



Diabetes mellitus gestacional

Carlos García García*

En memoria de mi padre, cuyo recuerdo perdurará por siempre.

RESUMEN

La frecuencia de la diabetes mellitus gestacional se ha duplicado en la última década, lo cual se atribuye al incremento de la obesidad y su asociación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2. La diabetes gestacional aparece, sobre todo, en mujeres con factores de riesgo fácilmente identificables, quienes por los cambios propios de su embarazo elevan la resistencia a la insulina y sus cifras de glucosa, lo que repercute en el desarrollo de su hijo y puede ser causa de macrosomía. Los cambios en la fisiología materna durante la primera mitad del embarazo se deben al mayor almacenamiento de energía, lo cual es más evidente en el tejido graso, que a partir casi del final del segundo trimestre tiene ajustes para que esta energía sea liberada y pueda ser derivada al feto en formación. En este periodo se pueden identificar diversas sustancias producidas por la placenta que actúan a nivel intracelular bloqueando el efecto de la insulina. El tratamiento se basa en dieta, ejercicio e insulina, si uno de estos recursos logra normalizar la glucemia, el riesgo para la madre y su hijo disminuye, aunque no llegue a cifras de la población no diabética. En sentido estricto la diabetes gestacional no altera la organogénesis, puesto que la hiperglucemia aparece casi al final del segundo trimestre del embarazo. En cambio, el riesgo de teratogénesis se debe más a la diabetes pregestacional, del tipo 1 o 2 que podrían no ser identificadas hasta etapas muy tardías, en las que el feto ya pudo haber sido afectado.

Palabras clave: adipocitocinas, diabetes, hiperglucemia, insulina, macrosomía, receptor, resistencia.

ABSTRACT

The incidence of gestational diabetes has duplicated in the last decade, which is attributable to increased obesity and its association with the metabolic syndrome and DM2. Gestational diabetes occurs mainly in women with risk factors that can be easily identified and those whose normal pregnancy changes increase insulin resistance and glucose, rates which affects the evolution of her product and may result in macrosomia. Maternal physiologic changes during the first half of pregnancy accounts for a higher storing of energy, more evident at fat tissue level near the end of the third trimester adjustments take place to set this energy free and to be sent to her product at an intrauterine level. At this time a number of substances produced in the placenta can be identified. These substances act at the intracellular level blocking insulin effects. Treatment is based on diet, exercise and insulin. If normal glycemia is obtained, the risk for the mother and her child is reduced, although not to the levels of non diabetics. Gestational diabetes *per se* doesn't alter organogenesis, since hyperglycemia becomes evident at the end of the second trimester of pregnancy, on the contrary, the risk of teratogenesis is associated with pregestational diabetes, both type 1 and type 2, which can only be identified in the stages of pregnancy when the child could be already affected.

Key words: adipokines, diabetes, hyperglycemia, insulin, macrosomia, receptor, resistance.

La diabetes mellitus gestacional sigue siendo un tema controvertido en obstetricia. Este trastorno se define como una intolerancia a la glucosa que se descubre durante el embarazo.

En principio, esto excluye a las diversas formas de diabetes pregestacional (tipo 1 o 2), aunque estas últimas formas de hiperglucemia podrían ser diagnosticadas por primera vez en el transcurso de la gestación. Esta definición abarca grados muy variables de glucosa en sangre, así como cambios muy importantes en la fisiopatología de la embarazada, así como diversas manifestaciones clínicas en la madre, y repercusiones variables en el feto. En la diabetes mellitus gestacional existe una amplia gama de opiniones en cuanto a su detección y hay discrepancias acerca del tratamiento. Por lo demás, existe evidencia de que incluso hiperglucemias leves son un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad maternofetal.

* Médico internista adscrito al Hospital Materno Infantil Josefa Ortíz de Domínguez, Toluca, México.

Correspondencia: Dr. Carlos García García. Sor Juana Inés de la Cruz 801 Sur, colonia Cuauhtémoc, CP 50130, Toluca, Estado de México, México. E-mail: doitorgarcia@yahoo.com.mx
Recibido: febrero, 2008. Aprobado: marzo, 2008.

Este artículo debe citarse como: García GC. Diabetes mellitus gestacional. Med Int Mex 2008;24(2):148-56.
La versión completa de este artículo también está disponible en:
www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Se desconoce la frecuencia de la diabetes mellitus gestacional. Los datos porcentuales que se han informado son muy variables y dependen mucho de las características de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Se ha visto que el origen étnico y la edad son dos factores importantes. Los estudios de diversos grupos étnicos han informado las siguientes cifras de frecuencia: 0.4% en razas caucásicas, 1.5% en raza negra, 3.5 a 7.3% en asiáticas y hasta 16% en nativas americanas. En nuestro medio se ha mencionado una frecuencia que varía entre 4 y 11% de la población obstétrica. Respecto a la edad de la madre, se ha señalado que la incidencia es de 0.4 a 0.5 en menores de 25 años y de 4.3 a 5.5% en mayores de esa edad. Lo cierto es que la frecuencia de este trastorno se ha duplicado en la última década, en forma paralela a la llamada pandemia metabólica que afecta a las sociedades modernas.

En esta revisión se analizan diversos aspectos de la diabetes mellitus gestacional: algunas generalidades, los cambios fisiológicos que ocurren en un embarazo normal en cuanto a la acción de la insulina, así como a la utilización de diversos nutrientes; las repercusiones en la madre y el feto, los conceptos más recientes de los cambios celulares implicados en la resistencia a la insulina y, por ende, en la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional; por último, se abordan los aspectos más relevantes de su tratamiento actual.

GENERALIDADES

En la segunda mitad de la gestación se requiere un estado fisiológico de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes almacenados en la madre hacia la unidad fetoplacentaria y dar un crecimiento adecuado al feto; sin embargo, cuando las mujeres desarrollan diabetes mellitus gestacional, la resistencia a la insulina es más acentuada, lo cual modifica el medio intrauterino y causa crecimiento acelerado del feto, con riesgo elevado de macrosomía. Aunque existen varios factores que se consideran de riesgo para este trastorno (cuadro 1) los más importantes son: mayor edad en la madre, familiares de primer grado con diabetes y mayor índice de masa corporal pregestacional.

El primer caso de diabetes gestacional fue publicado en 1824. Se describió que la madre sufría sed, poliuria y que el feto macrosómico murió debido a la impactación

Cuadro 1. Factores de riesgo para de diabetes mellitus gestacional

- Edad mayor de 25 o 30 años
- IMC > 25 kg/m²SC
- Antecedentes de hijos macrosómicos
- Diabetes mellitus en familiares de primer grado
- Antecedentes de intolerancia a la glucosa
- Glucosuria
- Ganancia de más de 20 kg de peso en la actual gestación
- Antecedentes de problemas obstétricos serios
- Peso bajo del feto al nacimiento (<10o percentil) para la edad gestacional
- Peso alto del feto al nacer (> del 90o percentil)
- Origen étnico de riesgo alto de obesidad o diabetes mellitus

de su hombro. Antes de la introducción de la insulina en 1922 se informaron menos de 100 embarazos en mujeres diabéticas, probablemente con el tipo 2. Sin embargo, los índices de mortalidad materna fueron de cerca del 30%, y la mortalidad neonatal fue mayor al 90%. La insulina redujo de manera importante la mortalidad materna; no obstante, en comparación con embarazadas no diabéticas, la mortalidad perinatal continúa siendo hasta cinco veces más alta y en la diabetes pregestacional las malformaciones congénitas de los fetos son hasta 10 veces más frecuentes. Hasta 1980, la mayoría de los médicos aconsejaba a las mujeres diabéticas que evitaran embarazarse, esto se justificaba por la elevada morbilidad y mortalidad obstétrica de 30 a 50% de mujeres diabéticas. A partir de esa fecha descendió la frecuencia de complicaciones maternofetales, mejoró el diagnóstico y tuvo mayor éxito el tratamiento de la diabetes; aún así no se ha logrado igualar con la población no diabética.

Los datos disponibles en la bibliografía muestran un aumento lineal en el índice de complicaciones en el feto conforme se eleva la cifra de la glucosa en la sangre materna: índices de mortalidad del feto de 4% cuando la glucosa es menor de 100 mg y hasta de 24% cuando la cifra excede 150 mg. Las complicaciones maternofetales señaladas en forma consistente, aunque con frecuencia variable, se muestran en el cuadro 2.

Los hijos de mujeres con diabetes pregestacional tienen alto riesgo de sufrir malformaciones estructurales congénitas, lo que se debe a que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia en el feto pueden ser teratogénicas, ya que existe una fuerte asociación entre un pobre control glucémico en el periodo periconcepcional y el riesgo de

Cuadro 2. Complicaciones materno-fetales asociadas con la diabetes mellitus gestacional

<i>Feto</i>	<i>Madre</i>
Macrosomía	Preeclampsia
Muerte intrauterina	Eclampsia
Asfixia neonatal	Polihidramnios
Distocia de hombro y lesión nerviosa	Desgarros perineales
Hipoglucemia	Mayor número de cesáreas
Hipocalcemia	Riesgo de padecer diabetes mellitus 2
Ictericia	Parto prematuro
SIRPA. Taquipnea transitoria	
Cardiomiopatía (hipertrofia septal)	
Eritrocitosis	
Trombosis, sobre todo de la vena renal	
Como adultos: obesidad, diabetes mellitus, alteraciones neuropsicológicas	

tales malformaciones. La incidencia de riesgo de estas malformaciones es de 6 a 8% y la mayoría ocurre en el sistema nervioso central, el corazón, el sistema urogenital y el tubo gastrointestinal.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO NORMAL

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de secreción de la insulina y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo se eleva la sensibilidad a la insulina, lo que se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo; pero a partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes diabéticos tipo 2. Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de adiposidad materna y los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta, lo que se evidencia por el rápido abatimiento de la resistencia casi a las 24 horas posteriores al parto.

Además de los cambios en la distribución y volumen del tejido adiposo, aumenta gradualmente la concentración de nutrientes conforme progresa el embarazo, lo cual contribuye al desarrollo del feto; en consecuencia, aumentan la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos, los triglicéridos y los oligoelementos. Las células β del páncreas

elevan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación, comparados con los grandes cambios en la sensibilidad de la misma. El músculo esquelético es el sitio principal para utilizar la glucosa corporal, y junto con el tejido adiposo, empiezan a ser resistentes al efecto de la insulina, lo que es más evidente durante la segunda mitad del embarazo. Un embarazo normal se caracteriza por aproximadamente un 50% de disminución en la disponibilidad de glucosa mediada por insulina. Barbour señala un incremento en la secreción de insulina hasta de 200% para tratar de mantener euglicémica a la madre.

Una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos (cuadro 3) son las que reprograman la fisiología materna y causan este estado de resistencia a la insulina para dirigir los nutrientes hacia el feto en desarrollo, sobre todo en la segunda mitad del embarazo.

El lactógeno placentario se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento, e incluso se la considera una hormona contrainsulínica. Otra hormona es la placentaria de crecimiento, que difiere de la hormona hipofisiaria en

Cuadro 3. Sustancias implicadas en la resistencia a la insulina

- Lactógeno placentario
- Hormona placentaria de crecimiento
- Prolactina
- Hormona liberadora de corticotropina-cortisol
- Insulinasa
- Factor de necrosis tumoral α
- Adipocitocinas (leptina, resistina, visfatina, adiponectina)

sólo 13 aa; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la HC hipofisiaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina. Evidencias recientes han mostrado que esta última hormona incrementa la formación de la subunidad p85a la PI-3K (fosfatidil inositol 3 cinasa). Las adipocitocinas y el FNT α producidas por la placenta y por los adipocitos son sustancias activas que también contribuyen a la resistencia a la insulina en la embarazada. En los obesos hay una correlación positiva entre el FNT α y el IMC e hiperinsulinemia.

El FNT α impide la señal de la insulina al aumentar la fosforilación de residuos de serina-treonina del IRS-1 (sustrato del receptor de insulina 1) e impedir la fosforilación de tirosina tanto en la subunidad β del mismo receptor de insulina, como del IRS-1. Una de las primeras sustancias implicadas en las modificaciones en la fisiología de la insulina en el embarazo, fue la enzima placentaria que aumenta la degradación de la hormona a este nivel. Existen otras enzimas que degradan a otras hormonas, como la vasopresinasa, que en algunas mujeres tiene actividad más intensa en degradar a la vasopresina, lo que podría inducir diabetes insípida gestacional, o bien a la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, que degrada a algunos esteroides naturales e impide su paso hacia el feto. Por estos motivos debemos considerar que la insulinasa debe participar en la mayor degradación de la insulina materna.

ESCRUTINIO Y MONITORIZACIÓN

Sería ideal que las pacientes fueran examinadas antes de la concepción, ya que algunas podrían no estar enteradas que padecen diabetes mellitus y ello impediría darles un cuidado conveniente. La mayoría de los autores realiza una prueba de escrutinio con 50 g de glucosa oral entre las semanas 24 a 28 de la gestación. Una cifra de 140 mg a la hora de la toma identificaría al 80% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional o bien 130 mg a la hora, que identificaría al 90%. Sin embargo, a pesar de tener la mayor sensibilidad (79%) y especificidad (87%) de todas las pruebas de escrutinio disponibles, ésta se reserva para pacientes con alto riesgo para padecer la enfermedad, más que para la población general. Anteriormente se consideraba como prueba ideal de diagnóstico a la curva de

tolerancia a la glucosa con la ingestión de 100 g de glucosa y toma a las tres h; sin embargo, con esta prueba se obtiene una reproducibilidad sólo en 78% de los casos.

Jovanovic ha demostrado en un estudio piloto que la monitorización continua de glucosa es mejor que las determinaciones al azar. Con este método se mide la glucosa cada 5', y se realizan 288 determinaciones por día. En total, se realizan un promedio de 750 muestras en 72 h y de esta manera se trata de establecer la cifra de glucosa normal durante la segunda mitad de la gestación (cuadro 4).

Cuadro 4. Glucosa normal con monitorización continua

Glucosa promedio	83 \pm 18 mg/dL
Ayuno	75 \pm 12
Preprandial	78 \pm 11
Posprandial	110 \pm 16
1 h	105 \pm 13
2 h	97 \pm 11
3 h	84 \pm 14
Glucosa nocturna	68 \pm 10

En mujeres no diabéticas el máximo valor posprandial se obtiene aproximadamente a los 70 \pm 13', con cifras de glucemia de 110 \pm 6 mg/dL, a diferencia de las mujeres con diabetes mellitus gestacional, en quienes la cifra máxima de glucosa posprandial ocurre aproximadamente a los 90 sin variaciones en las tres comidas habituales. Asimismo, con esta técnica se ha demostrado hipoglucemia, la cual es asintomática hasta en 60% de las mujeres tratadas con insulina y en 28% de las tratadas con glibenclamida.

ALTERACIONES CELULARES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

En el embarazo normal se reduce hasta 40% el transporte de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos y aún más en la diabetes mellitus gestacional (65%), en comparación con mujeres obesas no embarazadas. Normalmente, al fijarse a su receptor la insulina activa a la subunidad b del mismo, la que adquiere actividad de tiro-sincinasa. Posteriormente se activa el IRS-1, lo cual causa la activación de la PI-3 K, lo que al final permite la movilización de los transportadores de glucosa (GLUT-4) hacia la membrana celular, permitiendo la entrada de la glucosa a la célula para su metabolismo. Las tirosin-fosfatasa son enzimas que degradan la resistencia a la insulina y al IRS-1. Cuando la fosforilación se da en residuos de serina-

treonina, disminuye la señal mediada por la insulina. Se ha comprobado que el FNT α actúa como una serina-treonina cinasa y que el IRS-1 disminuye en el embarazo debido a su mayor degradación y disminuye aún más en la diabetes mellitus gestacional. En estudios con fibras de músculo esquelético se ha encontrado disminución hasta de 30 a 50% del IRS-1 en embarazadas obesas y en la diabetes mellitus gestacional; cuando se compara con obesas no embarazadas, el contenido del IRS retorna a lo normal aproximadamente a las seis semanas posparto.

Las biopsias de fibras de músculo esquelético efectuadas entre las semanas 30 a 34 de gestación muestran aumento en las concentraciones de IRS-1 fosforilado en residuo de serina en la posición 312, que aumenta hasta 60% en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Otro cambio es el incremento en la subunidad p85a. Para la activación de la PI-3 cinasa sus dos subunidades deben formar un heterodímero y fijarse al IRS-1 fosforilado. Esta fijación es cercana a un sustrato fosfolipídico de la membrana celular, lo que da lugar a la formación de fosfoinositol 3,4,5-trifosfato, que es necesario para dar una señal a un factor de transcripción AKT; esto moviliza a los transportadores de glucosa hacia la membrana celular. Se ha demostrado que la expresión de p85a aumenta en ratones transgénicos que sobreexpresan a la HCPH (hormona de crecimiento placentaria humana) y que los ratones disminución heterocigótica para esta subunidad fueron protegidos de la resistencia a la insulina. El aumento de la p85a compete con el heterodímero p85-p110 para la fijación de PI-3 cinasa en el IRS-1; por lo tanto, es un inhibidor competitivo que reduce la actividad de la PI-3 cinasa. Estos datos apoyan un efecto importante de la HCPH en la producción de la resistencia a la insulina en la mujer embarazada.

Tejido adiposo. Al igual que en el músculo esquelético, el GLUT-4 está disminuido en el tejido adiposo en mujeres embarazadas, y es aún menor en la diabetes mellitus gestacional; además, está alterada la traslocación de estos transportadores. Los cambios moleculares en el adipocito durante el embarazo muestran reducción en la transcripción del PPAR γ , receptor nuclear que regula la transcripción de varios genes centrales en el metabolismo del adipocito (adiponectina, la lipoprotein lipasa, la proteína P-2 fijadora de ácidos grasos intracelulares y la proteína no acoplada mitocondrial). Barbour halló hasta 40 a 50% de reducción en el ARNm del PPAR γ en embarazadas

obesas y en diabetes mellitus gestacional. Un factor que suprime considerablemente a este receptor nuclear es el FNT α , así como la HCPH. Esta misma autora ha sugerido que la hormona de crecimiento placentaria juega un papel importante para acelerar la transición de almacenamiento de lípidos, hacia la lipólisis y la resistencia a la insulina durante el embarazo. Esta transición es acelerada en obesas y en diabetes mellitus gestacional.

La adiponectina plasmática se encuentra disminuida en mujeres con diabetes mellitus gestacional. Esta sustancia se considera un sensibilizador de insulina, al actuar sobre una enzima clave en la regulación energética celular, la AMP cinasa, por lo que estimula la captación de glucosa en el músculo esquelético y disminuye la neoglucogénesis hepática (figura 1).

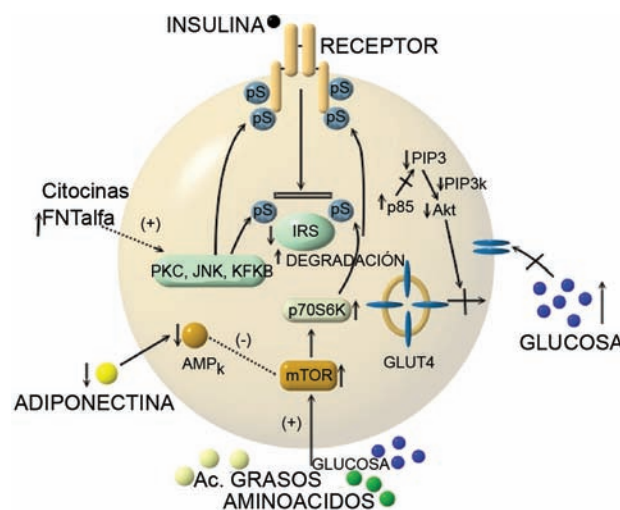


Figura 1. Cambios celulares que contribuyen a la resistencia a la insulina. El exceso de citocinas y de nutrientes, y la baja de adiponectina, modifican la formación de factores de transcripción y alteran la fosforilación del receptor de insulina y del IRS-1, que son rápidamente degradados; al final disminuye la movilización de GLUT-4 a la membrana.

TRATAMIENTO

El objetivo fundamental del tratamiento es mantener la normoglucemia con una dieta adecuada, reduciendo el consumo de carbohidratos a 35-40% de la ingestión calórica total, de preferencia hidratos de carbono con un bajo índice glucémico. Las pacientes con IMC superior a 30 kg/m² de SC deben disminuir su ingestión calórica en 30 a

33% o alrededor de 25 kcal/kg de peso corporal. El peligro de la restricción calórica muy estricta en la embarazada es la producción de cetosis, que puede alterar el desarrollo psicomotor del feto.

El ejercicio físico sistemático y adaptado a la mujer gestante es otro punto importante en el tratamiento de la diabetes. Tanto la dieta como el ejercicio deben ser supervisados por personal especializado, tomando en cuenta los diversos factores que se presentan en la gestación, incluyendo la adaptación cardiopulmonar.

Si con los dos recursos terapéuticos señalados no se obtiene un control adecuado, será necesario administrar insulina, aunque su margen terapéutico es muy reducido. Langer estudió la incidencia de macrosomía, que aumentó con cifras de glucosa arriba de 104 mg/dL. Por el contrario, los fetos pequeños para la edad gestacional aumentaron cuando la glucemia era inferior a 87 mg/dL, lo que indica que el margen terapéutico es muy estrecho. Más aún, los estudios de monitorización continua de glucosa mostraron hipoglucemia hasta en 60% de pacientes en tratamiento con insulina, muchas veces asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto.

La glucosa materna cruza libremente la placenta, lo cual no sucede cuando se emplea insulina, a menos que ésta se una a anticuerpos del tipo IgG, que la pueden transportar a través de la placenta. La insulina humana modificada o análogos de insulina han estado disponibles para uso clínico desde hace unos 10 años. Sin embargo, hay algunos datos que deben señalarse. Las modificaciones en la estructura molecular de esos fetos, en bases teóricas pueden elevar o reducir la fijación al receptor de insulina y al receptor de IGF-1. Esto puede influir en la acción de la misma insulina, en los efectos colaterales potenciales e incluso en la capacidad teratogénica. Por esta razón no han sido autorizadas para su uso clínico por la FDA (*Food and Drug Administration*) en la diabetes gestacional, no obstante que hay informes de su uso durante el embarazo. Serán señalados algunos puntos relevantes al respecto.

La insulina lispro se ha utilizado durante la última década. Tiene un efecto máximo de una hora después de su administración y da mejor control de la glucemia posprandial. Esta molécula tiene cambios de lisina por prolina en la cadena B de la insulina (B-28 y 29). En 1999 se publicó el primer estudio acerca de la inocuidad y eficacia

de la insulina lispro; permitió mejor control de la glucemia posprandial. Sin embargo, Diamond y Kormas fueron los primeros en cuestionar la inocuidad de este tipo de insulina durante la gestación, en una carta al editor de la revista *NEJM* en 1997. Publicaron los datos de dos pacientes que recibieron insulina lispro durante el embarazo y el parto. Uno de esos embarazos terminó a las 20 semanas de gestación y en el segundo, se obtuvo un feto por cesárea que murió posteriormente en forma inexplicable tres semanas después. Ambos fetos tenían malformaciones congénitas. Los autores cuestionan hasta dónde la insulina lispro tiene o no efectos teratogénicos y en tal caso recomiendan que no debería usarse durante el embarazo.

Wyatt y su grupo señalaron que el uso de insulina lispro en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pregestacional es inocua y efectiva, ya que un estudio retrospectivo de 500 embarazos en los cuales se usó insulina lispro antes y después de la organogénesis, reportó 27 fetos con malformaciones (5.4%), que provenían de madres con elevación de la HbA_{1c} con desviación estándar por arriba de 2 del promedio normal.

La insulina aspartat es otro análogo de insulina de acción rápida que no ha sido usada durante el embarazo, tiene un efecto máximo en la sangre 40 minutos después de su administración; sólo tiene 60% de actividad sobre el receptor de IGF-1, en comparación con la insulina humana.

La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada aprobada por la FDA en el 2000 como una insulina de base. Esta molécula tiene una sustitución de glicina en la cadena A en la posición 21 y dos argininas ancladas en la posición 30 de la cadena B. Su acción dura 24 h. Tiene afinidad seis veces mayor por el receptor de IGF-1 que la insulina humana. A la fecha sólo hay cuatro cartas al editor con informes de 14 casos de diabetes mellitus tipo 1 tratados con esta insulina durante la gestación. En el Hospital Materno Infantil JOD, hay un caso tratado durante toda su gestación con este tipo de insulina. La paciente llegó en el último trimestre de gestación. En ninguno de estos casos hubo malformaciones congénitas; el peso de los fetos varió de 2,000 a 4,800 g.

La insulina humana natural se fija al receptor de IGF-1 con una afinidad mil veces menor que la fijación a su propio receptor. Los nuevos análogos de insulina tienen modificaciones en su estructura; algunas tienen modificaciones postranslacionales, tales como la acilación de

su molécula (insulina detemir). La inocuidad de estos análogos necesita ser establecida en la diabetes mellitus gestacional. Deben esclarecerse varios de los aspectos para saber si tienen efectos teratogénicos; cuál es el equilibrio entre la fijación que tienen en ambos receptores (insulina e IGF-1), si elevan el riesgo de retinopatía o si aumentan la formación de anticuerpos.

Sulfonilureas

Este grupo de medicamentos incrementa la secreción de insulina, actúan sobre un receptor de membrana en la célula beta del páncreas, el cual está constituido por el receptor de sulfonilureas-1 y una subunidad Kir_{6.2}. Esta última estructura es un canal de potasio sensible al adenosin trifosfato, que al cerrarse modifica el potencial de acción de la membrana. Esto permite que se abran canales de calcio que son dependientes de voltaje, con un ingreso subsecuente de este cation a un nivel crítico intracelular, lo que desencadena la secreción de insulina.

Hace seis años se publicó un estudio controlado, aleatorio, que demostró la equivalencia clínica de glibenclamida (gliburide) e insulina para tratar la diabetes mellitus gestacional. Varios grupos de especialistas continuaban recomendando cautela con el uso de agentes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. La Asociación Americana de Diabetes y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología no recomiendan los hipoglucemiantes orales durante el embarazo. Sin embargo, Elliot y su grupo demostraron que la glibenclamida atraviesa la placenta en cantidades ínfimas, a diferencia de lo que ocurre con otras sulfonilureas. Dado que con la glibenclamida se obtiene la concentración máxima entre 2 y 4 h después de tomar el fármaco y debido a que la glucosa se eleva al máximo a los 90 min posprandial, la toma del medicamento debe ser cuando menos una hora antes del alimento, tratando de optimizar el control de la glucemia.

Las sulfonilureas reducen aproximadamente 20% las cifras de glucosa; la glibenclamida no fue detectada en la sangre del cordón de los recién nacidos cuyas madres tomaban el fármaco. Estas sustancias probablemente puedan ser utilizadas en mujeres con diabetes tipo 2 pregestacional, pero no en la tipo 1. Sin embargo, si se analiza con detenimiento la fisiopatología de la diabetes mellitus gestacional y se destaca la resistencia a la insulina, es posible que se obtenga una pobre respuesta con

estos medicamentos, ya que existe exceso de insulina con sensibilidad muy baja.

Sensibilizadores de insulina

La metformina es una biguanida con un peso molecular de 105 Kd que puede atravesar la placenta. Las observaciones preliminares de su efecto señalan que eleva la utilización de glucosa en tejidos periféricos y disminuye la neogluco-génesis en el hígado, y la salida de la glucosa hepática. Se sabe que activa a la AMP cinasa, una enzima importante en la regulación energética de las células que contribuye a elevar el consumo de glucosa celular, y de ácidos grasos. A pesar de que atraviesa la placenta no hay evidencias de efectos fetales adversos y se considera un fármaco clase B para su uso en el embarazo. Hay informes de cerca de 20 años del uso de metformina en mujeres con diabetes mellitus gestacional o diabetes mellitus tipo 2 y embarazo; sin embargo, 30 a 50% de estas pacientes han requerido insulina en forma concomitante para el control óptimo.

Las tiazolidinedionas son agonistas del receptor que activa la proliferación de peroxisomas (PPAR γ), no hay datos disponibles para su uso en la diabetes mellitus gestacional. Un estudio señaló que la rosiglitazona cruza la placenta en etapas tempranas de la gestación (10 a 12 semanas), con niveles hasta del 50% de los de la sangre de la madre. Por ahora su uso en el embarazo debe esperar a la disponibilidad de mayores datos, debido a que el receptor nuclear donde actúan participa intensamente en la cascada adipogénica de nuestro organismo. Su efecto se ejerce sobre un receptor nuclear, que participa en la formación de varios factores de transcripción de genes importantes en la fisiología celular. Después de 10 años de uso clínico de estas sustancias en pacientes diabéticos tipo 2, algunos han mencionado alteraciones en la fisiología ósea (osteoporosis) que hacen pensar que pudieran tener algún efecto en el desarrollo óseo del feto, por lo que se requieren más datos acerca de su inocuidad.

Inhibidores de glucosidasa

La acarbosa disminuye la absorción de azúcares en el tubo gastrointestinal alto y, de esta manera, disminuye la glucosa posprandial. Su absorción intestinal es mínima; sus efectos colaterales son: flatulencia y movimientos intestinales. Puesto que los problemas fundamentales son las alteraciones en el feto debidas a la hiperglucemia posprandial en la madre, esta sustancia podría contribuir

como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional, para disminuir la glucemia posprandial.

CONCLUSIONES

En los últimos 30 años ha aumentado en forma alarmante la incidencia de obesidad y casi a la par, el síndrome metabólico, que en muchas ocasiones evoluciona a diabetes mellitus tipo 2. Estos cambios en los patrones de alimentación, así como la menor actividad física, han hecho que aumente la incidencia de la diabetes mellitus gestacional, cuya frecuencia es de alrededor de 10% de la población obstétrica mexicana. Basados en estos datos se debe insistir a todas las pacientes que acudan a la consulta prenatal, intentando identificar a las que tienen riesgo elevado de padecer este trastorno metabólico. Asimismo, deben detectarse los casos de diabetes pregestacional y darles tratamiento adecuado para obtener cifras normales de glucosa y de HbA_{1c} antes de su embarazo. En el escrutinio de la diabetes mellitus gestacional un consenso general es que a las pacientes con alto riesgo para este padecimiento se les efectuó una prueba entre las 24 y 28 semanas de gestación con 50 g de glucosa oral.

El embarazo normal es un estado de resistencia al efecto de la insulina, más evidente al final del segundo trimestre del mismo; el organismo de la madre se prepara almacenando nutrientes y en esta etapa la sensibilidad a la insulina es mayor; sin embargo, en la segunda mitad de la gestación hay una resistencia progresiva al efecto de la insulina, lo que causa una liberación de los nutrientes para que el feto tenga un desarrollo adecuado. En esta resistencia a la insulina participan numerosas sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos, entre las cuales destacan la hormona de crecimiento placentaria y el FNT α , que por diversos mecanismos disminuyen el efecto de la insulina a nivel intracelular. La primera aumenta la cantidad de la subunidad p85a de la PI-3K, lo que al final disminuye un factor de transcripción AKT que altera el desplazamiento de los transportadores de glucosa hacia la membrana celular y disminuye la entrada de glucosa a la célula; el segundo altera la fosforilación de la subunidad beta del receptor de insulina y del IRS-1, ya que fosforila residuos de serina y treonina en lugar de los de tirosina. Este evento conduce a la mayor degradación de ambos y modifica la acción de la insulina. Otro mecanismo que ha implicado al FNT α es en la reducción del ARNm para el

PPAR γ , lo que modifica la cascada adipogénica celular y la expresión de diversos genes, como la adiponectina, la lipoprotein lipasa y la proteína fijadora de ácidos grasos intracelular; esto altera la concentración de ácidos grasos en la sangre, y las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL) con mayor resistencia para el efecto de la insulina, ya que la adiponectina es un sensibilizador de esta hormona y estos ácidos grasos entran a la célula como fuente energética.

Las bases del tratamiento continúan siendo la dieta baja en carbohidratos, de preferencia con índice glucémico bajo; la actividad física adaptada a la fisiología materna de acuerdo con la edad gestacional y la administración de insulina en forma juiciosa para mantener cifras de glucosa dentro de límites normales para la mujer embarazada. Se debe evitar un tratamiento intenso que cause hipoglucemia, lo que ocurre hasta en 60% de las pacientes, en muchos casos asintomática para la madre, pero con diversas repercusiones para el feto. Los análogos de insulina deben ser utilizados hasta que se disponga de mayores datos o exista respuesta a las interrogantes que aún existen acerca de su uso, como: teratogenicidad, incremento en el daño a la retina o incluso a la formación de anticuerpos y reactividad inmunológica de la insulina. Sólo dos de los fármacos hipoglucemiantes orales han sido utilizadas: una es un secretagogo de insulina (glibenclamida) y otra un sensibilizador de insulina (metformina). Aunque diversos grupos de expertos restringen su uso, los datos disponibles muestran que en algunas se logra un control adecuado. La elevación posprandial de la glucosa causa alteraciones en el feto. Un fármaco que puede utilizarse es la acarbosa, que se absorbe en muy poca cantidad y, según algunos trabajos, ha logrado mejor control de la glucemia posterior a la ingestión de alimentos.

El control adecuado de la glucosa sanguínea es el objetivo más importante del tratamiento de la diabetes mellitus gestacional y, en teoría, este control óptimo disminuiría la morbilidad y mortalidad maternofetal a concentraciones cercanas a las de las mujeres embarazadas no diabéticas.

** En memoria del Hospital General Lic. Adolfo López Mateos de Toluca, un modelo de excelencia en la asistencia y docencia por más de 40 años, cuyo "espíritu hospitalario" terminó al ser demolido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shuldiner R. Resistin, obesity and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *NEJM* 2001;345(18):1345-6.
2. De Leila A. Diabetes-related autoantibodies and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S127-S133.
3. Sferruzzi-Perri AN. Early pregnancy maternal endocrine insulin-like growth factor I programs the placenta for increases functional capacity throughout gestation. *Endocrinology* 2007;148(9):4362-70.
4. Guerin A. Use of maternal GHB concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920-5.
5. Trujillo A. Insulin analogs and pregnancy. *Diabetes Spectrum* 2007;20(2):94-101.
6. Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus. A public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S141-S147.
7. Metzger BE. Summary and recommendations of the fifth international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S251-S260.
8. Crowther C. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *NEJM* 2005;352(24):2477-88.
9. Chuang CC, Yang KS, Tsay KS, Ho FM, Liu SH. Hyperglycemia enhance adipogenic induction of lipid accumulation, involvement of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 phosphoinositide 3-kinase/Akt, and peroxisome proliferator-activated receptor gamma signaling. *Endocrinology* 2007;148(9):1267-75.
10. Winter C. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(7):1721-7.
11. Briana D. Role of visfatin, insulin like growth factor-1 and insulin in fetal growth. *J Perinat Med* 2007;35:326-9.
12. Constan D. Pharmacological management of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(Supl-2):S206-S208.
13. Desoye G. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S120-S126.
14. Di Cianni G. Normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. What is in between? *Diabetes Care* 2007;30(7):1783-8.
15. Rowan JA. A trial in progress: gestational diabetes treatment with metformin compared with insulin (the metformin in gestational diabetes (MiG) trial). *Diabetes Care* 2007;(supl-2):S214-S219.
16. Kestilä K. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:174-9.
17. Barbour LA. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S112-S119.
18. Jovanovic L. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S220-S224.
19. Landon M. The National Institute of child health and human development maternal-fetal medicine unit network randomized clinical trial in progress. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S194-S199.
20. Carpenter MW. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S246-S250.
21. Hollander M. Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obst Gynecol Surv* 2007;62(2):125-36.
22. Hod M. Goals of metabolic management of gestational diabetes. Is it all about the sugar? *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S180-S187.
23. Givert MF. The entero-insular axis and adipose tissue related factors in the prediction of weight gain in humans. *Int J Obesity* 2007;31:231-42.
24. Tran ND. Oral hypoglycemic agents in pregnancy. *Obst Gynecol Surv* 2004;59(6):456-63.
25. Christakis NA. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *NEJM* 2007;357(4):370-9.
26. Brubaker P. Incretin-based therapies: mimetics versus protease inhibitors. *Trends in Endoc Metab* 2007;18(6):240-4.
27. Lefevre P. Talk to me: the embryo dictates gene expression by the endometrium. *Endocrinology* 2007;148(9):170-2.
28. Black RS. Diabetes in pregnancy. *Obst Gynecol* 2003;5:243-8.
29. Watanabe RM. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S134-S139.
30. Watanabe RM. Transcription factor 7-like 2 (TCF 7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in mexican americans. *Diabetes* 2007;56(5):1481-5.
31. Kjos SL. Gestational Diabetes Mellitus. *NEJM* 1999;341(23):1749-55.
32. Jung Lee S. Insulin resistance. Link to the compone of the metabolic syndrome and biomarkers of endothelial dysfunction in youth. *Diabetes Care* 2007;30(8):2091-7.
33. Shoelson SE. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(7):1793-801.
34. Radaelli T. Gestational diabetes induced placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003;52:2951-8.
35. Kadowald T. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116(7):1784-92.
36. Buchanan TA. GAT is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S105-S111.
37. Moore TR. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 2007;30(supl-2):S209-S213.
38. Hao Yu Y. Adipocyte signaling and lipid homeostasis. Sequelae of insulin resistant adipose tissue. *Circ Res* 2005;96:1042-52.