

Trabajo Original



Correlaciones de biomarcadores del primer trimestre con el peso fetal y con el peso materno en embarazadas con diabetes gestacional

PALACIOS FERNÁNDEZ N¹, DE FRANCISCO MONTERO C², GABALDÓN RODRÍGUEZ I³, CORCHADO ALBALAT Y⁴, SANTOS LOZANO JM⁵, ORTEGA CALVO M^{6*}

¹Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. ²C de Salud "El Cachorro". Sevilla. ³C de Salud "Las Palmeritas". Sevilla. ⁴C de Salud "Amante Laffón". Sevilla. ⁵C de Salud "San Pablo". Sevilla. Red CIBER Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid. Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla. ⁶C de Salud "Las Palmeritas". Sevilla. Red CIBER Fisiopatología de Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid. Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 10 de mayo de 2020

Revisión: 18 de mayo de 2020

Aceptado: 14 de junio de 2020

Palabras clave:

Embarazo

Diabetes Gestacional

Análisis de Regresión

Proteínas placentarias

Atención Primaria

RESUMEN

Dada la importancia obstétrica y metabólica de la Diabetes Gestacional, hemos querido estudiar las correlaciones de los biomarcadores de primer trimestre con el peso fetal en las 20 semanas y con el de la madre en las 28 semanas para embarazadas con y sin diabetes gestacional, en una investigación desarrollada en atención primaria. Se trata de un estudio de casos y controles. Las variables cuantitativas analizadas han sido: PAPP (Pregnancy Associated Plasma Protein A) (mU/ml), Betahidroxicoriónica (ng/ml), TSH (μ UI/ml) y T4 libre (ng/dl) a las 12 semanas, peso fetal a las 20 semanas y peso materno en kilogramos a las 28 semanas. Como variable complementaria descriptiva hemos utilizado la edad en años de la gestante. Se han muestreado seis centros de salud del Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla (España). Utilizamos la regresión lineal simple por el método de los mínimos cuadrados y la técnica de suavización denominada LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing). Destacamos sobre todas las demás, las correlaciones inversas y las líneas de mínimos cuadrados de las variables PAPP y TSH en las 12 semanas de gestación, y las correlaciones entre peso fetal a las 20 semanas con Betahidroxicoriónica y con PAPP-A. La más importante es la primera por el cambio y la magnitud de la R² de Pearson (+0,10) en gestantes con diabetes gestacional. Hemos encontrado un cambio ostensible en la correlación de la PAPP-A con la TSH en las gestantes con Diabetes Gestacional. El intervalo de confianza superior del coeficiente de correlación llega a alcanzar +0,3. Una posible explicación fisiopatológica para esta correlación encontrada en nuestro trabajo podría ser la acción de la TSH sobre los factores de crecimiento similares a insulina en células osteoblásticas humanas.

ABSTRACT

Keywords:

Pregnancy
Gestational Diabetes
Regression analysis
Placental proteins
Primary Health Care

Given the obstetric and metabolic importance of Gestational Diabetes, we wanted to study the correlations of the first trimester biomarkers with the weight of the fetus at 20 weeks and with that of the mother at 28 weeks of gestation for pregnant women with and without gestational diabetes in a research carried out in primary care. This is an observational study of cases and controls. The quantitative variables analyzed were: PAPP (Pregnancy Associated Plasma Protein A) (mU / ml), Betahydroxychorionic (ng/ml), TSH (μ UI / ml) and free T4 (ng/dl) at 12 weeks, fetal weight at 20 weeks and maternal weight in kilograms at 28 weeks. As a descriptive balancing variable, we have used the age of the pregnant woman in years. Six health centers of the Primary Healthcare District of Seville (Spain) have been sampled. We applied simple linear regression using the least squares method and the smoothing technique called LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing). A finding was highlighted above all the others, the inverse correlations and the least squares lines of the PAPP-A and TSH variables at 12 weeks of gestation, and the correlations between fetal weight at 20 weeks with Betahydroxychorionic and with PAPP. The most important is the first because of the change and the magnitude of Pearson's R2 (+0.10) in pregnant women with gestational diabetes. We have found a noticeable change in the correlation of PAPP with TSH in pregnant women with Gestational Diabetes. The upper confidence interval of the Pearson correlation coefficient reaches +0.3. A possible pathophysiological explanation for this correlation found in our work could be the action of TSH on insulin-like growth factors in human osteoblastic cells.

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) se define como la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, generadora de un estado de hiperglucemia que se detecta por primera vez durante el embarazo⁽¹⁾. Los resultados observados⁽²⁾ definen el parto por cesárea como la principal complicación materna, con una mediana de incidencia del 43.8%. Las siguientes en orden de frecuencia son la candidiasis vaginal (20%) y la hipertensión arterial inducida por el embarazo (10,5%). La repercusión fetal más importante es el ingreso en las unidades de cuidados especiales para recién nacidos, con una mediana de incidencia del 20,6%, seguida de otras entidades como el peso elevado para edad gestacional (17,9%), la ictericia (17,1%), la macrosomía (17%) y la hipoglucemia (13,5%). Es por lo tanto un problema de salud pública de cierta intensidad.

Por otra parte, la proteína plasmática asociada al embarazo o PAPP es un producto de la placenta y la decidua. El trofoblasto, es quien secreta la hormona a la sangre⁽³⁾.

La PAPP es una metaloproteína de la matriz extracelular dependiente de zinc que tiene como diana el IGFBP-4 (Insulin-like growth factor-binding protein 4). Su función, como proteasa, es la escisión. El efecto de la proteína plasmática

asociada al embarazo es un aumento de IGF sobre sus receptores de la membrana trofoblástica para la regulación positiva de incorporación de aminoácidos y glucosa. Es decir, estimular el crecimiento. Es utilizada en diversos supuestos clínicos como biomarcador⁽⁴⁾.

La β -hCG fue descubierta por Ascheim y Zondek en el año 1927 en la orina de embarazadas. Se trata de una glicoproteína que es producida por el sincitiotrofoblasto y es una de las primeras hormonas en detectarse durante el embarazo. La función principal de la β -hCG es producir hormonas como la progesterona o los estrógenos, que hacen que el endometrio siga creciendo y produciendo nutrientes. Si el cuerpo lúteo se elimina antes de la 7ª semana de gestación, casi siempre se produce una interrupción de la misma⁽⁵⁾. En la práctica clínica se emplea también para el diagnóstico de tumores trofoblásticos y no trofoblásticos.

Dada la importancia obstétrica y metabólica de la DG, nosotros hemos querido estudiar las correlaciones de estos biomarcadores con el peso del feto en las 20 semanas y con el de la madre en las 28 semanas para gestantes con y sin diabetes gestacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

En la fase preliminar del análisis de la cohorte CRIVENTOS-CRIOBES que trata de desarrollar modelos predictivos de Diabetes Gestacional y de Sobrepeso y Obesidad en Gestantes sevillanas, hemos querido realizar este trabajo de correlación entre biomarcadores y peso fetal y materno. El armazón epidemiológico de nuestro diseño es un estudio de casos y controles.

Las variables cuantitativas analizadas han sido: PAPP-A (mU/ml), Betahidroxycoriónica (ngrs/ml), TSH (μ UI/ml) y T4 libre (ngrs/dl) a las 12 semanas, peso fetal a las 20 semanas (según estimación ecográfica) y peso materno en kilogramos a las 28 semanas. Como variable complementaria descriptiva hemos utilizado la edad en años de la gestante. En el momento de la confección de este artículo el proyecto CRIVENTOS poseía 455 registros de otras tantas mujeres que habían aportado sólo un embarazo a esta cohorte dinámica. Se han muestreado seis centros de salud (Amante Laffón, Esperanza Macarena, Las Palmeritas, El Greco, Ronda Histórica y Montequinto) del Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla (DSAPSe). Los datos de PAPP-A, b-HCG y la estimación ecográfica del peso fetal fueron recogidos de la aplicación corporativa siPACAC⁽⁶⁾ en donde se registra el programa de cromosomopatías del primer trimestre.

En un primer paso hemos realizado un correlograma de todas las variables estudiadas para detectar las correlaciones más importantes. En un segundo paso hemos realizado una matriz de nubes de puntos, con peso fetal a las 20 semanas y con peso materno a las 28 semanas. En la diagonal de esas nubes de puntos se podían observar las gráficas cuantil-cuantil con respecto a una normal de cada una de las correlaciones bivariantes para intentar vislumbrar el grado de distribución paramétrica de cada una de ellas. Después seleccionamos visualmente las correlaciones más interesantes y si existían cambios o no al discriminar por la variable resultado (Diabetes

Gestacional). Utilizamos la regresión lineal simple por el método de los mínimos cuadrados y la técnica de suavización denominada LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing)^(7,8,9). Se realizó básicamente un análisis visual de la matriz de correlaciones⁽¹⁰⁾. El cálculo del tamaño muestral se realizó con la calculadora GRANMO del IMIM⁽¹¹⁾ en el supuesto de la utilización del coeficiente de correlación. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete R versión 3.5.3 ("Great Truth") y mediante la interfaz R Commander⁽¹²⁾ versión 2.5-2 (plug-in KMGgplot2, ROC, NMBU, Optim Classifier, Pca Robust y Plot by Groups)⁽¹³⁾. El correlograma se confeccionó mediante el paquete "Corrgram" de la biblioteca de R⁽¹⁴⁾. No se aplicaron técnicas de imputación de datos perdidos⁽¹⁵⁾.

RESULTADOS

En la tabla I se pueden observar los estimadores de tendencia central y de desviación de las variables estudiadas en este artículo. Se describen también los valores perdidos.

Aceptando un riesgo alfa del 5%, una potencia del 80% para un contraste bilateral de hipótesis, el tamaño de la muestra fue de 95 registros aceptando un coeficiente de regresión de 0,3 con una tasa de pérdidas del 10%.

En la Figura 1 se aprecian el correlograma general entre las variables sin discriminar por la variable resultado Diabetes Gestacional. El color rojo más intenso corresponde a una correlación positiva entre TSH y T4 libre a las doce semanas y el color azul más intenso corresponde a la correlación negativa entre peso fetal a las 20 semanas y peso materno a las 28 semanas.

Tabla I. Estimadores descriptivos de biomarcadores de primer trimestre y del peso fetal a las 20 semanas y de la madre a las 28 semanas de gestación discriminados por tener o no tener Diabetes Gestacional (DG)(n=455). P-50=Percentil 50. Valores perdidos para ambos grupos.

	Media Aritmética sin DG	Media Aritmética con DG	Desviación estándar sin DG	Desviación estándar con DG	Mediana sin DG P-50	Mediana con DG P-50	Valores Perdidos (ambos grupos)
Edad en Gestación.	33,01	34,89	4,68	4,61	34	35	1
PAPP-A mU.ml	1,81	1,57	1,79	1,42	1,40	1,17	98
Peso a las 28 semanas (kg)	71,41	76,29	12,89	18,18	69	73	15
Peso Fetal a las 20 semanas (grs)	343,51	356,18	40,40	50,71	338,5	345,0	251
Beta Hidroxycoriónica (ng/ml)	67,46	74,78	46,83	47,79	56,30	63,83	59
T4 Libre a las 12 semanas. (ngrs/dl)	1,25	1,18	0,16	0,14.	1,26	1,21	396
TSH a las 12 semanas. (μUI/ml)	1,91	1,73	1,20	1,26	1,75	1,60	239

Figura 1. Correlograma del paquete de datos Criventos (n= 455) conteniendo las variables en estudio. Realizado con el paquete Corrgram de la Librería de R.

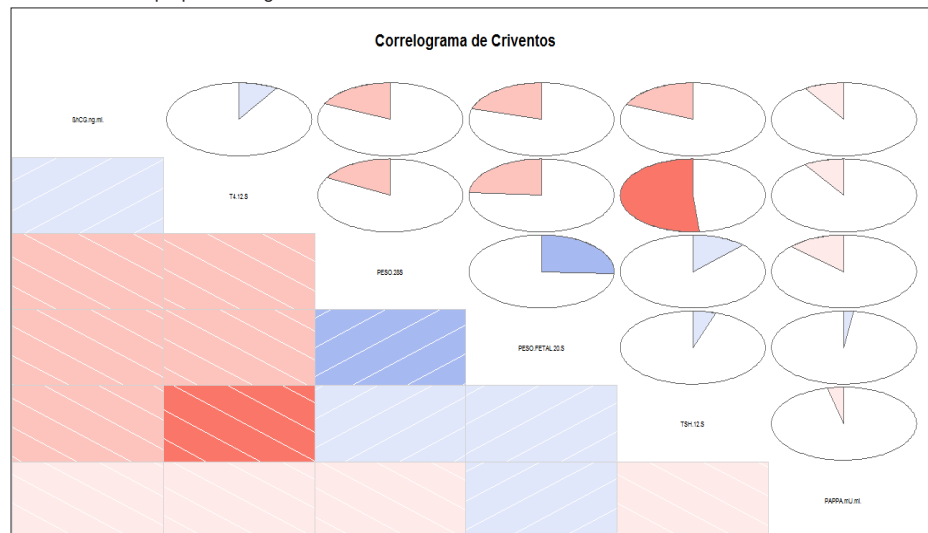


Figura 2. Matriz de Correlaciones, mediante rectas de regresión, entre biomarcadores, peso fetal a las 20 semanas de gestación y peso materno a las 28 semanas. En la diagonal están las gráficas cuantil-cuantil de cada una de las variables con respecto a una curva normal.

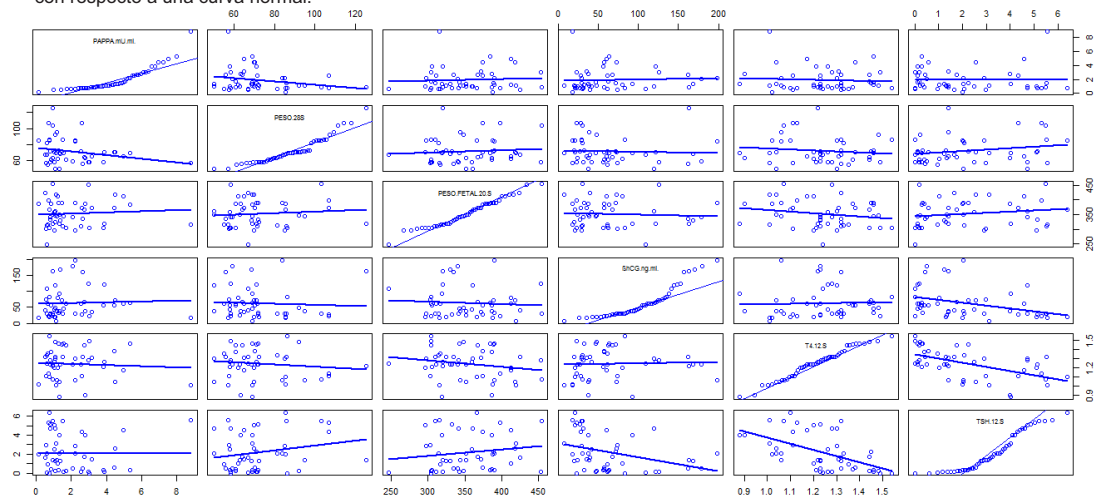


Figura 3. Matriz de Correlaciones entre biomarcadores, peso fetal a las 20 semanas y peso materno a las 28 semanas, en gestantes con diabetes gestacional y sin ella. En la diagonal están las gráficas cuantil-cuantil de cada una de las variables con respecto a una curva normal.

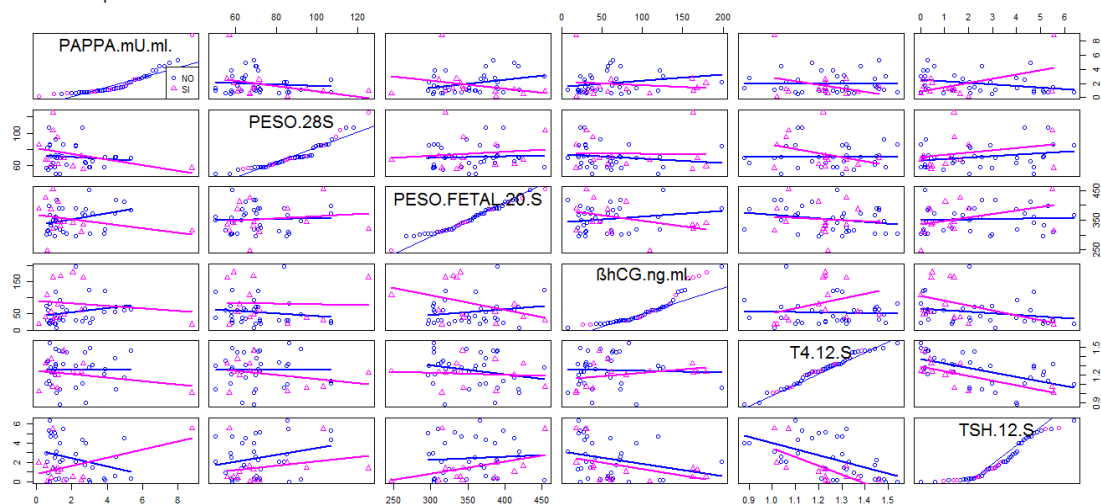
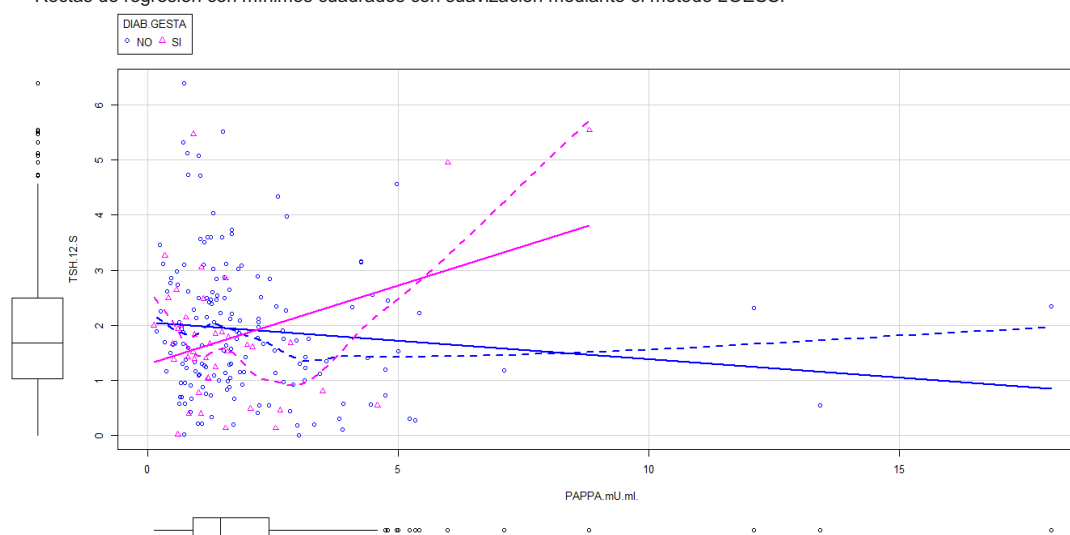


Tabla II. Coeficientes ajustados de Pearson de las correlaciones de variables visualmente más importantes. La primera es la variable explicativa (x). La segunda es la variable explicada (y) de cada uno de los modelos de regresión. EE=Error estándar.

	DG SI	DG NO	DG SI	DG NO	DG SI	DG NO
Variables x/y	PAPPA/TSH 12 semanas	PAPPA/TSH 12 semanas	PESO FETAL/ Betahidroxi	PESO FETAL/ Betahidroxi	PAPPA/ Peso fetal	PAPPA/ Peso fetal
Coeficiente Ajustado de Pearson	0,10	-0.0034	0.0419	0.0367	-0.0030	-0.0047
Error Estándar (EE).	0.1188	0.04154	0.1523	0.08363	5.591	1.4165
Significación	P= 0,021	P=0,589	P=0.114	P=0.004	P=0.352	P=0.773
N	41	126	38	114	38	114

Figura 4. Correlaciones entre PAPPA y TSH a las 12 semanas discriminadas por la variable Diabetes Gestacional. Rectas de regresión con mínimos cuadrados con suavización mediante el método LOESS.



DISCUSIÓN

Este trabajo original forma parte de la primera etapa de análisis del proyecto CRIVENTOS-CRIOBES⁽¹⁶⁾. En la Tabla I quedan representados los estimadores de tendencia central y de dispersión de los datos con fines puramente descriptivos. Aunque conocíamos las técnicas de imputación de valores perdidos, no las hemos aplicado en este trabajo⁽¹⁵⁾.

En el análisis visual de la Figura 3, destaca sobre todas las demás, las correlaciones inversas y las líneas de mínimos cuadrados de las variables PAPPA y TSH en las 12 semanas de gestación, y las correlaciones entre el Peso fetal a las 20 semanas con Betahidroxycoriónica y con la PAPPA. El más importante sin duda es el primero de ellos por el cambio de signo y la magnitud de la R² de Pearson (0,10) en las gestantes con diabetes gestacional (Tabla II). Para nosotros éste es el hallazgo más valioso. Con un error estándar en el modelo de 0,11, el

cálculo de los intervalos de confianza al 95% arroja unos límites de -0,11 y +0,31. El límite superior cumple con los criterios marcados para el cálculo del tamaño muestral.

El cambio de signo del R² se puede apreciar gráficamente en la Figura 4 en donde tras la aplicación de la técnica LOESS (Locally Weighted Scatterplot Smoothing)^(17,18) de suavización se aprecia que una parte es negativa y otra positiva. A pesar de que los acercamientos a la curva normal en las gráficas cuantil-cuantil (Q-Q) no sean absolutamente ortodoxos en estas variables, nosotros confiamos en la fortaleza estadística del coeficiente ("El R² de Pearson va a Misa")⁽¹⁹⁾.

Una relación inversa parecida encontró Caballero Sanz y cols.⁽²⁰⁾ pero su artículo está basado en pruebas diagnósticas y no en estudios de correlación. Derbent y cols. sin embargo no encontraron relación entre PAPPA y marcadores de función tiroidea en pacientes con hiperémesis gravídica⁽²¹⁾. Aytan y cols.

tampoco encontraron correlación en una cohorte de 375 embarazadas⁽²²⁾.

Una posible explicación fisiopatológica para la correlación encontrada en nuestro trabajo, podría ser la acción de la TSH sobre los factores de crecimiento similares a insulina en células osteoblásticas humanas⁽²³⁾. La TSH promueve la proliferación y diferenciación de células osteoblásticas humanas (SaOS2) regulando al alza los IGF y sus proteínas estimulantes de unión a IGF y regulando negativamente las proteínas inhibidoras de unión a IGF⁽²⁴⁾. Se podría explicar de esta forma la elevación de TSH y de PAPPa encontrada en pacientes con diabetes gestacional. Como hemos referido al principio de este artículo, la PAPPa actúa como proteasa de IGFBP-4. El cambio de signo en la gráfica suavizada (Figura 4) se observa a partir de unos valores cercanos a 3,5 mU/ml de PAPPa. No encontramos cambios de correlación interesantes para la Betahidroxicoriónica aunque esta variable ha tenido valor predictivo para DG en otros estudios⁽²⁵⁾.

Nosotros hemos estudiado la edad de las gestantes en un plano puramente descriptivo, aunque según han demostrado Slifierz y cols⁽²⁶⁾ en cerdos, puede tener valor en futuros estudios analíticos. El correlograma (Figura 1) presenta resultados lógicos de correlación positiva entre TSH y T4 libre y de correlación negativa entre el peso estimado fetal a las 20 semanas y el peso de la madre a las 28 semanas.

En resumen, hemos encontrado un cambio en la correlación de la PAPPa con la TSH cuando se discrimina por la variable resultado tener o no tener Diabetes Gestacional (DG) (Figuras 2 y 3). El intervalo de confianza superior del coeficiente de correlación llega a alcanzar +0,3 en los casos con DG.

Contribución de autoría:

NPF ha participado en el desarrollo de este proyecto, en la recogida y análisis de datos y en la redacción de este original. Este artículo forma parte de su Trabajo Fin de Grado. CFM, IGR, YCA y JMSL han participado en el desarrollo de este proyecto, en la recogida y análisis de los datos y en la redacción de este original. MOC ha intervenido en el diseño y realización de esta investigación, ha realizado un trabajo especial en la preparación y "cureteaje" de la base de datos ("data curator") y en su análisis estadístico posterior. Asimismo, ha contribuido a la redacción de este original.

Conflictos de interés: Ninguno.

Financiación: Ninguna.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Coustan DR.** Gestational Diabetes Mellitus. Clin Chem. 2013; 59:1310-21.
2. **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; 1339-48.
3. **Álvarez Silveira E, Vázquez Rodríguez M, Castro Vilar L, Alves Pérez MT.** Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. Clin Invest Ginecol Obstet. 2014; 41:112-21.
4. **Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Porter T, Luthy D, Comstock C, et al.** First trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (the FASTER Trial). Am J Obstet Gynecol. 2004; 191:1446-51.
5. **Cole LA.** Biological functions of hCG and hCG-related molecules. Reprod Biol Endocrinol. 2010; 8:102.
6. **Peral Camacho I, Vélez González MJ, Sainz Bueno JA, Moro Ortiz A.** Resultados del programa de cribado prenatal de cromosomopatías en el área sanitaria sur de Sevilla, tras la implantación de la aplicación corporativa siPACAC. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. 2018; 2:58-63.
7. **Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J.** Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. Rev Esp Cardiol. 2011; 64:501-7.
8. **Bliss RL, Weinberg J, Vieira VM, Webster TF.** Adjusted significance cutoffs for hypothesis tests applied with generalized additive models with bivariate smoothers. Spatiotemporal Epidemiol. 2011; 2:291-300.
9. **Austin PC, Steyerberg EW.** Graphical assessment of internal and external calibration of logistic regression models by using loess smoothers. Stat Med. 2014; 33:517-35.
10. **Hodsoll J, Hellier JM, Ryan EG.** Advanced Statistics for Exotic Animal Practitioners. Vet Clin North Am Exot Anim Pract. 2017; 20:961-72.
11. **Calculadora GRANMO.** IMIM. <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo>
12. **Fox J.** Getting started with the R Commander: A basic-statistics graphical user interface to R. Journal of Statistical Software. 2005; 14:1-42.
13. **Fox J.** Extending the R Commander by "Plug-In" Packages. R News. 2005; 7:1-7.
14. **Wright K.** Package 'corrgram'. Plot a Correlogram. 2018. C R A N R e p o s i t o r y . <https://cran.r-project.org/web/packages/corrgram/corrgram.pdf>.
15. **Hernández G, Moraña D, Navarro A.** Imputación de valores ausentes en salud pública: conceptos generales y aplicación en variables dicotómicas. Gac Sanit. 2017; 31:342-5.
16. **Varo-Muñoz A, Molinero-Delgado L, Marcos-Alonso C, Gabaldón-Rodríguez I, Vilches-Arenas A, Ortega-Calvo M.** Comparación de biomarcadores de primer trimestre en gestantes normotensas según su grado de obesidad en el tercer trimestre. Clin Invest Ginecol Obstet. 2020. En Prensa.
17. **Paredes Pérez OA.** Modelos aditivos y su implementación en R. Trabajo Fin de Grado. Universidad de Valladolid. 2019.

<https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/38307/TFG-G3630.pdf?sequence=1>.

18. **Zacharski LR, Shamayeva G, Chow BK, DePalma RG.** Ferritin and Percent Transferrin Saturation Levels Predict Type 2 Diabetes Risk and Cardiovascular Disease Outcomes. *Curr Diabetes Rev.* 2017; 13:428-36.
19. **González-García L, Chemello C, García-Sánchez F, et al.** Aphorisms and short phrases as pieces of knowledge in the pedagogical framework of the Andalusian school of public health. *Int J Prev Med.* 2012; 3:197-210.
20. **Caballero Sanz S, Nozaleda Pastor G, Garcia-Tizon Larroca S.** First-Trimester Biochemical Screening For Low Birth Weight: Clinical Effectiveness of Low Pregnancy-Associated Plasma Protein-A and High Thyroid-Stimulating Hormone. *Clin Lab.* 2018; 64:1501-8.
21. **Derbent AU, Yanik FF, Simavli S, et al.** First trimester maternal serum PAPP-A and free β -HCG levels in hyperemesis gravidarum. *Prenat. Diagn.* 2011; 31:450-3.
22. **Aytan H, Caliskan AC, Demirturk F, Sahin S, Erdogan F, Kuzu Z.** Relationship between maternal thyroid hormones and the biochemical markers of the first trimester aneuploidy screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287:1125-9.
23. **Ramajayam G, Vignesh RC, Karthikeyan S, et al.** Regulation of insulin-like growth factors and their binding proteins by thyroid stimulating hormone in human osteoblast-like (SaOS2) cells. *Mol Cell Biochem.* 2012; 368:77-88.
24. **Neumann S, Eliseeva E, Boutin A, et al.** Discovery of a Positive Allosteric Modulator of the Thyrotropin Receptor: Potentiation of Thyrotropin-Mediated Preosteoblast Differentiation In Vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2018; 364:38-45.
25. **Fernández Leivas A.** Estudio de marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo en el diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo. 2015. <http://digibuo.uniovi.es/dspace/handle/10651/36364>.
26. **Slifierz MJ, Friendship R, de Lange CF, Rudar M, Farzan A.** An epidemiological investigation into the association between biomarkers and growth performance in nursery pigs. *BMC Vet Res.* 2013; 9:247.

