadores mediante modelos de predicción, y con una tasa de falsos positivos del 10%, se puede alcanzar una tasa de detección del 65 y el 35% para DG y macrosomía, respectivamente.

© 2014 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gestational diabetes;
Fetal macrosomia;
Screening;
First trimester

Early screening of gestational diabetes and macrosomy

Abstract Gestational diabetes (GD), which has a prevalence of 9%, is associated with high maternal and perinatal morbidity. Early diagnosis and treatment of maternal hyperglycemia reduce the risk of macrosomia and the associated intrapartum complications. Risk factors for GD can be identified in the first trimester from maternal history (age, obesity, previous macrosomia or GD, family history of diabetes), biochemical markers (adiponectin, sex hormone-binding globuline and others), and biophysical markers (arteriography, visceral adiposity). Risk factors for macrosomia include obesity and diabetes in the maternal history, pregnancy associated plasma protein-A and free β subunit of human chorionic gonadotropin as biochemical markers, and nuchal translucency and uterine artery Doppler as biophysical markers. Prediction models

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nereamaiz@yahoo.es (N. Maiz).

combining maternal history, biochemical and biophysical markers can achieve a detection rate of 65% and 35% for GD and macrosomia, respectively, with a false positive rate of 10%.

© 2014 SEGO. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La prevalencia de la diabetes gestacional (DG) varía en función de los criterios utilizados para su cribado y diagnóstico, la población estudiada, la raza, la edad y el índice de masa corporal (IMC). En los países con economía avanzada, oscila entre un 1,7 y un 11,6%¹, y en España se sitúa alrededor de un 9%².

La DG se asocia a una alta morbilidad a corto y largo plazo, tanto para la madre como para el recién nacido.

Las mujeres con DG tienen un mayor riesgo de preeclampsia durante el embarazo y una mayor tasa de cesárea³. Entre las complicaciones maternas a largo plazo, se ha descrito una asociación con diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, obesidad y síndrome metabólico⁴.

Durante la gestación, una de las complicaciones más graves y frecuentes de la diabetes es el excesivo crecimiento fetal y las complicaciones derivadas de este. Como consecuencia de la hiperglucemia materna, el feto está expuesto a unos niveles elevados de glucosa, que intenta compensar mediante un aumento de secreción de insulina. El crecimiento fetal excesivo provocado por la hiperinsulinemia da lugar a fetos macrosómicos y un mayor riesgo de distocia de hombros, lesión del plexo braquial y asfixia perinatal⁵. Entre las complicaciones neonatales, se encuentran el síndrome de distrés respiratorio, hipoglucemia e ictericia⁴. Como efectos a largo plazo, en estos niños se ha observado una mayor prevalencia de obesidad, síndrome metabólico⁶ y diabetes mellitus tipo 2^{4,7}.

El tratamiento mediante dieta de la DG reduce las complicaciones derivadas de esta, principalmente la macrosomía y la distocia de hombros⁸. En 2005, en un ensayo clínico que aleatorizó a 490 mujeres⁹, encontró una reducción de un 67% en el número de complicaciones serias perinatales (muerte, distocia de hombros, fractura ósea, parálisis nerviosa) (RR 0,33, $p = 0,01$). En el 2009, otro ensayo clínico que aleatorizó a 958 mujeres con DG mostró una reducción significativa de un 59% en el número de fetos con peso por encima de 4.000 g, del 51% de fetos grandes para la edad gestacional, del 21% en la tasa de cesáreas y del 63% en la distocia de hombros¹⁰. Asimismo, disminuyó un 54% el diagnóstico de preeclampsia en gestantes con DG.

Las complicaciones perinatales no solo se asocian a gestantes con el diagnóstico establecido de DG, también ocurren asociadas a otros estados de hiperglucemia¹¹. Cuando los niveles de glucemia no alcanzan el umbral establecido para el diagnóstico de DG, como cuando existe un resultado anormal en el test a la hora de sobrecarga de 50 g de glucosa, con un test normal de sobrecarga con 100 g de glucosa, existe un mayor riesgo de macrosomía, distocia de hombros y cesárea¹². En este grupo de mujeres, un tratamiento mediante dieta reduce significativamente la prevalencia de macrosomía respecto a aquellos sin tratamiento^{13,14}.

Ante la evidencia de que la hiperglucemia, a niveles menores de lo que hoy en día se considera una DG, representa un riesgo para el feto, muchos autores, y algunas sociedades,

proponen estrategias más agresivas en el cribado y el diagnóstico de la DG, que van desde modificar los métodos de cribado hasta adelantar el cribado y el tratamiento al primer trimestre.

Estrategias de cribado y diagnóstico

Existen diferentes estrategias para el cribado y el diagnóstico de la DG, y durante años ha habido una falta de uniformidad internacional, habiendo discrepancias en la población cribada (universal vs. alto riesgo), la edad gestacional del cribado, el tipo de test y los puntos de corte de glucemia empleados¹⁵. La estrategia utilizada en España y otros países desde hace más de 20 años ha sido la llamada estrategia de 2 pasos, en la que se hace un primer test a la hora de la ingesta de 50 g de glucosa (test de O'Sullivan) y, en caso de un resultado positivo (≥ 140 mg/dl), se administra una sobrecarga oral de glucosa de 100 g y determinación de glucemias basal, a la hora, 2 y 3 h. Este test es realizado entre la semana 24 y 28, salvo en aquellas pacientes de riesgo en las que se realiza, adicionalmente, en el primer trimestre¹⁶.

Algunas asociaciones, como la International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)¹⁷, la American Diabetes Association¹⁸ y la Organización Mundial de la Salud¹⁹ han abogado por un cribado de un solo paso (sobrecarga de 75 g de glucosa) y con puntos de corte de glucemia más bajos, apoyándose, por un lado, en los hallazgos del estudio Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO)³ y, por otro, en los trabajos de Crowther y de Landon, los cuales, utilizando puntos de corte de glucemia más bajos, demostraron una asociación con resultados perinatales adversos³ y una mejora en los mismos cuando estas mujeres recibieron tratamiento^{9,10}. Esta medida ha sido criticada por asociaciones, como el National Institute of Health²⁰ o el American College of Obstetricians and Gynecologists²¹, y otros autores²², exponiendo, en primer lugar, una falta de evidencia en la mejora de resultados perinatales con estos criterios diagnósticos y, en segundo lugar, que estos criterios darían lugar a un aumento en el número de casos de DG diagnosticados, para lo cual se debería estar preparado y asumir las implicaciones sobre los sistemas públicos de salud, la práctica médica y el impacto económico²³.

En un estudio prospectivo reciente en el que se comparó la prevalencia de DG y los resultados perinatales en una cohorte a la que se aplicó los criterios de la IADPSG, con una cohorte histórica a la que se había aplicado una política de cribado de 2 pasos, ha mostrado un aumento de la prevalencia de DG, con una mejora en los resultados perinatales, incluyendo macrosomía, tasa de cesáreas, tasa de prematuridad y de hipertensión gestacional, siendo coste efectivo²⁴.

Predicción de macrosomía

El objetivo del cribado de DG es evitar o reducir las complicaciones desarrolladas durante el embarazo, más que

evitar las consecuencias a largo plazo. Sin embargo, no solo la diabetes se asocia a fetos macrosómicos, también la obesidad materna es un factor de riesgo independiente. En un estudio multicéntrico español con más de 9.000 gestantes, un 23% de las macrosomías fueron atribuibles a la obesidad materna cuando el IMC era superior a 26 kg/m², mientras que tan solo un 4% eran atribuibles a la DG²⁵. Además, la obesidad materna tiene un efecto sinérgico con la DG para la macrosomía²⁶.

Cribado en el primer trimestre

Historia clínica

La identificación precoz de la DG y una intervención podrían resultar beneficiosas tanto para el feto como para la madre. Por este motivo, algunas sociedades recomiendan realizar un cribado de DG en la primera visita de embarazo en mujeres de alto riesgo^{16,27}. Entre los factores de riesgo de DG descritos en la literatura se encuentran la edad materna, la obesidad, el antecedente de feto macrosómico, la DG previa, un familiar de primer grado diabético o la pertenencia a grupo étnico con alta prevalencia de diabetes.

En la práctica clínica, existen diferentes estrategias para aplicar los factores de riesgo. Una de ellas consiste en describir factores de riesgo y realizar un test diagnóstico de DG en la primera visita de embarazo a aquellas mujeres que presenten alguno de estos factores, que son clasificadas como gestantes de alto riesgo. Esta estrategia ha sido adoptada en varias guías clínicas^{16,27}. El inconveniente de este método es que la suma de estos factores, o la incorporación de nuevos factores de riesgo, aumenta el porcentaje de falsos positivos o de mujeres clasificadas como alto riesgo.

Otra estrategia es utilizar un sistema de «score» o puntuación, donde a cada factor de riesgo se le asigna una puntuación, y se considera de alto riesgo a aquellas mujeres que superen un punto de corte en la puntuación^{28,29}. Este método puede alcanzar una tasa de detección del 68%, con una tasa de falsos positivos del 29%³⁰.

Y una tercera estrategia, similar a la anterior, es mediante un modelo de predicción, donde a cada factor de riesgo se le asigna un peso específico y se calcula la probabilidad de que una mujer desarrolle una DG, de forma similar al cálculo de riesgo para síndrome de Down. Aquellas con una probabilidad superior a un punto de corte establecido con anterioridad se consideran como alto riesgo³¹.

Tanto en el modelo de score como en el de predicción, las mujeres de alto riesgo serían sometidas a pruebas diagnósticas de DG, que se pueden realizar de forma precoz, pero disminuye considerablemente el número de mujeres consideradas como alto riesgo. Así, mediante un modelo de predicción, utilizando como punto de corte un riesgo del 2%, la tasa de detección para DG sería de un 75%, con una tasa de falsos positivos (TFP) de un 42%, y para un riesgo de un 4% la tasa de detección sería del 46% y la TFP, un 12%. Los puntos de corte se pueden modificar arbitrariamente³¹.

Entre los factores de riesgo de la historia materna para la macrosomía fetal, además de a la obesidad y la DG, se incluyen la edad materna, la paridad, el antecedente de macrosomía y la diabetes mellitus preexistente^{32,33}.

Marcadores bioquímicos

En los últimos años, se han estudiado múltiples marcadores bioquímicos para la predicción de DG y de macrosomía fetal (tabla 1).

La adiponectina es una proteína con propiedades antiinflamatorias y antiaterogénicas, y sensibilizante de la insulina, y que muestra niveles bajos en individuos con diabetes tipo 2³⁴ y mujeres con ovarios poliquísticos³⁵. Además, en sujetos sanos la concentración baja de adiponectina es un factor de riesgo de diabetes tipo 2. En el primer trimestre de gestación, también numerosos estudios han encontrado una asociación entre niveles bajos de adiponectina en gestaciones que posteriormente van a desarrollar DG³⁶⁻⁴¹ o fetos macrosómicos⁴².

Hay una asociación entre los niveles bajos de sex hormone-binding globuline (SHBG) en el primer trimestre y el riesgo de desarrollar DG^{40,43-45}. Este efecto es, además, independiente de otras características físicas maternas que pueden afectar a los niveles de SHBG, como la edad, el peso, la raza o el tabaquismo, y de otras hormonas que también pueden influir, como la testosterona y el estradiol. Los niveles de SHBG se correlacionan inversamente con la tolerancia a la glucosa, los niveles de insulina y la resistencia a la insulina, y los niveles bajos de SHBG se asocian con el desarrollo de la diabetes tipo 2⁴³. Además, una de las ventajas de la SHBG como marcador es que carece de variación diurna, y se puede determinar sin ayuno previo.

La proteína C reactiva (PCR) es un indicador de inflamación sistémica, cuyos niveles se encuentran aumentados en individuos con diabetes tipo 2⁴⁶ y mujeres con ovarios poliquísticos⁴⁷. La PCR es más alta en primer trimestre de embarazo en aquellas mujeres que van a desarrollar una DG; sin embargo, las diferencias dejan de ser estadísticamente significativas al incluir en un modelo de predicción características maternas que incluyan el IMC, sugiriendo que esta elevación podría ser mediada, en parte, por el aumento del IMC^{44,48}.

La follistatin-like-3 (FSTL3) es una proteína que desempeña un importante papel en la homeostasis de la glucosa⁴⁹. Aunque en 2010 Thadhani et al. demostraron concentraciones más bajas en primer trimestre en mujeres que desarrollaron DG⁵⁰; estos resultados no han podido ser reproducidos en estudios posteriores⁴⁰.

Se han encontrado niveles altos de visfatina en estados de resistencia a la insulina, incluyendo la obesidad y la diabetes mellitus⁵¹. Durante el embarazo, la concentración de visfatina es más alta en gestantes a término con DG o con fetos grandes para la edad gestacional⁵². En primer trimestre también parece haber una mayor concentración de visfatina en mujeres que van a desarrollar una DG⁵³.

En gestaciones con DG se ha descrito una alteración en la secreción de glucoproteínas⁵⁴. En el primer trimestre de embarazo, la concentración de fibronectina glucosilada es más alta en mujeres que van a presentar una DG, incluso después de ajustar para factores de la historia clínica materna⁵⁵.

La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es una forma de hemoglobina que refleja los niveles plasmáticos de glucosa en un periodo prolongado y suele utilizarse tanto en el cribado de diabetes como en la valoración del control glucémico en pacientes diabéticos. En un estudio de cohortes, niveles elevados de HbA1c (entre el 5,7 y el 6,4%) en el primer

Tabla 1 Resumen de los estudios publicados sobre marcadores bioquímicos de diabetes gestacional del primer trimestre

Artículo	Marcador bioquímico	N	Tipo de estudio y población	EG (semanas)	Resultados
<i>Adiponectina</i>					
Williams et al., 2004 ³⁸	Adiponectina	111	Casos (n = 41) y controles (n = 70)	13	4,4 vs. 8,1 µg/ml, p < 0,001
Georgiou et al., 2008 ³⁷	Adiponectina	28	Casos (n = 14) y controles (n = 14)	11	TD 73% para TFP 33% 3,0 vs. 4,9 pg/ml; p = 0,001
Lain et al. 2008 ³⁶	Adiponectina	59	Casos (n = 30) y controles (n = 29)	< 16	4,3 vs. 6,9 µg/ml, p < 0,001 4.º cuartil OR ajustada 10,2
Paradisi et al., 2010 ⁴¹	Adiponectina	50	Cohortes, alto riesgo Prevalencia DG 24% (12/50)	8-11	No diferencias significativas entre DG y no DG
Nanda et al., 2011 ⁴⁰	Adiponectina	380	Casos (n = 80) y controles (n = 300)	11-13	0,55 vs. 1,02 MoM, p < 0,05
Lacroix et al., 2013 ³⁹	Adiponectina	445	Bajo riesgo Prevalencia DG: 8,5% (38/445)	6-13	9,67 vs. 11,92 µg/ml, p = 0,004
<i>SHBG</i>					
Thadhani et al., 2003 ⁴³	SHBG	138	Casos (n = 44) y controles (n = 94)	10, desviación estándar (DS) 2	187 vs. 233 nmol/l, p < 0,01
Smirnakis et al., 2007 ⁴⁴	SHBG	108	Casos (n = 35) y controles (n = 73)	11	185 vs. 255 nmol/l, p < 0,05
Caglar et al., 2012 ⁴⁵	SHBG	93	Cohortes, prevalencia DG 32,2% (30/93)	13-16	97,8 vs. 99,9 nmol/l, p < 0,01
Nanda et al., 2011 ⁴⁰	SHBG	380	Casos (n = 80) y controles (n = 300)	11-13	0,81 vs. 1,02 MoM, p < 0,05
<i>PCR</i>					
Wolf et al., 2003 ⁴⁸	PCR	137	Casos (n = 43) y controles (n = 94)	10-11	3,1 vs. 2,1 mg/l, p < 0,01 Diferencia estadísticamente no significativa al ajustar para características maternas
Smirnakis et al., 2007 ⁴⁴	PCR	108	Casos (n = 35) y controles (n = 73)	11	8,0 vs. 5,6 mg/l, p < 0,05 Diferencia estadísticamente no significativa al ajustar para características maternas
<i>FSTL3</i>					
Thadhani et al., 2010 ⁵⁰	FSTL3	164	Casos (n = 37) y controles (n = 127)	10-11	10.789 vs. 30.670 pg/ml, p < 0,001
Nanda et al., 2011 ⁴⁰	FSTL3	380	Casos (n = 80) y controles (n = 300)	11-13	8,31 vs. 9,00 ng/ml, p ≥ 0,05
<i>Visfatina</i>					
Ferreira et al., 2011 ⁵³	Vesfatina	400	Casos (n = 100) y controles (n = 300)	11-13	1,34 vs. 1,00 MoM, p < 0,05
<i>Fibronectina glucosilada</i>					
Rasanen et al., 2013 ⁵⁵	Fibronectina glucosilada	182	Casos (n = 90) y controles (n = 92)	5-13	132 vs. 80 mg/l, p < 0,001
<i>HbA1c</i>					
Fong et al., 2014 ⁵⁶	HbA1c	526	HbA1c 5,7-6,4% (n = 55) HbA1c < 5,7% (n = 471)	< 20	Riesgo DG 27,3% vs. 8,7% OR ajustada 2,38 (IC del 95%, 1,01-5,63; p = 0,048)

Tabla 1 (continuación)

Artículo	Marcador bioquímico	N	Tipo de estudio y población	EG (semanas)	Resultados
<i>Insulina</i>					
Bitó et al., 2005 ⁸⁹	Insulina basal	64	Alto riesgo	< 16	TD 33,3 y 41,7% para TFP 3,6 y 10,7%, respectivamente
Georgiou et al., 2008 ³⁷	Insulina 120 m TTOG	28	Casos (n = 14) y controles (n = 14)	11	Insulina: 45,9 vs. 13,4 μ U/ml, p < 0,001
Grewal et al., 2012 ⁵⁷	Insulina basal	215	Bajo riesgo	< 12	Prevalencia DG 15,5% TD del 80% para TFP de 42,6%
<i>Ácido úrico</i>					
Laughon et al., 2009 ⁵⁸	Ácido úrico	1.570	Bajo riesgo Prevalencia DG 4,6% (73/1570)	< 15	Ácido úrico en 1.º cuartil OR 3,25 TD del 46,6% para el cuartil más alto

DG: diabetes gestacional; FSTL3: follistatin-like-3; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; MoM: múltiplos de la mediana; OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva; SHBG: sex hormone-binding globuline; TD: tasa de detección; TFP: tasa de falsos positivos.

trimestre duplicaban el riesgo de desarrollar DG (OR ajustada 2,4) respecto a aquellas mujeres con niveles de HbA1c < 5,7, aunque no se observó una asociación con macrosomía fetal u otros resultados adversos perinatales⁵⁶.

Hay evidencia de que la hiperinsulinemia del primer trimestre precede a la hiperglucemia del segundo trimestre^{37,57}.

El ácido úrico está, a su vez, aumentado en mujeres que desarrollan DG⁵⁸.

Otros marcadores bioquímicos estudiados, como la leptina, la resistina, las citocinas, la nitrotirosina, el hidroperóxido lipídico, la 25-hidroxivitamina D y el hierro, no parecen estar alterados en estadios precoces del embarazo en mujeres que van a desarrollar DG^{36,37,59-61}.

Entre los marcadores bioquímicos del cribado de trisomía 21, la concentración de pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) es más baja en mujeres diabéticas y, por tanto, debe ajustarse para el factor de diabetes materna al calcular los múltiplos de la mediana⁶²⁻⁶⁴. Además, la PAPP-A se puede utilizar como marcador de DG en el primer trimestre, puesto que se han encontrado niveles más bajos de esta hormona en el primer trimestre en mujeres que posteriormente desarrollen DG⁶⁴⁻⁶⁸, incluso algunos datos encuentran niveles más bajos en aquellas que van a necesitar tratamiento con insulina⁶⁹, aunque este dato no parece muy consistente⁷⁰. En cuanto a la fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG), los resultados son más controvertidos; algunos autores encuentran diferencias entre gestaciones que van a desarrollar DG y las que no⁶⁷, mientras que otros autores no las encuentran^{64,68}.

Sin embargo, en fetos macrosómicos los niveles de PAPP-A en el primer trimestre son más altos que en fetos con un peso adecuado para la edad gestacional^{33,71-73}.

En mujeres afectadas de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, se ha observado que aquellas que van a tener fetos macrosómicos presentan niveles normales PAPP-A, PIGF, PP13 y ADAM12, a las 11-13 semanas, y las que tenían fetos con peso adecuado para la edad gestacional presentaban niveles más bajos de estos marcadores⁷⁴.

Marcadores biofísicos

Entre los marcadores biofísicos, se han descrito algunos marcadores fetales, como la longitud cráneo caudal (LCC), la translucencia nucal (TN) y el volumen placentario, y otros maternos, como la adiposidad visceral materna, el Doppler de arterias uterinas o la arteriografía.

La LCC mayor a la esperada por edad gestacional se ha asociado a fetos macrosómicos^{33,75,76}.

La medida de la TN no parece asociarse al posterior desarrollo de DG^{68,77}. Sin embargo, en fetos macrosómicos, la TN en el primer trimestre era mayor que en fetos con peso adecuado para la edad gestacional^{71-73,75,76}.

El volumen placentario en el primer trimestre, adquiriendo las imágenes mediante técnicas de 3 D y con posterior análisis con Virtual Organ Computer-Aided Analysis (VOCAL), ha mostrado una relación con las alteraciones del crecimiento fetal⁷⁸, y los fetos con un tamaño grande para la edad gestacional tienen un mayor volumen placentario a las 11-13 semanas en comparación con los fetos con peso adecuado⁷⁹. También se ha observado una asociación entre el volumen placentario y la hormona placentaria PAPP-A, lo que indica un aumento no solo de tamaño, sino también de la función placentaria. Sin embargo, el algoritmo de predicción de macrosomía mediante historia clínica y hormonas placentarias no mejora al añadir el volumen placentario, lo que, unido al tiempo que requiere para analizar el volumen placentario, hace que sea un marcador poco operativo en la práctica diaria.

El Doppler de arterias uterinas es un marcador biofísico utilizado en el cribado de preeclampsia y crecimiento intrauterino restringido⁸⁰. En un estudio con más de 62.000 pacientes, Syngelaki et al. compararon el índice de pulsatilidad (IP) medio de las arterias uterinas a las 11-13 semanas entre mujeres que desarrollaron DG y las que no, y no encontraron diferencias significativas⁸¹. Sin embargo, en gestaciones con fetos macrosómicos, el IP medio de arterias uterinas a las 11-13 semanas es más bajo que en gestaciones con fetos con peso adecuado para la edad gestacional^{72,73}.

Tabla 2 Estudios publicados sobre modelos de predicción de diabetes gestacional y macrosomía fetal mediante combinación de la historia clínica materna, marcadores bioquímicos y marcadores biofísicos

Autor	VARIABLES EN MODELO FINAL	N	TD	TFP	AUC
<i>Diabetes gestacional</i>					
Nicolaidis et al., 2010 ⁹⁰	Historia materna HDL colesterol Activador tisular plasminógeno	372 124 DG 248 controles			0,861
Nanda et al., 2011 ⁴⁰	Historia materna Adiponectina, SHBG	11.464 ^a 297 (2,6%) DG	65,0% 57,7%	10% 5%	0,865
<i>Macrosomía</i>					
Poon et al., 2011 ³³	Historia materna TN, PAPP-A, β -hCG,	3.602 3.353 (10%) peso > 90 percentil	34,4% 23,5%	10% 5%	0,727
Papastefanou et al., 2012 ⁷⁶	Historia materna LCC, TN	4.702	48,0%	20%	0,690
Plasencia et al., 2012 ⁷²	Historia materna TN, PAPP-A, β -hCG, IP arterias uterinas	2.021 154 (7,6%) peso > 95 percentil	34,4% 22,7%	10% 5%	0,722
Timmerman et al., 2013 ⁷¹	Historia materna TN, PAPP-A	6.503 ^b 443 (6,9%) peso > 95 percentil			0,640

β -hCG: fracción libre de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana; DG: diabetes gestacional; IP: índice de pulsatilidad; LCC: longitud craneo-caudal; PAPP-A: pregnancy associated plasma protein-A; SHBG: sex hormone-binding globuline; TN: translucencia nucal.

^a El cociente de verosimilitud para la adiponectina y SHBG fueron calculados a partir de un grupo de casos y controles, y posteriormente aplicados a una población de 11.464 gestantes.

^b La PAPP-A y la β -hCG libre solo fueron determinadas en 3.814 gestantes.

La adiposidad visceral abdominal, medida mediante ecografía, se asocia a una mayor resistencia a la insulina y a diabetes mellitus. En el primer trimestre de embarazo, la adiposidad visceral, y no la adiposidad subcutánea, se asocia a una intolerancia glucídica a la sobrecarga de 50 g de glucosa, y así, una adiposidad en el cuartil más alto se asocia a una OR de 17⁸².

En gestantes afectadas de DG o con diabetes mellitus tipo 2 se ha descrito una mayor rigidez arterial sistémica en el tercer trimestre, medido mediante el análisis de la onda de pulso y medición del índice de aumento (Alx), y la velocidad de la onda de pulso (pulsed wave velocity [PWV])^{83,84}. Pero algunos de estos cambios podrían también preceder al diagnóstico de la DG, puesto que en mujeres que van a desarrollar DG se han encontrado niveles más altos de PWV y presión aórtica sistólica central a las 11-13 semanas, mientras que no se han encontrado diferencias significativas en el Alx⁸⁵.

Modelos de predicción

Numerosos estudios han utilizado la capacidad predictiva de la historia clínica y los marcadores bioquímicos y biofísicos combinando toda la información en modelos de predicción tanto para DG como para macrosomía (tabla 2). Estos modelos serían similares a los empleados en el cribado de síndrome de Down a las 11-13 semanas, en el que se combinan factores de la historia clínica materna (edad materna), factores bioquímicos (PAPP-A y β -hCG libre) y factores biofísicos (TN, hueso nasal, Doppler de ductus venoso y regurgitación tricuspídea).

Los modelos de predicción tienen la ventaja de que permiten: 1) asignar un peso individual a cada una de las variables predictoras; 2) calcular un riesgo individualizado para cada paciente, y 3) elegir arbitrariamente a cada centro u organismo público un punto de corte, para el cual habrá una tasa de detección y una tasa de falsos positivos, a partir del cual considerar a la gestante como cribado positivo y tomar las medidas pertinentes. El punto de corte dependerá de los beneficios que se esperan obtener con este cribado, así como de los medios disponibles para asumir los cuidados o pruebas adicionales que precisen estas pacientes.

Los modelos de predicción de DG incluyen factores de la historia clínica materna, como la edad materna, IMC, raza, antecedente de DG, antecedente de feto macrosómico, y marcadores bioquímicos, como la adiponectina y la SHBG, logrando una tasa de detección del 65 y el 58% para tasa de falsos positivos del 10 y el 5%, respectivamente⁴⁰.

Los modelos de predicción de macrosomía incluyen factores de la historia clínica materna, como edad, peso, talla, raza, antecedente de feto macrosómico, tabaquismo, diabetes mellitus e hipertensión crónica, marcadores biofísicos como la TN y el IP medio de arterias uterinas, y marcadores bioquímicos como la PAPP-A y la β -hCG libre en sangre materna, obteniendo tasas de detección alrededor de un 35 y un 20% para tasas de falsos positivos del 10 y el 5%, respectivamente^{33,71-73,76}.

Cribado y diagnóstico en el primer trimestre: ¿mismos criterios diagnósticos?

En el cribado de DG que se lleva a cabo de forma rutinaria entre las 24 y 28 semanas, por un lado, se intenta posponer el

diagnóstico para tener una mayor capacidad de detección de la DG, debido a que el efecto diabetógeno del embarazo aumenta con la edad gestacional y, por otro lado, se intenta establecer un diagnóstico precoz para intentar adelantar las medidas terapéuticas y evitar o reducir los efectos adversos sobre el feto y la madre.

Una alternativa sería trasladar el diagnóstico de la diabetes al primer trimestre, donde los puntos de corte, arbitrariamente definidos para diagnosticar la DG, tanto en el test de cribado como en la sobrecarga de glucosa, se deberían adaptar al primer trimestre, donde el efecto diabetógeno del embarazo es menor, pero ya evidente^{86,87}. Así, en el test de cribado, con 50 g de glucosa, un punto de corte de 130 mg/dl en el primer trimestre tendría una tasa de detección y falsos positivos similar al punto de corte de 140 en el segundo trimestre. Sin embargo, en la sobrecarga oral de glucosa, con 100 g de glucosa, unos puntos de corte de 161, 128 y 107 mg/dl a la 1, 2 y 3 h, respectivamente, en el primer trimestre, se detectarían un 74% de las DG, con una tasa de falsos positivos de un 27%⁸⁸.

Conclusión

En conclusión, la valoración de la mujer gestante a las 11-13 semanas permite iniciar el proceso de cribado de DG y de macrosomía fetal. Para ello, se pueden combinar datos de la historia clínica materna, marcadores biofísicos y marcadores bioquímicos. Aunque con los modelos actuales la tasa de detección es baja, estos modelos suponen la base para futuros modelos en los que la incorporación de nuevos marcadores pueda mejorar la eficacia del cribado. Por otro lado, también está por determinar el beneficio materno y perinatal de identificar y tratar precozmente a las mujeres con alto riesgo de desarrollar tanto una DG como una macrosomía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Schneider S, Bock C, Wetzel M, Maul H, Loerbroks A. The prevalence of gestational diabetes in advanced economies. *J Perinat Med*. 2012;40:511–20.
- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005;48:1135–41.
- Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al., HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
- Reece EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23:199–203.
- Young BC, Ecker JL. Fetal macrosomia and shoulder dystocia in women with gestational diabetes: Risks amenable to treatment? *Curr Diab Rep*. 2013;13:12–8.
- Vohr BR, Boney CM. Gestational diabetes: the forerunner for the development of maternal and childhood obesity and metabolic syndrome? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008;21:149–57.
- Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: Follow-up research in the Pima Indians. *J Matern Fetal Med*. 2000;9:83–8.
- Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c1395.
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477–86.
- Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1339–48.
- Landon MB, Mele L, Spong CY, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;117:218–24.
- Stamilio DM, Olsen T, Ratcliffe S, Sehdev HM, Macones GA. False-positive 1-hour glucose challenge test and adverse perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2004;103:148–56.
- Bonomo M, Corica D, Mion E, Gonçalves D, Motta G, Merati R, et al. Evaluating the therapeutic approach in pregnancies complicated by borderline glucose intolerance: A randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2005;22:1536–41.
- Deveer R, Deveer M, Akbaba E, Engin-Üstün Y, Aydoğan P, Celikkaya H, et al. The effect of diet on pregnancy outcomes among pregnant with abnormal glucose challenge test. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1258–61.
- Doyle M-A, Khan S, Al-Mohanadi D, Keely E. International survey on gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2035–8.
- Bartha JL, Cerqueira MJ, González González NL, Jáñez M, Mozas J, Ramírez García O, et al. Diabetes y embarazo. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50:249–64.
- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al., International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676–82.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2011. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl1:S11–61.
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:341–63.
- National Institutes of Health consensus development conference statement: diagnosing gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122:358–69.
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2013;122:406–416.
- Ryan EA. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:480–6.
- Reece EA, Moore T. The diagnostic criteria for gestational diabetes: To change or not to change? *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:255–9.
- Duran A, Saenz S, Torrejon MJ, Bordiu E, del Valle L, Galindo M, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2014. DC_140179.
- Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005;48:1736–42.
- HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Associations with maternal body mass index. *BJOG*. 2010;117:575–84.

27. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes —2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14–80.
28. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. Toronto Trihospital Gestational Diabetes Project Investigators. *N Engl J Med*. 1997;337:1591–6.
29. Caliskan E, Kayikcioglu F, Oztürk N, Koc S, Haberal A. A population-based risk factor scoring will decrease unnecessary testing for the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83:524–30.
30. Teede HJ, Harrison CL, Teh WT, Paul E, Allan CA. Gestational diabetes: Development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011;51:499–504.
31. Van Leeuwen M, Opmeer BC, Zweers EJK, van Ballegooye E, Brugge ter HG, de Valk HW, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: A clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. *BJOG*. 2010;117:69–75.
32. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: A study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;111:9–14.
33. Poon L, Syngelaki A, Karagiannis G, Stratieva V, Nicolaides K. First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29:139–47.
34. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595–9.
35. Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: An updated meta-analysis. *Tumour Biol*. 2014;35:3961–73.
36. Lain KY, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. First trimester adipocytokine concentrations and risk of developing gestational diabetes later in pregnancy. *Clin Endocrinol*. 2008;69:407–11.
37. Georgiou HM, Lappas M, Georgiou GM, Marita A, Bryant VJ, Hiscock R, et al. Screening for biomarkers predictive of gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2008;45:157–65.
38. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2306–11.
39. Lacroix M, Battista M-C, Doyon M, Ménard J, Ardilouze J-L, Perron P, et al. Lower adiponectin levels at first trimester of pregnancy are associated with increased insulin resistance and higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36:1577–83.
40. Nanda S, Akolekar R, Savvidou MD, Syngelaki A, Nicolaides K. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31:135–41.
41. Paradisi G, Ianniello F, Tomei C, Bracaglia M, Carducci B, Gualano MR, et al. Longitudinal changes of adiponectin, carbohydrate and lipid metabolism in pregnant women at high risk for gestational diabetes. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:539–45.
42. Nanda S, Akolekar R, Sarquis R, Mosconi AP, Nicolaides K. Maternal serum adiponectin at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of macrosomia. *Prenat Diagn*. 2011;31:479–83.
43. Thadhani R, Wolf M, Hsu-Blatman K, Sandler L, Nathan D, Ecker JL. First-trimester sex hormone binding globulin and subsequent gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:171–6.
44. Smirnakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: Choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196:410. e1-6 [discussion 410 e6-7].
45. Caglar GS, Ozdemir EDU, Cengiz SD, Demirtaş S. Sex-hormone-binding globulin early in pregnancy for the prediction of severe gestational diabetes mellitus and related complications. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38:1286–93.
46. Temelkova-Kurktschiev T, Henkel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M. Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 2002;45:151.
47. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2453–5.
48. Wolf M, Sandler L, Hsu K, Vossen-Smirnakis K, Ecker JL, Thadhani R. First-trimester C-reactive protein and subsequent gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:819–24.
49. Mukherjee A, Sidis Y, Mahan A, Raheer MJ, Xia Y, Rosen ED, et al. FSTL3 deletion reveals roles for TGF-beta family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:1348–53.
50. Thadhani R, Powe CE, Tjoa ML, Khankin E, Ye J, Ecker J, et al. First-trimester follistatin-like-3 levels in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33:664–9.
51. Chen M-P, Chung F-M, Chang D-M, Tsai JC-R, Huang H-F, Shin S-J, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:295–9.
52. Mazaki-Tovi S, Romero R, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Erez O, Than NG, et al. Visfatin in human pregnancy: Maternal gestational diabetes vis-à-vis neonatal birthweight. *J Perinat Med*. 2009;37:218–31.
53. Ferreira AFA, Rezende JC, Vaikousi E, Akolekar R, Nicolaides K. Maternal serum visfatin at 11-13 weeks of gestation in gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2011;57:609–13.
54. Lee C-L, Chiu PCN, Pang P-C, Chu IK, Lee K-F, Koistinen R, et al. Glycosylation failure extends to glycoproteins in gestational diabetes mellitus: Evidence from reduced α 2-6 sialylation and impaired immunomodulatory activities of pregnancy-related glycodelin-A. *Diabetes*. 2011;60:909–17.
55. Rasanen JP, Snyder CK, Rao PV, Mihalache R, Heinonen S, Gravett MG, et al. Glycosylated fibronectin as a first-trimester biomarker for prediction of gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 2013;122:586–94.
56. Fong A, Serra AE, Gabby L, Wing DA, Berkowitz KM. Use of hemoglobin A1c as an early predictor of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014. pii: S0002-9378(14)00577-8.
57. Grewal E, Kansara S, Kachhawa G, Ammini AC, Kriplani A, Aggarwal N, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus at 24 to 28 weeks of gestation by using first-trimester insulin sensitivity indices in Asian Indian subjects. *Metab Clin Exp*. 2012;61:715–20.
58. Laughon SK, Catov J, Provins T, Roberts JM, Gandle RE. Elevated first-trimester uric acid concentrations are associated with the development of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201:402. e1-5.
59. Yeniel AÖ, Ergenoglu AM, Sanhal CY, Sahin C, Ulukus M, Oztekin K. Does high maternal first trimester iron status have an effect on the 50 g oral glucose test? *J Obstet Gynaecol*. 2012;32:332–4.
60. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou MD, Messow C-M, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011;34:1091–3.
61. Nanda S, Poon L, Muhaisen M, Acosta IC, Nicolaides K. Maternal serum resistin at 11 to 13 weeks' gestation in normal and pathological pregnancies. *Metab Clin Exp*. 2012;61:699–705.
62. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides K. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn*. 2005;25:927–9.
63. Spencer K, Cowans NJ, Spencer CE, Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal

- nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2010;30:937–40.
64. Savvidou MD, Syngelaki A, Muhaisen M, Emelyanenko E, Nicolaides K. First trimester maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *BJOG.* 2012;119:410–6.
 65. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000;107:1265–70.
 66. Beneventi F, Simonetta M, Lovati E, Albonico G, Tinelli C, Locatelli E, et al. First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes. *Prenat Diagn.* 2011;31:523–8.
 67. Spencer K, Cowans NJ. The association between gestational diabetes mellitus and first trimester aneuploidy screening markers. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:603–10.
 68. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN, Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol.* 2013;29:137–40.
 69. Lovati E, Beneventi F, Simonetta M, Laneri M, Quarleri L, Scudeller L, et al. Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100:340–7.
 70. Husslein H, Lausegger F, Leipold H, Worda C. Association between pregnancy-associated plasma protein-A and gestational diabetes requiring insulin treatment at 11-14 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:2230–3.
 71. Timmerman E, Pajkrt E, Snijders RJM, Bilardo CM. High macrosomia rate in healthy fetuses after enlarged nuchal translucency. *Prenat Diagn.* 2014;34:103–8.
 72. Plasencia W, González Dávila E, Tetilla V, Padrón Pérez E, García Hernández JA, González González NL. First-trimester screening for large-for-gestational-age infants. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:389–95.
 73. González González NL, Plasencia W, González Dávila E, Padrón E, di Renzo GC, Bartha JL. First and second trimester screening for large for gestational age infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1635–40.
 74. Kuc S, Visser GHA, Wortelboer EJ, Koster MPH, de Valk HW, Schielen PCJ. Prediction of macrosomia at birth in type-1 and 2 diabetic pregnancies with biomarkers of early placentation. *BJOG.* 2011;118:748–54.
 75. Hackmon R, Le Scale KB, Horani J, Ferber A, Divon MY. Is severe macrosomia manifested at 11-14 weeks of gestation? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:740–3.
 76. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Eleftheriades M, Michalitsi V, Kassanos D. First trimester prediction of small- and large-for-gestation neonates by an integrated model incorporating ultrasound parameters, biochemical indices and maternal characteristics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:104–11.
 77. Luchi C, Schifano M, Nanini C, Di Cianni G, Lencioni C, Genazzani AR. Does nuchal translucency thickness in the first trimester predict GDM onset during pregnancy? *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:782–4.
 78. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3 D power Doppler and adverse pregnancy outcomes. *Placenta.* 2011;32:230–4.
 79. Plasencia W, Akolekar R, Dagklis T, Veduta A, Nicolaides K. Placental volume at 11-13 weeks' gestation in the prediction of birth weight percentile. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30:23–8.
 80. Syngelaki A, Nicolaides K, Poon L, Akolekar R, Lai J. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:16–27.
 81. Savvidou MD, Syngelaki A, Balakitsas N, Panaiotova E, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler examination in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus with or without pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42:525–9.
 82. Martin AM, Berger H, Nisenbaum R, Lausman AY, MacGarvie S, Crerar C, et al. Abdominal visceral adiposity in the first trimester predicts glucose intolerance in later pregnancy. *Diabetes Care.* 2009;32:1308–10.
 83. Savvidou MD, Geerts L, Nicolaides K. Impaired vascular reactivity in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:84–8.
 84. Savvidou MD, Anderson JM, Kaihura C, Nicolaides K. Maternal arterial stiffness in pregnancies complicated by gestational and type 2 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:274.e1-7.
 85. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Chiriac R, Akolekar R, Nicolaides K. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation in gestational diabetes mellitus. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:216–20.
 86. Riskin-Mashiah S, Damti A, Younes G, Auslender R. First trimester fasting hyperglycemia as a predictor for the development of gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;152:163–7.
 87. Bitó T, Nyári T, Kovács L, Pál A. Oral glucose tolerance testing at gestational weeks. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121:51–5.
 88. Plasencia W, Garcia R, Pereira S, Akolekar R, Nicolaides K. Criteria for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30:108–15.
 89. Bitó T, Földesi I, Nyári T, Pál A. Prediction of gestational diabetes mellitus in a high-risk group by insulin measurement in early pregnancy. *Diabet Med.* 2005;22:1434–9.
 90. Savvidou M, Nelson SM, Makgoba M, Messow CM, Sattar N, Nicolaides K. First-trimester prediction of gestational diabetes mellitus: Examining the potential of combining maternal characteristics and laboratory measures. *Diabetes.* 2010;59:3017–22.