

BIOQUIMICA DE LA DIABETES GESTACIONAL

Dr. ANDRES CALLE M., Obst. MARCIA MENDOZA V.

*Facultad de Ciencias Médicas, U.C., Quito y Hospital Gineco-Obstétrico
"Isidro Ayora"*

Resumen:

La diabetes gestacional y sus graves consecuencias obstétricas constituyen una de las grandes patologías de la mujer durante su embarazo. Con este objetivo analizamos en el presente artículo en forma detallada las implicaciones bioquímicas que conlleva esta grave patología y que son los determinantes bioquímico-fisiopatológicos de las explicaciones médicas de los efectos clínicos observados durante el embarazo y en el recién nacido. (*Revista F.C.M., 13 (3-4); 85 1988*).

El metabolismo energético materno durante el embarazo normal es profundamente modificado, tanto a nivel de la circulación de metabolitos, como a nivel hormonal. Estas modificaciones sirven para asegurar un aporte suficiente de nutrientes al feto para su posterior período de crecimiento (1).

INTERCAMBIO FETO-MATERNO DE PRODUCTOS ENERGETICOS.—

La placenta y las membranas son un conjunto de permeabilidad selectiva.

La glucosa lleva la mayor parte del aporte energético para la síntesis de proteínas, glucógeno y grasas. Las tasas tisulares del feto son más elevadas que en el adulto, con un turn-over dos veces más rápido (2). Las cuantías de glucosa son inferiores en el feto (de 10 - 20 mg/100ml) y que implica un flujo neto de glucosa de la madre hacia el feto, en tanto que la tasa de liberación de la glucosa a nivel de la placenta es más rápida que la difusión simple, lo que implica un transporte facilitado sin consumo de energía

(3). Esto explicaría la tendencia materna a la hipoglicemia en el ayuno (1).

La insulina no pasa la barrera placentaria, y por tanto la insulina fetal que se presenta desde las 9 - 11 semanas de gestación, asegura el metabolismo de la glucosa a dicho nivel (4). El glucagón tampoco pasa la barrera placentaria (5).

Los aminoácidos son transportados activamente por la barrera placentaria y participan en la gluconeogénesis y en la síntesis protéica (6).

Los ácidos grasos libres, los triglicéridos y el colesterol pasan la barrera placentaria en forma limitada, pero de manera preferente los ácidos grasos esenciales (7).

Finalmente, anotemos que los cuerpos cetónicos son transportados por un proceso de difusión (8), encontrándose las enzimas necesarias para su utilización en el cerebro e hígado fetal (5).

REACCIONES MATERNAS A LA PRESENCIA FETAL.—

Estas reacciones son claras en el estado de ayuno y en el período post-prandial.

a) Estado de ayuno materno:

La glucosa sanguínea es más baja y los cuerpos cetónicos están más altos (1). Esto se explica porque existe:

- Aumento del volumen de repartición de la glucosa.
- aumento del consumo fetal, que crea un llamado permanente de glucosa, y
- disminución de la producción materna de glucosa, reemplazada por una utilización preferencial de las grasas.

b) Estado de período post-prandial:

Este período se caracteriza por una resistencia materna a la insulina (1), debido a:

- una hiperinsulinemia
- una hiperglicemia
- una hipertrigliceridemia.

Al inicio del embarazo las reservas de grasas están aumentadas, esta es la fase anabólica. En esta fase el feto es pequeño y demanda poca energía. Pero, al final del embarazo el feto aumenta sus necesidades energéticas y por lo tanto el llamado de glucosa transplacentaria es importante.

La insulino-resistencia secundaria a las hormonas del embarazo contribuye a reducir la utilización materna de glucosa dirigida preferentemente hacia el feto. Este es el período de catabolismo. Durante este período, la madre utiliza de preferencia las grasas para su metabolismo energético a partir de la alimentación y de los tejidos adiposos en período de ayuno.

EL FETO DE LA MADRE DIABÉTICA DURANTE EL EMBARAZO.—

El producto de la concepción se encuentra amenazado desde el principio por las complicaciones de la diabetes materna (10). Describiremos estas complicaciones en tres etapas:

1) Durante el Primer trimestre:

El período de embriogénesis lleva a diversas

malformaciones que se observan en el nacimiento. Estas malformaciones son incriminadas

- a) Una ovopatía pre y post ovulatoria en pacientes diabéticas mal controladas (11).
- b) Perturbaciones del flujo sanguíneo útero-placentario, por complicaciones vasculares en pacientes diabéticas antiguas y mal controladas (12).
- c) Mal equilibrio de la diabetes, que sería responsable de variaciones importantes de glucosa al inicio del embarazo (13).
- d) Efectos teratogénicos sobre el embrión por altas concentraciones de glucosa, efectos que han sido observados en el embrión de rata (14).

2) Durante el segundo y tercer trimestre.—

En este período de desarrollo fetal, el feto sufrirá las consecuencias de las perturbaciones metabólicas debidas a la diabetes materna. Estas son:

a) Metabolismo de la glucosa y de lípidos:

a.1) La hiperglicemia materna conlleva un hiperglicemia fetal, que:

- Por un lado la estimulación de las células B de los islotes de Langerhans, llevan a un hiperinsulinismo fetal (las tasas del péptido C están anormalmente elevadas en el cordón (15), y se asocia un aumento del número y de la afinidad de los receptores a la insulina (16), que agrava los efectos de este hiperinsulinismo.
- Por otro lado, una disminución de la glucogenolisis hepática con una estimulación de la glucógeno-sintetasa (17).

a.2) Los ácidos grasos libres que se encuentran aumentados en la diabetes durante el embarazo, pasan la barrera placentaria. Gracias a la alfa glicerofosfatasa, derivada de la glucosa, estos ácidos grasos libres serán esterificados en triglicéridos (18). Estos diversos factores llevan a una elevación de los niveles de triglicéridos y glucógenos fetales

contenidos en el tejido adiposo, el hígado y los músculos y son los responsables de la macrosomía fetal. En efecto se ha observado un exceso de volumen citoplasmático en las células parenquimatosas de estos niños (19).

b) Consecuencias endócrinas:

El stress ligado a los episodios de hipoglucemia son responsables durante la vida intraútero de un agotamiento de la médula suprarrenal, por lo que se observa en el recién nacido una secreción baja de catecolaminas, especialmente de epinefrina. Igualmente la hipomagnesemia materna ligada a la diabetes y la elevación del calcio ionizado son responsables de un hipoparatiroidismo fetal (20, 21).

c) Eritropoyesis fetal:

Las anomalías vasculares de la placenta, así como el alto contenido materno en HbA1C, que tiene alta afinidad para el oxígeno, son responsables de una hipoxia fetal crónica que lleva a una estimulación de la eritropoyesis.

3) Al nacimiento:

Una vez producido el parto, el equilibrio feto-maternal es terminado abruptamente. Esto conlleva:

a) Metabolismo de glucosa y de lípidos:

a.1) El hiperinsulinismo es responsable de la hipoglucemia, que ya no es compensada por la glucosa materna.

a.2) La hipoglucemia activa la glucogenólisis hepática, pero es derivada a la vía anaeróbica, tal vez por la menor capacidad de los ácidos grasos libres a proveer la energía hepática, puesto que, desde que son liberados del tejido adiposo, ellos son reesterificados en triglicéridos y no alcanzan la circulación (22).

a.3) Por otro lado, la respuesta a la hipoglucemia es menos buena en relación

a un niño de madre no diabética, en razón de:

- existe la menor estimulación de catecolaminas, especialmente de adrenalina, y
- de la ausencia de respuesta del glucagón en relación con la hiperglicemia intrauterina crónica y la disminución de las catecolaminas.

En fin, dos componentes mayores son los responsables de la hipoglucemia en estos niños (23):

- el hiperinsulinismo
- la disminución de la producción hepática de la glucosa en razón de la disminución de la epinefrina y el glucagón.

b) Metabolismo del calcio:

El hipoparatiroidismo fetal, la prematuridad, a veces la hipotrofia, un eventual defecto de hidroxilación de la vitamina D a nivel del hígado y del riñón (probado en la rata (24), una tasa elevada de calcitonina (encontrado en el recién nacido normal (25), son responsables de la hipocalcemia fetal (1).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.—

- 1.— Cotteel, M., Manouvrier, S. et May, J.P.: Diabète et grossesse. *Encycl Med Chir (Paris, France), Obstétrique*, 5042 C10, 10 - 1986.
- 2.— Felig, P.: Maternal and fetal homeostasis in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 26: 988, 1973
- 3.— Rice, P.A., Rourke, J.E. et Nessitt, R.E.: In vitro perfusion studies of the human placenta. Evidence against active glucose transport. *Am. J. Obstet Gynecol*, 133: 649, 1979.
- 4.— Like, A.A. and Orci, L.: Embryogenesis of the human pancreatic islets: a light and electron microscopic study. *Diabetes*, 21: 511, 1972.
- 5.— Felig, P.: Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy. *Med Clin North Am*, 61: 43, 1977.
- 6.— Gresham, E.L., James, E.J. and Ray, J.R.: Production and excretion of urea by the fetal lamb. *Pediatrics*, 50: 372, 1972.

- 7.— Hull, D. and Elphick, MC.: Evidence for fatty acid transfer across the human placenta. In: *Pregnancy metabolism diabetes and the fetus*. Excerpta Medica, edit., Amsterdam, 71, 1979.
- 8.— Kalhan, SE. and D'Angello, LJ.: Glucosa production in pregnant women at terme gestation. Source of glucose for human fetus. *J Clin Invest*, 63: 388, 1979.
- 9.— Page, MA. and Williamson, DM.: Enzymes of ketonebody utilisation in human brain. *Lancet* ii, 66, 1971.
- 10.— Tchobronsky, C.: Le foetus et le nouveau-né de mères diabétique (diabète insulino-dependant) *Pathol Biol*, 18: 533, 1970.
- 11.— Longbloet, PH.: Abnormal infants and diabetic mothers. *Lancet* i: 994, 1980.
- 12.— Whitsett, J. and Brownsheidle, CH.: Aspects of placental structure and function in maternal diabètes. In: Merkatz IR, Adam PA (eds), *The diabetic pregnancy—a-perinatal perspective*. Grune & Stratton, edit. New York, 1979.
- 13.— Pedersen, J. and Molsted-Pedersen, L.: Congenital Malformations: the possible role of diabetes care outside pregnancy. In: *Pregnancy metabolism, diabetes and the foetus*. Ciba Foundation Symposium 63, Excerpta Medica, edit, Amsterdam, 265, 1979.
- 14.— Sadler, TW.: Effects of maternal diabetes on early embryogenesis: I. The teratogenic potential of diabetic serum. *Teratology*, 21: 339, 1980.
- 15.— Sosenko, IR., Kizmiller, J.L., Loo, SW., Blix, P., Rubenstein, AA. and Gabbay, K.H.: The infant of diabetic mother: correlation of increased cord C-peptide levels with macrosomia and hypoglycemia. *N Eng J Med*, 16: 359, 1979.
- 16.— Thorson, AV. and Hintz, RL.: Insulin receptors in the newborn: increase in receptor affinity and number. *N Eng J. Med*, 17: 908, 1977.
- 17.— Adam, PA.: Infant of diabetic mother: Energy imbalance between adipose tissue and liver. In: Merkatz IR, Adam PAJ (eds): *The diabetic pregnancy — a perinatal perspective*. Grune & Stratton, edit, New York, 1979.
- 18.— Szabo, AJ. and Szabo, O.: Placental free fatty— and transfer and fetal adipose tissue development: an explanation of fetal adiposity in infants of diabetic mothers. *Lancet* ii: 498, 1974.
- 19.— Naeye, RL.: The outcome of diabetic pregnancies: a prospective studies. In: *Pregnancy metabolism: diabetes and the fetus*. Ciba Foundation Symposium 63. Excerpta Medica, edit, Amsterdam, 227, 1979.
- 20.— Tsang, RC., Chen, LW. and Friedman, MA.: Parathyroid function in infants of diabetic mothers. *J Pediatr*, 86: 399, 1975.
- 21.— Tsang, RC., Strins, R., Steichen, J., Brown, DR. Hartman, C. and Chen, IW.: Hypomagnesemia in infants of diabetic mothers: perinatal studies. *J Pediatr*, 89: 115, 1976.
- 22.— Persson, B., Gentz, J., Kellum, M. and Thorell, J.: Metabolic observations in infants of strictly controlled diabetic mothers. Plasma insulin, FFA, glycerol, B-hydroxi butyrate during intravenous glucose tolerance test. *Acta Pediatr Scand*, 65: 1, 1976.
- 23.— Kalhan, SC., Savin, SM. and Adam, PA.: Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin dependant diabetic mothers. *N eng J Med*, 7: 375, 1977.
- 24.— Scheinider, LE., Schedl, HP., McGain, T. and Handssler, MR.: Experimental diabetes reduces circulating 1,25 dihydroxyvitamin D in the rat. *Science*, 196: 1452, 1977.
- 25.— Bergman, L., Kjellmer, I. and Selstam, V.: Calcitonin and parathyroid hormone: relation to early neonatal hypocalcemia in infants of diabetic mothers. *Biol Neonate*, 24: 151, 1974.