

Diabetes Gestacional: asociación con grupo ABO

ANDREA HUIDOBRO M.^{1,b}, DEMETRIO TORRES C.¹, FABIO PAREDES^{2,a}

Association of ABO blood groups with gestational diabetes mellitus

Background: ABO and Rhesus blood systems are associated with type 2 Diabetes Mellitus (DM2). Gestational Diabetes (GDM) is a model to study DM. **Aim:** To study the association between GDM and ABO and Rhesus groups. **Material and Methods:** A retrospective cohort study was performed in 1,078 women who gave birth to a singleton in Talca Regional Hospital, Chile, during 2008. We analyzed personal, obstetric, medical data and ABO and Rh blood groups. **Results:** GDM was diagnosed in 6.6% of women. Age and body mass index were significantly associated with GDM. There were no differences in Rh blood groups ($p = 0.604$), while ABO groups were different between GDM and controls. B antigen was present in 3% of GDM women and in 10.8% of controls ($p = 0.037$), with an odds ratio of 0.25 after adjusting for other associated risk factors ($p = 0.06$). **Conclusions:** ABO group is suggested as a possible protector marker for GDM.

(Rev Med Chile 2017; 145: 431-435)

Key words: ABO Blood-Group System; Diabetes, Gestational; Diabetes Mellitus; Rh-Hr Blood-Group System.

El grupo sanguíneo ABO ha sido sugerido como factor de riesgo para algunas enfermedades. Con respecto a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) existe evidencia contradictoria; mientras algunos autores han encontrado mayor frecuencia del grupo B^{1,2}, otros han encontrado menor frecuencia de los grupos A y O^{3,4} y otros no han encontrado asociación entre grupo ABO y DM2⁵. Asimismo, ya en 1967 se documentó una asociación entre diabetes mellitus y grupo sanguíneo Rh⁶.

En un estudio en 490 diabéticos consecutivos en Hyderabad (India), la frecuencia del grupo B fue significativamente mayor que en la población general, mientras el grupo O fue menor¹. Asimismo, los grupos A y O presentaron una asociación negativa con la presencia de diabetes mellitus en 70 diabéticos y 140 controles entre donantes de sangre en Malasia³, similar resultado obtenido previamente en 224 diabéticos y 221 controles en

Nigeria² y posteriormente en 1.633 diabéticos y 1.650 controles en Qatar⁴. En cuanto a diabetes gestacional (DG), la evidencia es muy escasa. Al respecto, un estudio realizado en Estambul analizó factores de riesgo de macrosomía en 6.385 recién nacidos, de los cuales 1.756 normopeso y 477 macrosómicos, tenían medición de grupo sanguíneo ABO⁷. Este estudio demostró que las madres de recién nacidos macrosómicos tenían mayor prevalencia de grupo A y las madres con grupo O tenían más frecuentemente DG, lo que sugiere que el grupo O tiene mayor riesgo de DG, y, dado que la macrosomía es más frecuente en DG podría indicar también un mayor riesgo de DG en el grupo A. Sin embargo, este estudio está centrado en macrosomía y no en DG, entregando resultados que no consideraron factores confun- dentes ni profundizaron en la asociación específica entre grupo ABO y DG. Más recientemente, un estudio prospectivo en China, en el que se siguió

¹Unidad de Epidemiología y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile.

²División de Medicina Familiar y Salud Pública. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aEstadístico.

^bPhD.

Conflictos de interés: no se declaran conflictos de intereses.

Recibido el 30 de noviembre de 2016, aceptado el 23 de marzo de 2017.

Correspondencia a:

Dra. Andrea Huidobro Muñoz
Facultad de Medicina,
Universidad Católica del Maule
Avda. San Miguel 3605, Casilla
617, Talca, Chile.
leahuidobro@gmail.com

mujeres con menos de 12 semanas de embarazo y se diagnosticó DG según criterio del *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, demostró que los grupos A y B tenían mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional que el grupo AB (OR 1,44, 95% IC: 1,13-1,83)⁸. Sin embargo, un estudio reciente de casos y controles en 5.424 japonesas embarazadas, arrojó que el grupo A, B y O tenían menor riesgo de desarrollar DG que las con grupo AB, mostrando resultados opuestos al estudio anterior⁹.

Por otro lado, la diabetes gestacional, definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa reconocida por primera vez durante el embarazo, es una enfermedad de alta incidencia en nuestro país, que se relaciona a un pronóstico adverso, tanto para la madre como para el feto. Si bien algunos autores han promovido el tamizaje universal de DG, otros sugieren la pesquisa basada en factores de riesgo⁸, de manera de controlar los costos y minimizar los falsos positivos.

La DG se ha postulado como una variante de diabetes mellitus tipo 2¹⁰, cuya incidencia se ha asociado al grupo sanguíneo A^{8,9}. Sin embargo, la evidencia al respecto es escasa y contradictoria. Con el objetivo de buscar nuevos factores de riesgo de DG/DM2, realizamos un estudio retrospectivo para analizar la asociación de diabetes mellitus con los grupos sanguíneos ABO y Rh.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una cohorte histórica de 1.078 mujeres, en que se incluyeron todas las mujeres cuyo parto fue atendido en el Hospital Regional de Talca (HRT) entre enero y diciembre de 2008. Fueron excluidos del estudio los casos de embarazos gemelares y los abortos, ya que este proyecto es parte de un estudio de características del parto en mujeres con y sin DG. Ninguna de las pacientes tenía el diagnóstico de diabetes previo al embarazo. La lista de partos de 2008 se obtuvo del estudio de los datos procesados por la unidad de estadística del HRT. Una vez revisadas las listas de embarazos de 2008 y elegidas las mujeres que cumplían criterios de inclusión, se acudió a los consultorios de la ciudad de Talca, Maule y San Clemente y al HRT, donde se habían realizado los controles prenatales de estas mujeres. En los lugares de control, se revisaron las fichas clínicas

de las pacientes y se registraron datos personales, obstétricos y médicos.

El diagnóstico de DG se basó en el criterio del Ministerio de Salud de Chile de la época, que incluía dos glicemias basales alteradas al ingreso a control prenatal (iguales o superiores a 105 mg/dl) o una glicemia posterior a carga oral de 75 g de glucosa (TTOG) igual o superior a 140 mg/dl durante el segundo o tercer trimestre de gestación. Los antecedentes recolectados fueron diagnóstico de DG como variable dependiente, grupo sanguíneo Rh y ABO, edad al inicio del embarazo, índice de masa corporal (IMC), número de hijos previos, antecedentes personales de DG y antecedentes familiares de DM2.

Para el análisis estadístico descriptivo, se presentan las variables categóricas como porcentaje con intervalo de 95% de confianza (IC) y las continuas como media con desviación estándar (DE). Para el análisis de asociación entre DG y variables categóricas se utilizó el test de independencia de chi-cuadrado o ANOVA, según correspondiera a variable dicotómica o más niveles y test de t de Student para la asociación con variables continuas. Para evaluar la asociación entre DG y el grupo sanguíneo, se procedió a analizar de forma bivariada la relación entre las posibles variables confundentes (factores de riesgo como la edad, el tabaquismo y el índice de masa corporal), tanto con el grupo sanguíneo como con la DG; se utilizaron prueba de independencia chi-cuadrado o una comparación de medias según el tipo de variable a comparar.

Para el análisis multivariado, se utilizó una regresión logística multivariada que permite cuantificar el riesgo de desarrollar DG dependiendo del grupo sanguíneo ajustando por variables confundentes. El desafío que presentan los datos es que en el grupo B no existían casos de DG, produciéndose un problema denominado "separación". Dado que los métodos de estimación convencionales de parámetros como el método de máxima verisimilitud producen estimaciones sesgadas tanto para los *odds ratio* como para los errores estándar, se utilizó la recomendación de Firth del uso de una estimación de parámetros penalizada. Por esto, la asociación de grupo ABO con DG se analizó a través del método de regresión de Firth, que permite analizar grupos en los que no existen eventos, dado que el grupo de mujeres portadoras del antígeno B, no presentó DG. Se analizó el posible efecto de variables

confundentes, incluyendo en la regresión las variables que demostraran previamente asociación significativa con DG en el análisis univariado. Los datos fueron analizados por medio del *software* estadístico STATA 13.0.

Resultados

Mil setenta y ocho mujeres, que cumplían con los criterios de inclusión, fueron seleccionadas. La edad promedio con su desviación estándar fue de $25,9 \pm 7,0$ años, con un rango entre 13 y 45 años. La incidencia de DG fue de 6,61% (68 casos).

Las mujeres con DG presentaron un promedio de edad de $30,6 \pm 7,25$ años, mientras que entre las mujeres que no desarrollaron DG el promedio de edad fue de $25,6 \pm 6,85$ años ($p < 0,0001$).

El IMC en las diabéticas gestacionales fue de $27,96 \pm 4,99$ kg/m² y de $26,69 \pm 4,99$ kg/m² en la población sin DG ($p = 0,044$).

El 7,81% de las pacientes con DG había pre-

sentado DG en embarazos anteriores, mientras que 0,42% de las pacientes sin DG presentaba embarazos previos con DG ($p = 0,001$). No hubo diferencia entre DG con relación a parientes con DM2 (39,42% vs 30%, $p = 0,544$), al igual que con primiparidad (34,3% vs 41,39% ($p = 0,256$)).

Sesenta y siete de las 68 mujeres con DG y la totalidad de las 947 sin diabetes tenían registrado el dato de grupo sanguíneo. Al analizar la asociación del factor Rh con el desarrollo de DG, 6,06% de las pacientes con DG fueron Rh negativas, mientras que 4,66% de los controles fueron Rh negativas ($p = 0,604$).

La distribución de los grupos ABO en la población total estudiada y según casos de DG y mujeres sin DG se muestra en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas en edad, sobrepeso y tabaquismo según grupo sanguíneo, como lo muestra la Tabla 2.

El riesgo de desarrollar DG en mujeres con antígeno B fue de OR = 0,25 ($p = 0,063$), una vez que se ajustó por edad, IMC y antecedentes de DG, lo que indica que las mujeres con el antígeno B tienen 75% menos de riesgo de tener DG en comparación con las mujeres que no poseen este antígeno.

Al realizar la regresión logística según Firth, que nos permite poner como referencia a aquellas mujeres con grupo sanguíneo B y compararlas con el resto, se puede estimar el riesgo de tener DG según el grupo sanguíneo. Esta regresión, ajustada por edad, antecedentes de DG e IMC, demostró que el OR fue de 17,2 ($p = 0,048$) para el grupo A, 14,5 ($p = 0,093$) para el grupo AB y 9,3 ($p = 0,12$) para el grupo O.

Tabla 1. Distribución de Grupo ABO en pacientes con y sin diabetes gestacional de la comuna de Talca, 2008

Grupo ABO	Sin DG n = 947	DG n = 67	Valor p
Grupo A (%)	29,46	44,78	0,005
Grupo B (%)	8,03	0	0,01
Grupo AB (%)	2,75	2,99	NS
Grupo O (%)	59,77	52,24	NS

NS = No significativo.

Tabla 2. Factores de riesgo según el grupo ABO

	Grupo A n (%)	Grupo B n (%)	Grupo AB n (%)	Grupo O n (%)	Valor p
Edad (años)					
14-20	78 (24,1)	20 (25,3)	9 (32,1)	172 (27,52)	0,502
21-33	189 (58,3)	41 (51,9)	17 (60,7)	251 (56,16)	
34-45	57 (17,6)	18 (22,8)	2 (7,14)	102 (16,3)	
Estado nutricional*					
Normal	128 (40,4)	34 (45,9)	11 (39,3)	264 (43,4)	0,465
Sobrepeso	104 (32,81)	26 (35,1)	11 (39,3)	220 (36,1)	
Obesidad	85 (26,8)	14 (18,9)	6 (21,4)	125 (20,5)	
Tabaquismo	59 (19,4)	7 (9,6)	6 (23,1)	105 (18,3)	0,225

* Estado nutricional según Índice de masa corporal por criterio OMS.

Discusión

Este estudio sugiere una asociación negativa entre la presencia del antígeno B del grupo ABO y el desarrollo de diabetes gestacional.

Si bien, la incidencia de DG obtenida en este estudio es mayor que la descrita para otros países¹⁰, llama la atención que se encuentra por debajo de la publicada para nuestro país, en Santiago, en los años 2002 y 2003^{11,12}. Lamentablemente, no contamos con cifras regionales de DG, ya sea de la época o actuales. Sin embargo, contamos con datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2010, que muestran una prevalencia de obesidad en la región del Maule que no difiere del promedio nacional. Esta misma encuesta mostró una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en la mujer embarazada, que superaba a 50% y que la obesidad aumenta considerablemente con la edad desde 7,5% en las menores de 15 años hasta 31,1% en las de 35 a 44 años¹³. Según la Guía de Diabetes y Embarazo del Ministerio de Salud de Chile 2014, las mujeres de nuestro estudio son menos obesas que las mujeres embarazadas chilenas de 2012¹⁴, lo que podría indicar que la obesidad en este grupo de la población en particular, va en aumento y, consecuentemente, también lo hará la diabetes gestacional. En cuanto a la distribución del grupo ABO, esta es comparable a la publicada para una población santiaguina en Chile en 1990¹⁵.

En nuestro estudio se corrobora que la edad es un factor de riesgo para DG, coincidiendo con otros investigadores internacionales^{12,16-18}, lo cual podría reflejar el deterioro de la capacidad secretora de insulina propia de la edad, que no es capaz de vencer la insulino resistencia desarrollada o acentuada con el embarazo.

Al igual que la mayoría de los estudios de factores de riesgo en diabetes, este estudio corrobora la asociación con IMC en el desarrollo de DG^{18,19}, apoyando la teoría del exceso de grasa como productor de niveles bajos de inflamación crónica que aumentan la resistencia a la insulina.

Si bien a mediados del siglo XX se documentó una relación entre factor Rh y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2⁵, el presente estudio no apoya esta relación con DG. En cuanto a la relación entre diabetes mellitus y el sistema ABO, nuestro estudio apoya fuertemente esta asociación, pero en el sentido opuesto al que muestran los pocos

estudios previos disponibles, demostrando que el grupo B es protector con independencia de los otros factores tradicionales de riesgo estudiados.

La ausencia de DG en el grupo sanguíneo B, es un hallazgo que se condice con lo descrito en el estudio de Bose²⁰, cuya investigación arrojó una incidencia de DG de 0,71% entre 980 mujeres de edades similares a las del presente estudio y mostró menor prevalencia de grupo sanguíneo B en mujeres con DG. Cabe destacar que la población asiática es mayoritariamente del grupo B. En el estudio de Shimodaira, otra población oriental mostró que tanto el grupo O como A y B eran protectores de DG comparados con el grupo AB⁹, lo que se contradice parcialmente con nuestro estudio, donde la presencia del antígeno B aparece como protector. En otro estudio en 14.198 embarazadas con DG según criterio de la *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group*, Zhang encontró que los grupos A, B y O estaban más asociados a DG que el grupo AB⁸, hallazgo completamente opuesto al de Shimodaira. Diferencias genéticas en población japonesa, en comparación a la china, así como factores culturales, podrían dar cuenta de las contradicciones entre los estudios de grupo ABO en estas poblaciones y justifican estudiar distintas poblaciones junto con posibles factores confundentes e interacciones que puedan dar cuenta de la verdadera asociación entre DM2/DG y grupo ABO.

Nuestro estudio adolece de los problemas habituales de los estudios retrospectivos, en los que la falta de datos y la confiabilidad de los mismos se asocian a sesgos de clasificación. En este caso, la falta de antecedentes familiares nos impidió analizar esta variable como factor de riesgo. Sin embargo, el hecho de tener la mayoría de los datos sobre grupo sanguíneo y que el porcentaje de datos ausentes fuera el mismo en casos y no casos de DG, descarta razonablemente sesgos de selección.

La asociación encontrada, de ser corroborada por nuevos estudios, da pie para profundizar en los mecanismos de producción de DG, como, por ejemplo, la asociación de los antígenos AB con la presencia de marcadores de inflamación descrita en estudios GWAS²¹.

En conclusión, este estudio sugiere que el grupo sanguíneo B se asocia negativamente al desarrollo de DG y que el antígeno B podría ser un marcador negativo del desarrollo de DG. El estudio corrobora que la edad y el IMC son

factores independientes de riesgo para desarrollar DM2.

El presente estudio debiera promover la investigación del grupo ABO y nuevos marcadores asociados de riesgo para desarrollo de DG en esta y otras poblaciones. Si bien, la OMS propone la pesquisa universal a las embarazadas; muchos países no cuentan con los recursos económicos o humanos para implementar este sistema. De esta forma, el conocimiento de nuevos factores de riesgo o bien, factores protectores, optimizaría el diagnóstico en aquellos países que basan la pesquisa en estos parámetros. En este sentido, podría estudiarse la ventaja de realizar la pesquisa en mujeres embarazadas sin el antígeno B.

Referencias

1. Qureshi M, Bhatti R. Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients. *JCPSP* 2003; 13: 453-5.
2. Okon UA, Antai AB, Osim EE, Ita SO. The relative incidence of diabetes mellitus in ABO/Reshus blood groups in South-Eastern Nigeria. *Niger J Physiol Sci* 2008; 23: 1-3.
3. Kamil M, Al Hamal H, Yusof M. Association of blood groups with diabetes mellitus. *Libyan J Med* 2010; 5: 4847-51.
4. Bener A, Yousafzai MT. The distribution of the ABO groups among the diabetes mellitus patients in Qatar. *Nig J Clin Pract* 2014; 17: 565-8.
5. Macafee A. Blood groups and diabetes mellitus. *J Clin Path* 1964; 17: 39-41.
6. Berg K, Aarseth S, Lundevall J, Reinskou T. Blood groups and genetic serum types in diabetes mellitus. *Diabetología* 1967; 3: 30-4.
7. Donma MM. Macrosomia, top of the iceberg: The charm of underlying factors. *Pediatrics International* 2011; 53: 78-84.
8. Zhang C, Li Y, Wang L, Sun S, Liu G, Leng J, et al. Blood group AB is protective factor for gestational diabetes mellitus: a prospective population-based study in Tianjin, China. *Diabetes Metab Res Rev* 2015; 31: 627-37.
9. Shimodaira M, Yamasaki T, Nakayama T. The Association of maternal ABO group with gestational diabetes mellitus in Japanese pregnant women. *Diabetes Metab Syndr* 2016; 10: S102-S105.
10. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, Bischoff KJ, Hamman F, McDuffie RS. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005; 28: 579-84.
11. Belmar C, Salinas P, Becker J, Abarzúa F, Olmos P, González P, et al. Incidencia de diabetes gestacional según distintos métodos diagnósticos y sus implicancias clínicas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004; 69: 2-7.
12. Huidobro A, Fulford A, Carrasco E. Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas. *Rev Med Chile* 2004; 132: 931-8.
13. Atalah E. Epidemiología de la Obesidad en Chile. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23: 117-23.
14. Guía de diabetes y embarazo minsal.cl/wp-content/uploads/2015/11/GUIA-DIABETES-Y-EMBARAZO_web-14-11-2014.pdf
15. Valenzuela C. Interacciones selectivas entre los sistemas sanguíneos ABO, Rh y MN. *Revista Chilena de Historia Natural* 1990; 63: 299-308.
16. Etchegoyen G, de Martini E, Parral C, Cedola N, Alvarías J, González C, et al. Diabetes gestacional: determinación del peso relativo de sus factores. *Medicina Buenos Aires* 2001; 61: 161-6.
17. Almiron M, Gamarra S, González M. Diabetes gestacional. *Revista de posgrado de la VI cátedra de medicina* 2005; 152: 22-7.
18. Erem C, Kuzu UB, Deger O, Can G. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated risk factors in Turkish women: The Trabzon GDM study. *Arch Med Sci* 2015; 11: 724-35.
19. Ferrada C, Molina M, Cid L, Riedel G, Ferrada C, Arévalo R. Relación entre diabetes gestacional y síndrome metabólico. *Rev Med Chile* 2007; 135: 1539-45.
20. Bose T. Incidence of gestational diabetes in general population. *J Hum Ecol* 2005; 17: 251-4.
21. Paterson AD, Lopes-Virela MF, Waggott D, Andrew P, Boright S, Mohsen H, et al. Genome wide association identifies the ABO group as a major locus associated with serum levels of soluble E-selectine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1958-67.