

## DIABETES Y EMBARAZO

Dr. Iván Patricio Vega Checa, Dr. Carlos Montenegro Moreno,

### DEFINICION

La diabetes gestacional es definida por el National Diabetes Data Group como la disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono que se reconoce por primera vez durante el embarazo actual (1). Por otra parte, el informe de la Organización Mundial de la Salud de 1980 establece que los criterios diagnósticos de la diabetes deben ser los mismos en todas las mujeres adultas, embarazadas o no (2). Dorothy Reycroft considera que es la intolerancia gestacional verdadera a los carbohidratos provocada por el embarazo y secundaria a hormonas diabetogénicas (3).

### FISIOPATOLOGIA

En las primeras semanas del embarazo normal se ve rápidamente afectado el metabolismo materno de los carbohidratos por una elevación en los niveles séricos de estrógeno y progesterona la cual culmina en hiperplasia de la célula beta pancreática, aumento de la secreción de insulina, e intensificación de la sensibilidad tisular a esta hormona. Estas alteraciones metabólicas son anabólicas y estimulan al aumento del depósito de glucógeno tisular. Aumenta la utilización de glucosa periférica y disminuye sus niveles plasmáticos en ayunas en cerca de 10 o/o hacia la mitad o final del primer trimestre, es decir, antes de que exista en el feto una necesidad sustancial de este nutriente (3).

Durante la segunda mitad del embarazo, el metabolismo materno de los carbohidratos es sometido a estrés por elevación de los niveles de somatotropina coriónica placentaria y otras hormonas esteroideas y proteínicas sintetizadas por la placenta. Los niveles en plasma de prolactina, cortisol y glucagón son también más altos al final del embarazo. La suma de estos

cambios hormonales origina resistencia discreta a la insulina, movilización de los depósitos hepáticos de glucógeno, aumento en la producción de glucosa hepática, y estrés en cuanto a tolerancia normal a la glucosa en estado de alimentación. En general, estas alteraciones metabólicas facilitan la anabolía durante períodos de alimentación, pero son catabólicas en los períodos postprandial y nocturno de ayuno con niveles más bajos de glucosa postabsorción que en mujeres no grávidas (4).

En relación al metabolismo de las proteínas en las mujeres no embarazadas el nivel total de alfa amino-nitrógeno en el plasma es de 3,0 mM. Todavía este valor disminuye a 2,3 durante la gestación, y tal merma es equiparable a la de la glucosa (5). Los valores en la mayor parte de aminoácidos son más altos en el compartimento fetal hasta el término.

Todavía es limitada la información concerniente a los cambios en el contenido de proteína que en la mujer promedio es de cerca de 9 Kg durante la segunda mitad del embarazo, esto es, cuando tiene lugar el mayor aumento de peso en el feto. El depósito materno de proteína se encuentra en útero, mamas y sangre.

El embarazo normal se caracteriza por depósito materno de grasa en los primeros meses, seguido en la segunda mitad de la gestación por movilización de la grasa, que coincide con la utilización acelerada de glucosa y aminoácidos por el feto (6).

El depósito de grasa en la madre es regulado firmemente hasta la mitad de la gestación. Más tarde, en el embarazo, el incremento en la incorporación de glucosa al tejido adiposo depende de aumento en la reesterificación (7). La enzima lipasa de lipoproteína participa en el control coordinado del depósito de grasa y movilización de la misma (8).

Los requerimientos metabólicos materno fetales

durante la gestación dependen del desarrollo de un nuevo órgano endócrino que sintetice análogos de hormonas esteroideas y péptidos neuroendócrinos maternos. Este órgano complejo, que interactúa con la madre y el feto, requiere un incremento extenso del flujo sanguíneo para proporcionar al feto una transferencia óptima de nutrientes, oxígeno, agua, minerales y vitaminas.

La somatomamotropina coriónica humana es la hormona peptídica más importante sintetizada por la placenta. En efecto, es inmunoquímica e inmunológicamente similar a la hormona hipofisaria del crecimiento y tiene propiedades insulínótropicas y lipolíticas. Esta hormona posee actividades biológicas múltiples, que incluyen crecimiento de la mama materna en preparación para la lactancia, lipólisis y aumento en la transferencia de glucosa y aminoácidos al feto al final del embarazo. No se ha definido claramente el control de la función de esta hormona en la placenta pero puede residir en el citotrofoblasto de la misma (9).

La somatomamotropina coriónica humana estimula la síntesis de insulina materna y la libera en respuesta a la administración de glucosa. Si al final del embarazo existe reserva inadecuada de insulina materna, la interacción de este péptido placentario y la secreción insuficiente de insulina materna menoscaba la tolerancia a la glucosa por parte de la madre (3).

Las microvellosidades de la placenta tienen receptores específicos de insulina, pero se desconoce el papel de esta hormona en la modulación placentaria de nutrientes maternos específicos. Aunque la insulina materna es desdoblada y degradada por la placenta, esta hormona no es transportada al feto (3).

El flujo sanguíneo placentario puede disminuir en la placenta en mujeres con problemas vasculares secundarios a diabetes dependiente de insulina (tipo 1), lo cual causa hipoxia a largo plazo y anomalías vasculares placentarias. También la hipertensión inducida por el embarazo es más frecuente en mujeres diabéticas grávidas, lo cual también reduce el flujo sanguíneo en la placenta (3).

La diabetes puede producir concentraciones netamente anormales de glucosa materna, ácidos grasos libres, triglicéridos, aminoácidos, estradiol e insulina, estas perturbaciones del medio metabólico endócrino materno pueden a su vez alterar la actividad de enzimas del metabolismo intermedio de la placenta.

Diamant y colaboradores han informado que las placentas de embarazos en diabéticas acumulan triglicéridos, fosfolípidos y glucógeno en proporción con las elevaciones de precursores metabólicos en el plasma materno. Observaron un aumento en la actividad de las enzimas pentosa y cinasa de piruvato en las placentas de mujeres con diabetes gestacional, lo cual sugiere que podría estar relacionado con hiperinsulinemia materna y fetal, pues estas enzimas son depen-

dientes de la insulina en el hígado y tejido adiposo (10).

## CLASIFICACION DE INTOLERANCIA A GLUCOSA EN MUJERES EMBARAZADAS

- a) Diabetes Tipo I: Diabetes Sacarina Dependiente de Insulina. Existe una propensión a cetosis. Deficiencia de insulina, por pérdida de células de los islotes. A menudo asociada con tipos específicos de HLA con predisposición a insulinitis viral o fenómenos autoinmunitarios (anticuerpo de célula de islote). Ocurre a cualquier edad. Frecuente en la juventud. Estas mujeres suelen tener peso normal, pero pueden ser obesas.
- b) Diabetes Tipo II: Diabetes Sacarina No Dependiente de Insulina Resistente a cetosis. Más frecuente en adultos pero presente a cualquier edad. En la mayoría con peso excesivo. Puede observarse en grupos familiares como rasgo genético dominante autosómico. Requiere siempre insulina contra la hiperglucemia durante el embarazo.
- c) Diabetes Tipo III: Intolerancia Gestacional a Carbohidratos. Diabetes gestacional. Se realizan pruebas de selección a todas las mujeres con 24 a 28 semanas de embarazo se les administra una carga de glucosa de 50 g. por vía bucal al azar (no necesita estar en ayunas). Una hora después un valor de glucosa en el plasma de 140 mg/dl o más, constituye indicación para ejecutar prueba de tolerancia bucal a la glucosa.
- d) Diabetes Tipo IV: Diabetes Secundaria. Fibrosis quística. Trastornos endócrinos como acromegalia, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, anomalías del receptor de insulina o formas anormales de insulina, drogas o agentes químicos, diálisis renal, trasplante de órgano, algunos síndromes genéticos.

## DIAGNOSTICO

La glucemia plasmática tras sobrecarga oral con glucosa inicialmente descrita por O'Sullivan, es el método más utilizado como Test de Screening que consiste en la administración a la gestante entre las semanas 24 y 28 de embarazo (11) de unos 50 gramos de glucosa, sin que necesariamente tenga que estar en ayunas ni a una hora concreta del día. Una hora más tarde se extrae sangre venosa para la determinación de glucemia plasmática. Un valor igual o superior a 140 mg/dl se considera suficiente para indicar la realización de una curva de glucemia (12).

El diagnóstico definitivo de diabetes gestacional continúa basándose en el test de tolerancia oral a 100 gramos de glucosa de tres horas de duración descrito por O'Sullivan y Mahan (13) en donde dos valores superiores a las siguientes cifras establecen el diagnós-

tico:

0 minutos	105 mg/dl.
60 minutos	190 mg/dl.
90 minutos	165 mg/dl.

Un valor de glucosa en sangre en ayunas mayor de 105 mg/dl es suficiente indicación para efectuar una curva de tolerancia a la glucosa (13).

## IMPLICACIONES DE LA DIABETES GESTACIONAL

- a) Repercusión sobre el embarazo actual:
  - Aumento de la mortalidad perinatal (14) (15) (16) (17) (18) (19).
  - Aumento de la frecuencia de preclampsia, polihidramnios y parto prematuro (20) (21).
  - Aumento de macrosomías, intervención quirúrgica en el parto y parto traumático (22) (23) (24) (25).
  - Aumento de la mortalidad neonatal (hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, distres respiratorio) (26).
- b) Efectos a largo plazo sobre el feto:
  - Aumento del riesgo de obesidad.
  - Aumento del riesgo de diabetes (27) (28) (29).
- c) Implicaciones a largo plazo para la madre:
  - Aumento del riesgo de diabetes (30) (31) (32).

## ASISTENCIA DE LA EMBARAZADA

En términos generales se deben satisfacer tres finalidades para asegurar la supervivencia del hijo de la madre diabética. La primera es un control estricto del proceso metabólico, lo que parece lograrse tomando como índice de control la concentración de la glucosa materna. La segunda se refiere a la vigilancia del feto para estimar el grado de crecimiento y bienestar fetal; la tercera es obtener un producto a término mediante un parto eutócico que asegura un recién nacido maduro.

El indicador bioquímico del grado de control metabólico consiste en que el nivel sanguíneo de glucosa de ayuno sea entre 60-100 mg/dl y que la glucemia postprandial no exceda de 140 mg/dl.

En la dieta la cantidad total de energía se fija en 30 Kcal por Kg de peso ideal en el primer trimestre y ese aporte eleva a 40 Kcal en el resto de la gestación. El aumento admisible para el peso corporal debe ser de 10 a 11 Kg, igual que en la embarazada no diabética. La distribución de energía diaria se calcula en 20 o/o de proteínas, 45 o/o carbohidratos y 35 o/o de grasas. Se ha insistido en incrementar el contenido de fibra en los nutrimentos; asimismo se recomienda el uso de vitaminas y calcio. La dieta debe distribuirse en 5 a 6 ingestas para minimizar las excursiones glucémicas postprandiales, evitar la cetonuria de ayuno y, en caso de tratamiento con insulina, disminuir el riesgo de hipoglucemia en el período entre dos ingestas.

La hiperglucemia debe controlarse con insulina en

la cantidad que sea necesaria y en el número de aplicaciones que se requieran. Se pueden utilizar insulinas de acciones tanto intermedia como rápida o una combinación de las dos. Es importante señalar que los hipoglucemiantes bucales no deben emplearse durante el embarazo, porque no son capaces de controlar el trastorno metabólico materno, provocan hiperinsulinismo en el feto ya que atraviesan la barrera placentaria y por una supuesta acción teratogénica.

En relación a la vigilancia del estado fetal, el desarrollo de técnicas externas constituye el cambio más importante y progreso en el reconocimiento del bienestar fetal. La prueba sin estrés se debe efectuar semanalmente desde la semana 32 de la gestación; después se hace dos veces por semana desde la semana 36.

La ultrasonografía en los dos primeros trimestres permite determinar la edad gestacional y la detección de malformaciones, más tarde se estima el crecimiento cefálico mediante el diámetro biparietal y se compara con el crecimiento somático. La hospitalización de las pacientes se debe considerar como una urgencia particular y no como medida sistemática.

Lo ideal es llevar a la paciente a término y procurar el parto vaginal, pero cuando hay riesgo de daño fetal se llega a interrumpir el embarazo entre las semanas 38 y 39, realizando una cesárea solo por razones obstétricas.

Ya se ha citado anteriormente el riesgo de diabetes futura que supone para la madre el diagnóstico de una diabetes gestacional. Es importante, que en el postparto se considere su tolerancia a la glucosa que se hará 6 semanas después del parto o tras finalizar la lactancia.

Es importante programar la planificación familiar considerando la posibilidad de futuros embarazos para tomar decisiones correspondientes. Si no existen contraindicaciones, se preferirán los métodos mecánicos. Los contraceptivos orales tienen el inconveniente de actuar desfavorablemente sobre el metabolismo de la glucosa. El gestágeno disminuye la sensibilidad a la glucosa (33) y el estógeno actúa potenciando la acción del gestágeno al disminuir su secreción por la bilis (34) al mismo tiempo que favoreciendo el déficit de piridoxal fosfato que puede aumentar la gluconeogénesis hepática (35). Los triglicéridos aumentan ya que el incremento de su síntesis hepática por parte de los estrógenos (36) no es contrarrestado por el mayor aclaramiento metabólico debido a los progestágenos. El colesterol plasmático aumenta discretamente, y lo que es más importante, varía el nivel de HDL-colesterol (36). En caso de necesitar un contraceptivo oral, serán de elección los preparados trifásicos.

## CETOACIDOSIS DIABETICA

La cetoacidosis diabética es un trastorno metabóli-

co de suma gravedad caracterizado por un ritmo acelerado de glucogenólisis, gluconeogénesis y cetogénesis hepática y una merma de la utilización de la glucosa, factores todos que causan una elevación del nivel de glucosa y cetoácidos en sangre.

Estas anomalías, junto con el aumento de movilización de los ácidos grasos libres del tejido adiposo y la mayor proteólisis muscular, dan lugar a una inundación del torrente sanguíneo con substratos para la hiperproducción hepática de glucosa y cuerpos cetónicos.

Las anomalías hormonales más importantes de este cuadro son un déficit de insulina circulante, que favorece el catabolismo, y una hiperglucagonemia considerable. La hiperglucemia origina una diuresis osmótica, con la depleción consiguiente del volumen intravascular, la cual estimula a su vez el sistema nervioso simpático y la liberación de catecolaminas.

El aumento de catecolaminas determina un incremento enorme de la movilización de ácidos grasos libres del tejido adiposo. El aumento de los niveles de adrenalina y glucagón en sangre potencia la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la cetogénesis hepáticas y la adrenalina disminuye además toda secreción residual de insulina endógena.

La elevación acusada de los niveles de ácidos grasos libres hace que se reduzca también la oxidación de los cuerpos cetónicos en los tejidos periféricos, determinando una intensa hipercetonemia y una cetonuria masiva.

La liberación de otras hormonas del estrés, como cortisol y hormona de crecimiento, acentúa estos fenómenos patogénicos de la cetoacidosis diabética, al tener tales sustancias actividad antiinsulínica.

Aunque la resorción tubular renal de glucosa y cuerpos cetónicos no está limitada por un dintel máximo, la glucosuria y la cetonuria observadas durante la cetoacidosis diabética se deben a que los túbulos renales resorben menos del 100 o/o de la glucosa y los cuerpos cetónicos filtrados. La eliminación masiva de estos dos compuestos, con la consiguiente diuresis osmótica, produce grandes pérdidas de sodio, potasio, calcio, fosfato, amonio y otros iones por la orina. Estas pérdidas tan intensas de agua y electrolitos, combinadas con una acidosis intensa, pueden llegar a originar colapso cardiovascular y muerte.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039.
2. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Tech. Rep. Ser. WHO, No. 646, 1980.
3. Reyeroft, D.: Metabolismo Materno en el Embarazo Normal y el Embarazo Complicado por Diabetes Sacarina, *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*, 1985; 3:575-593.
4. Kalkhoff R.K., Kissebah, A.H., Kim H.J. Carbohydrate and Lipid Metabolism During Normal Pregnancy: Relationship to Gestation Hormone Action: The Diabetic Pregnancy: a Perinatal Perspective. New York, Gruna & Stratton, 1979:3.
5. Young M., Regulation of Partition of Protein During Pregnancy Martini L. James VHT, eds. *Fetal Endocrinology and Metabolism* New York: Academic Press, 1983: 145.
6. Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board. Recommended Dietary Allowances, 9th ed. National Academy of Sciences, Washington D.C., U.S. Government Printing Office, 1980.
7. Knopp R.H., Montes A., Childs M Metabolic Adjustments in Normal and Diabetic Pregnancies. *Clin. Obst. Gynecol.* 1981; 24:21.
8. Munro H.N., Pilstine S.J., Fant M.E The Placenta In Nutrition. *Ann. Rev. Nutr.* 1983; 3:97.
9. Diamant Y.Z., Kissilevitz R., Shafrir E., Changes in Activity of Enzymes Related to Glucolysis, Gluconeogenesis and Lipogenesis in Placentae from Diabetic Women. *Placenta* 1984; 5:55.
10. Fernández I., Gutierrez A., Rodriguez M.A., Valoración de los Requerimientos Insulínicos con Páncreas Artificial en la Embarazada con Diabetes Gestacional Insulinodependiente (tipo I), *Med. Clin. (Barc.)*, 1989; 93: 88-92.
11. Hollingsworth D.R., Ney D., Stubblefield N., Fell T. Metabolic and Therapeutic Assessment of Gestational Diabetes by Two Hour and 24 hour Isocaloric Meal Tolerance Test. Second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes (1984) *Diabetes*. In Press.
12. Freinkel N., Gabbe S.G., Summary and recommendations of the Second International Workshop Conference on Gestational Diabetes 1985; 34:123.
13. O'Sullivan J.M. y Mahan C.M., Criteria for the Oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278.
14. Wilkerson H.L., Hyman H., Kaufman M., Diagnostic Evaluation of Oral Glucose Tolerance Test in Nondiabetic Subjects after Various Levels of Carbohydrate Intake, *N. Engl. J. Med.* 1960; 262:1047.
15. Zarate A., Canales E., Diabetes de la Embarazada, *Revista Médica*, 1986; 3:167-171.
16. Pedersen J., Complicaciones y Condiciones Indicativas de Hiperglucemia y Diabetes Materna. En: *La diabética Gestante y su Recién Nacido*. Pedersen Salvat Editores, Barcelona, 1981, p. 33.
17. O'Sullivan J.B., Charles D. Mahan C.M., Gestational Diabetes and Perinatal Mortality Rate, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1973, 116:901.
18. Sepe S.J., Connell F.A., Gestational Diabetes. Incidence, Maternal Characteristics and Perinatal Outcome. *Diabetes* 1985; 34:13.
19. Phelwe W.E., Turtle J.R., Management of Pregnancy Complicated by Diabetes: Experience with 232 patient in a 4 year period. *Aust NZ J. Obstet. Gynecol.*, 1984; 24:167.
20. Phelwe W.E., Storey G.N., Shearman R.P., Outcome of Pregnancy Complicated by Diabetes Experience with 232 patients in a 4 years period, *Rest* 1984: 1:67.
21. Lowy C. Beard R.W., The UK Diabetic Pregnancy Survey. *Acta Endocrinol*, 1986: 277:86.
22. Adashi E.Y., Pinto H., Impact of Maternal Euglycemia of Fetal Outcome in Diabetic Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1979, 133:268.
23. Berne C., Wibell L., Ten Year Experience of Insulin Treatment in Gestational Diabetes. *Acta Pediatr. Scand.*, 1985; 320:85.

24. Fadel M., Hammond C., Diabetes Mellitus and Pregnancy: Management and Results. *J. Reprod. Med.*, 1982; 27:56.
25. Pettit D.J., Baird H.R., Diabetes Mellitus in Children Following Maternal Diabetes During Gestation, *Diabetes*, 1982; 32:66.
26. Van Assche y Fiarerts L., Long Term Effect of Diabetes in Pregnancy in the Rat. *Diabetes*, 1985: 34.
27. Pettit D.J. Baird H.R., Excessive Obesity of Offspring of Pima Indian Women with Diabetes During Pregnancy, *N. Engl. J. Med.*, 1983; 108:242.
28. O'Sullivan J.B., Long Term Follow up of Gestational Diabetics. En: *Early Diabetes in Early Life*. Camerini-Dávalos R.A. Cole H.S., Academic Press. Nueva York, 1975, 1985. / 503.
29. Stowers J.M., Sutherland H.W., Long-range Implications for the Mothers. The Aberdeen Experience. *Diabetes* 1985; 34: 106.
30. Mestman J.H., Anderson g.V., Gollow Up Study of 360 subjects with Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1972; 3439:421.
31. Metzger B.E., Bybee D.E., Gestational Diabetes Mellitus. Correlations Between the Phenotypic and Genotypic Characteristics of the Mother and Abnormal Glucose Tolerance During the First Year Postpartum. *Diabetes* 1985; 34:111.
32. Canales E., Ablanado J., Complicaciones Maternas y Morbilidad Perinatal en la Diabética Tratada con Hipoglucemiantes Orales Durante la Gestación., *Ach. Invest. Med.*, 1987;18:241.
33. Kalkahoff R., Jacobson M., Progesterone, Pregnancy and the Augmented Plasma Insulin Response. *J. Clin. Endocrinol.*, 1980; 31:24.
34. Sandheimer S., Efectos Metabólicos de las Píldoras Anticonceptivas. *Clin. Obstet. Gynecol*, 1981; 3:935.
35. Adams P.W., Folkard J., Influence of Oral Contraceptives, Pyridoxine (vitamin B6) and Tryptophan on Carbohydrate Metabolism, *Lancet* 1986; 1:759.
36. Skouby S.O., Pedersen L., Low Dosage Oral Contraceptives in Women with a Previous Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.*, 1982; 59:325.
37. Stout R.W., Overview of the Association Between Insulin and Atherosclerosis. *Metab. Clin Exp*, 1985; 12:17.