

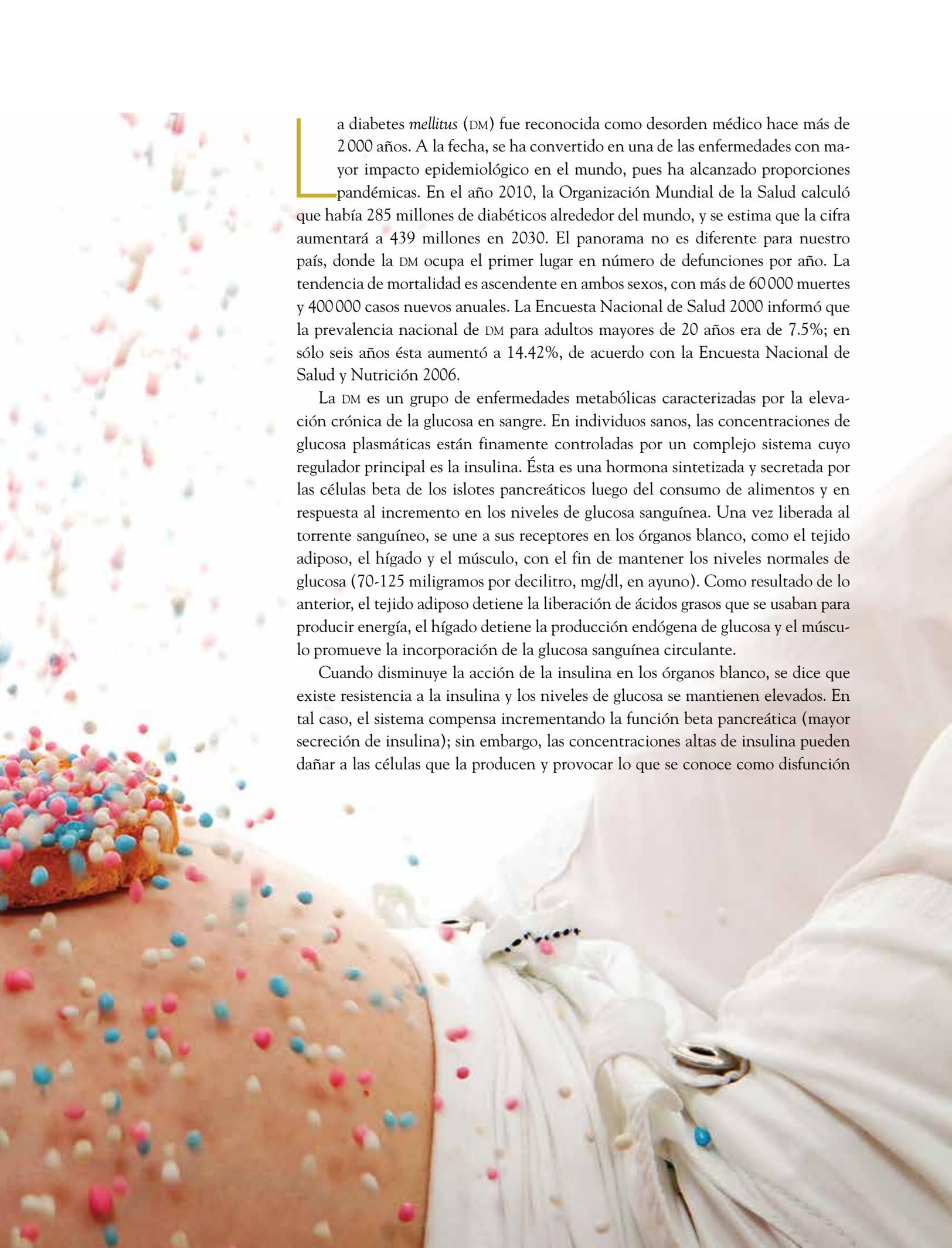
Alicia Huerta Chagoya y María Teresa Tusié Luna



Diabetes gestacional: una enfermedad que trasciende al **embarazo**

Uno de los tipos de diabetes que se diagnostica durante el embarazo ha aumentado su prevalencia y cobrado gran relevancia epidemiológica en los últimos años. La diabetes gestacional se asocia con complicaciones graves en la madre y el hijo, incluso años después del nacimiento. Su desarrollo está relacionado tanto con factores ambientales como con variantes genéticas identificadas; en este caso, en la población mexicana.





La diabetes *mellitus* (DM) fue reconocida como desorden médico hace más de 2 000 años. A la fecha, se ha convertido en una de las enfermedades con mayor impacto epidemiológico en el mundo, pues ha alcanzado proporciones pandémicas. En el año 2010, la Organización Mundial de la Salud calculó que había 285 millones de diabéticos alrededor del mundo, y se estima que la cifra aumentará a 439 millones en 2030. El panorama no es diferente para nuestro país, donde la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año. La tendencia de mortalidad es ascendente en ambos sexos, con más de 60 000 muertes y 400 000 casos nuevos anuales. La Encuesta Nacional de Salud 2000 informó que la prevalencia nacional de DM para adultos mayores de 20 años era de 7.5%; en sólo seis años ésta aumentó a 14.42%, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006.

La DM es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la elevación crónica de la glucosa en sangre. En individuos sanos, las concentraciones de glucosa plasmáticas están finamente controladas por un complejo sistema cuyo regulador principal es la insulina. Ésta es una hormona sintetizada y secretada por las células beta de los islotes pancreáticos luego del consumo de alimentos y en respuesta al incremento en los niveles de glucosa sanguínea. Una vez liberada al torrente sanguíneo, se une a sus receptores en los órganos blanco, como el tejido adiposo, el hígado y el músculo, con el fin de mantener los niveles normales de glucosa (70-125 miligramos por decilitro, mg/dl, en ayuno). Como resultado de lo anterior, el tejido adiposo detiene la liberación de ácidos grasos que se usaban para producir energía, el hígado detiene la producción endógena de glucosa y el músculo promueve la incorporación de la glucosa sanguínea circulante.

Cuando disminuye la acción de la insulina en los órganos blanco, se dice que existe resistencia a la insulina y los niveles de glucosa se mantienen elevados. En tal caso, el sistema compensa incrementando la función beta pancreática (mayor secreción de insulina); sin embargo, las concentraciones altas de insulina pueden dañar a las células que la producen y provocar lo que se conoce como disfunción



de la célula beta. La DM es una condición biológica en la que puede presentarse tanto resistencia a la insulina como disfunción de las células beta. La Figura 1 muestra un esquema del metabolismo normal de la glucosa y cómo se ve afectado en la DM.

La Organización Mundial de la Salud reconoce tres tipos principales de DM: tipo 1, tipo 2 y gestacional. El tipo de DM que ocupa a este artículo, y que será explicado a detalle en las secciones que siguen, es la diabetes gestacional (DG). En la Tabla 1 se resumen las características principales de los tres tipos de DM.

Definición, historia y epidemiología de la DG

La DG se define como una intolerancia a la glucosa de severidad variable que se presenta o se diagnostica por primera vez durante el embarazo. A pesar de que la DG hasta hace poco ha sido objeto de mucha atención, hace ya más de 200 años que fue descrita. El primer caso registrado se documentó en la tesis doctoral de un médico de apellido Bennewitz, en 1824, quien consideró que la DG era un síntoma del embarazo y desaparecía después del parto. Al respecto, escribió: “La enfermedad aparece a lo largo del embarazo y, en el mismo momento [...] cuando el embarazo aparece, ésta aparece; mientras el embarazo dura, ésta dura; terminando poco después del embarazo.” La única evidencia que tuvo sobre la enfermedad fue la medición de glucosa en orina y, aunque el recién nacido murió durante el parto, Bennewitz recalcó que era “tan robusto y de

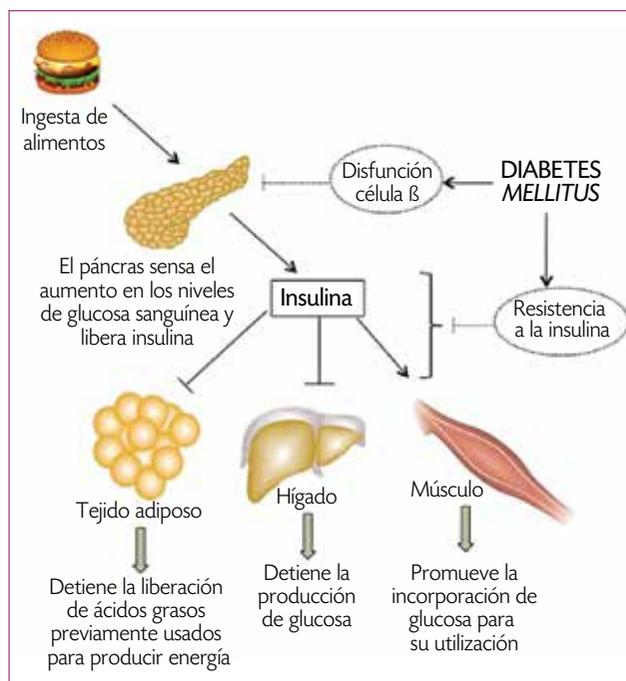


Figura 1. Metabolismo normal de la glucosa y los efectos de la diabetes mellitus. Adaptada de Stumvoll, M. et al. (2005), “Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy”, *Lancet*, 365(9467):1333-1346.

carácter saludable que se hubiera pensado que Hércules había sido engendrado”. La madre mejoró poco a poco hasta que desapareció la medición de glucosa alta en su orina (Figura 2).

La prevalencia de la DG ha aumentado en la última década y varía entre las diferentes poblaciones étnicas; por ejemplo, en asiáticas es de 5-10%, en mexicomericanas es de 5-7%, en árabes va de 5-7%, mientras que en europeas es de 2-4%. Un estudio publicado por el

Tabla 1. Principales diferencias entre la diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y gestacional.

Tipo de diabetes	Característica principal
Diabetes mellitus tipo 1	Es un trastorno autoinmune a causa del cual el cuerpo ataca y destruye las células beta pancreáticas, lo que resulta en la producción casi nula de insulina. Los pacientes que la padecen necesitan la administración exógena continua de dicha hormona, por lo que también es llamada DM dependiente de insulina. De los casos, 90% comienza entre los 10 y los 14 años de edad.
Diabetes mellitus tipo 2	Es la forma más común de esta enfermedad. En México representa 97% de los casos diagnosticados. Generalmente se identifica de manera tardía hasta que aparecen complicaciones; debido a esto, aproximadamente un tercio de los afectados permanece no diagnosticado. En un inicio, los pacientes continúan secretando insulina, incluso suelen presentar un aumento en el número de las células beta y concentraciones altas de insulina; sin embargo, el organismo no responde adecuadamente a la hormona. Conforme avanza la enfermedad, las células beta van perdiendo poco a poco su capacidad de proliferación y función.
Diabetes gestacional	Es una forma de diabetes que aparece por primera vez durante el embarazo. Se caracteriza por una secreción de insulina insuficiente para compensar la resistencia a la hormona, propia del embarazo. Después del parto, los niveles de glucosa sanguínea suelen normalizarse; sin embargo, algunas mujeres desarrollan DM tipo 2.

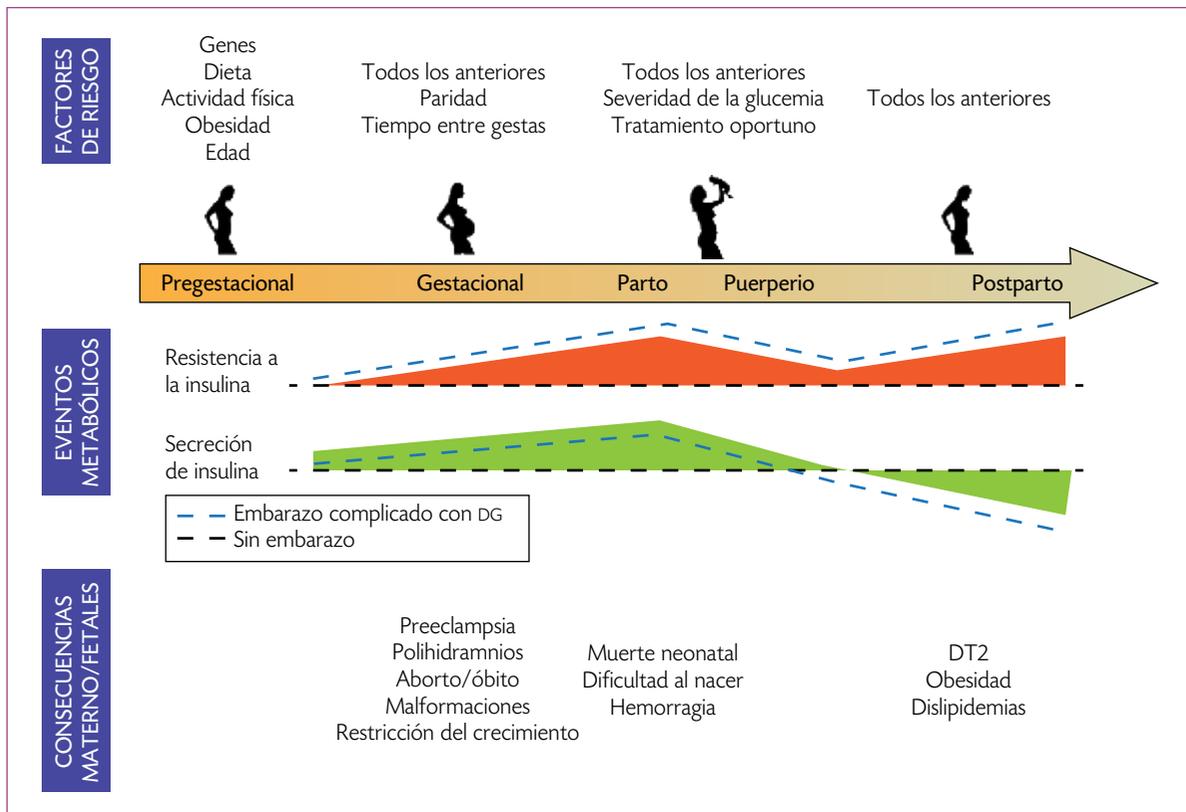


Figura 2. Características principales de la diabetes gestacional.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, en la Ciudad de México, reveló una prevalencia de 12.4% en población mestiza mexicana en 2012. Es importante mencionar que dicha cifra es poco confiable, porque aun con las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, hasta la fecha no hay un consenso internacional para el método de diagnóstico de la DG. Además, a diferencia de la DM tipo 2, no hay registros históricos de su prevalencia en el país.

La DG ha cobrado gran relevancia epidemiológica. Las Encuestas Nacionales de Salud han llamado la atención sobre ella a partir de algunas observaciones: 1) el número de adultos jóvenes diabéticos (20-40 años de edad) ha incrementado; 2) un porcentaje importante de estos pacientes no se sabía diabético, sino que fue diagnosticado durante la realización de las encuestas; 3) la prevalencia de alteraciones metabólicas es mayor en mujeres. Con base en lo anterior, se piensa que la prevalencia de DG en el país podría estar subestimada y que muchas pacientes podrían ser diabéticas no diagnosticadas.

Metabolismo en el embarazo normal y en el embarazo complicado por DG

A lo largo del embarazo, la madre sufre cambios en el metabolismo que aseguran la transferencia continua de nutrientes al feto para mantener sus necesidades energéticas, su crecimiento y el de la placenta, así como la síntesis de hormonas placentarias. Desde un punto de vista metabólico, en la gestación hay dos periodos:

1. La primera mitad se caracteriza por cambios en el organismo materno que llevan al almacenamiento de energía y nutrientes. El apetito y la sensibilidad del organismo a la insulina aumentan. Estos cambios facilitan la incorporación de glucosa y lípidos en el tejido adiposo. La mayoría de las mujeres muestra un aumento en la proporción de grasa corporal.
2. Durante la segunda mitad, se utiliza la reserva acumulada para facilitar el rápido crecimiento fetal y placentario. Este periodo se caracteriza por un estado de resistencia a la insulina en el que disminuye



la incorporación de glucosa por parte de los tejidos maternos sensibles a la hormona, principalmente el tejido adiposo y el músculo. Tal condición facilita la disponibilidad de glucosa para el feto, cuyo requerimiento diario es muy alto (30-50 g de glucosa/día). Después de la ingesta de alimentos, los niveles de glucosa plasmática se mantienen altos por un tiempo más prolongado; se favorece así la transferencia alta de glucosa al feto. Para mantener los niveles normales de glucosa plasmática, el páncreas aumenta su secreción de insulina hasta en 50 por ciento.

En el caso de un embarazo complicado por DG, el aumento en la secreción de insulina necesaria para compensar la resistencia a esta hormona no es suficiente y los niveles de glucosa se mantienen altos durante periodos más prolongados. Aunado a esto, la magnitud de la resistencia a la insulina entre las pacientes que padecen DG es mayor y suele establecerse en semanas de gestación muy tempranas. Dado que el embarazo es un periodo con altos requerimientos de insulina, cualquier condición que comprometa la capacidad secretora de las células beta, o bien, que exacerbe la resistencia a la insulina, establecida en la segunda mitad del emba-



razo, puede desempeñar un papel muy importante en la patogénesis de la enfermedad. De estas condiciones o factores de riesgo se hablará en la siguiente sección.

● Factores de riesgo para el desarrollo de la DG

La DG no tiene una sintomatología clara; sin embargo, se han descrito factores de riesgo ambientales que predisponen el desarrollo de la enfermedad, como la obesidad, la edad materna avanzada (35 años o más), haber tenido hijos previos macrosómicos (con peso de 4000 g o más al nacer), la alta paridad (tres o más embarazos previos), el sedentarismo, el tabaquismo y haber tenido bajo peso al nacer. Adicionalmente, se ha observado que una proporción muy alta de quienes padecieron DG tiene antecedentes familiares de DM, lo que permite reconocer que hay mujeres predispuestas genéticamente a padecer la enfermedad. Es la interacción de los factores ambientales con los genéticos lo que determina que una mujer desarrolle o no hiperglucemia durante su embarazo y, más aún, que pueda normalizar el metabolismo de la glucosa luego del parto.

Todas las mujeres que presenten alguno de los factores de riesgo mencionados deberían ser sometidas a un examen diagnóstico durante el embarazo e, idealmente, haber llevado un control médico pregestacional estrecho durante al menos un año antes de la concepción. En realidad, ser de origen mexicano es *per se* un factor de riesgo para desarrollar cualquier enfermedad metabólica. Las investigaciones indican que las poblaciones con alta proporción de ancestría nativa americana tienen mayores prevalencias de diabetes, obesidad y dislipidemias.¹

● Diagnóstico de la DG y pronóstico después del embarazo

La forma mundialmente aceptada para diagnosticar la DG es mediante una prueba denominada Curva de tolerancia oral a la glucosa, la cual consiste en la administración de 100 g de glucosa en ayuno y mediciones séricas de ésta que se realizan antes de la inges-

¹ Desórdenes metabólicos caracterizados por un aumento en los niveles de triglicéridos y colesterol en la sangre.

ción, y una, dos y tres horas después de la ingestión. La prueba debe realizarse entre las semanas 24 y 28 de gestación. Cuando hay dos o más valores de glucemia alterados, se diagnostica DG.

Aunque la curva debería realizarse a todas las mujeres embarazadas, dado su alto costo, se reemplaza por una prueba de escrutinio o tamiz de 50 g, entre las semanas 13 y 28 de gestación. Ésta permite identificar a las mujeres con mayor probabilidad de desarrollar DG, y sólo a ellas se les realiza la curva de 100 g para verificar su estado metabólico.

La DG puede desaparecer horas después del parto; sin embargo, entre 17 y 63% de las pacientes puede desarrollar DM tipo 2 en un periodo de 5 a 16 años después de resuelto el embarazo, principalmente si: 1) son obesas, 2) el diagnóstico se estableció en etapas tempranas del embarazo, y 3) la hiperglucemia fue muy elevada. Además, la recurrencia de DG en embarazos posteriores es de 35-80% y está influenciada por el grado de sobrepeso pregestacional, la paridad, las características del embarazo afectado (etapa de la gestación en que se diagnosticó la primera vez, requerimientos de insulina y ganancia de peso) y el intervalo de tiempo entre los embarazos.

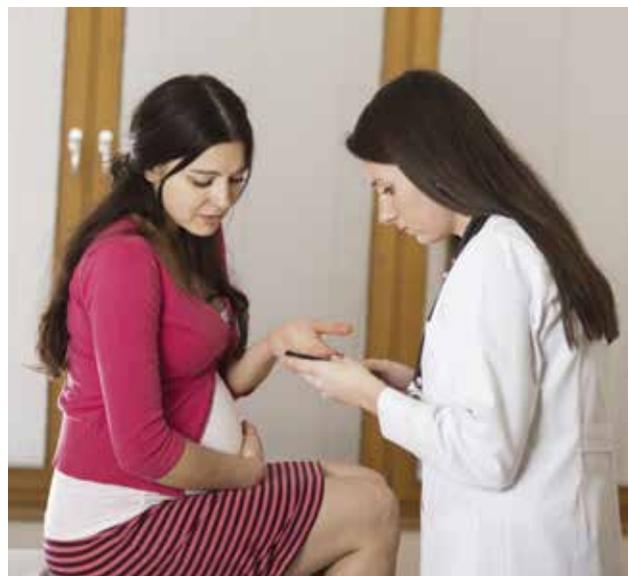
Para verificar el estado metabólico posparto, existe una prueba muy similar a la que se realiza durante el embarazo. Se trata de una curva de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75 g y con mediciones antes y dos horas después de la ingestión. Normalmente se practica a partir de las seis semanas después del parto, pero es aconsejable que las mujeres mantengan un buen control metabólico durante el resto de su vida.

Complicaciones de la DG a corto y largo plazos

La DG se asocia con complicaciones graves tanto en la madre como en el recién nacido. Su frecuencia y gravedad correlacionan de forma positiva con la severidad de la hiperglucemia materna. A corto plazo, las complicaciones maternas que destacan son: hipertensión y preeclampsia,² polihidramnios,³ labor de parto pro-

² Incremento en la presión arterial acompañado de mediciones de proteína en orina; ocurre después de la semana 20 de gestación.

³ Acúmulo excesivo de líquido amniótico; por lo general, mayor a los dos litros alrededor del feto.



longada, resolución del embarazo por cesárea, hemorragia posparto, infecciones y desarrollo de retinopatías e intolerancia a los carbohidratos crónica. Las complicaciones fetales más frecuentes son: aborto espontáneo, muerte intrauterina, óbito, malformaciones letales o discapacitantes, distocia de hombro⁴ y heridas al nacer, hipoglucemia neonatal y problemas de oxigenación al nacimiento.

Además de lo anterior, la evidencia indica que los efectos de la hiperglucemia materna continúan a lo largo de la vida del feto. De acuerdo con la hipótesis del origen fetal de las enfermedades, el ambiente intrauterino puede influenciar de manera permanente en la salud durante la vida adulta. Los estudios prospectivos muestran que los hijos de madres que desarrollaron DG están en alto riesgo de ser obesos y padecer DM en sus vidas adultas. Se genera un círculo vicioso en el que la diabetes genera más diabetes.

Determinantes genéticos de la DG

A diferencia de la DM tipo 2, los estudios genéticos de la DG aún son escasos. Con el fin de identificar sus determinantes genéticos y considerando las

⁴ Complicación en que una vez que sale la cabeza fetal, los hombros no logran pasar por el canal de parto o requieren una considerable manipulación para hacerlo.



similitudes entre ambos tipos, se han estudiado los genes asociados al desarrollo de la DM tipo 2 en grupos de mujeres que desarrollaron o no hiperglucemia durante su embarazo (casos y controles, respectivamente). De dichos estudios, en nuestra investigación se han destacado variantes en la secuencia de dos genes asociados a la susceptibilidad tanto de la DM tipo 2 como de la DG en población mexicana: *TCF7L2* y *KCNQ1*. Las variantes genéticas asociadas son del tipo SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*), esto es, cambios en un solo nucleótido del ADN, como se muestra en la Figura 3. Es interesante que dichas variantes no se ubican en regiones del ADN que contienen información para la síntesis de la proteína (exones), de modo que no interfieren con su funcionalidad; en lugar de ello, se ubican en regiones regulatorias (intrones) que influyen en la cantidad de proteína que se expresa en el organismo. La función de los genes no ha sido totalmente elucidada; sin embargo, se sabe que *TCF7L2* codifica para una proteína que promueve la expresión de diversos genes que podrían estar involucrados con la fisiopatología de la DM. Por su parte, *KCNQ1* codifica para un canal de potasio sensible al voltaje celular, que se encarga de regular la actividad eléctrica de las células. En las células beta de los islotes pancreáticos está implicado el proceso de secreción de la hormona insulina. Los estudios

han mostrado que aquellas mujeres que son portadoras de las variantes genéticas en el gen *TCF7L2* tienen mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia en el embarazo; por el contrario, si son portadoras de las variantes en el gen *KCNQ1*, tienen menor riesgo de desarrollar DG. Estos resultados aún deben ser usados con cautela, dado que su efecto en el riesgo a la enfermedad es muy pequeño y está ampliamente modulado por los factores ambientales ya mencionados.

Si bien estos hallazgos hacen evidente que la DM tipo 2 y la DG comparten determinantes genéticos, otros apuntan a que también existen variantes en genes de susceptibilidad exclusivos para cada tipo de enfermedad. Tal es el caso de las variantes en el gen *SLC16A11*, recientemente identificadas como de riesgo para el desarrollo de la DM tipo 2, pero no para la DG en población mexicana. Los análisis mostraron que su frecuencia en poblaciones europeas y africanas es muy baja, mientras que en poblaciones con alta proporción de ancestría nativa americana es alta. Las investigaciones sobre el gen *SLC16A11* sugieren que éste codifica para un transportador de triglicéridos, lo que influye en el metabolismo de los lípidos.

La alarma epidemiológica, así como la complejidad de la DG, han hecho que el estudio de esta afección cobre gran interés por parte de las autoridades de salud

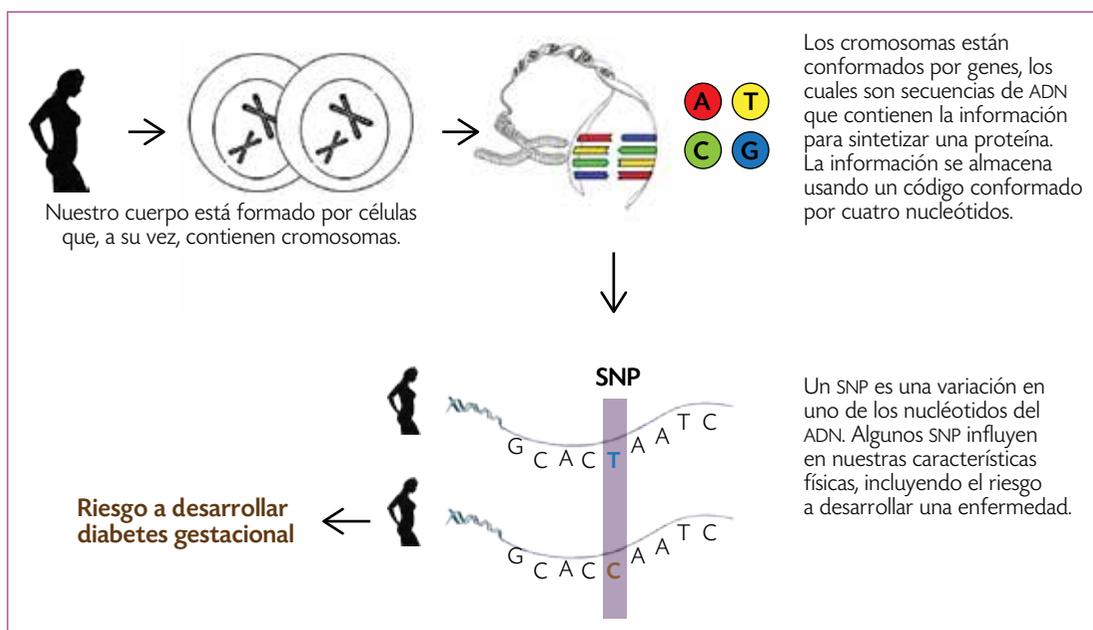


Figura 3. Influencia de los determinantes genéticos en el desarrollo de la diabetes gestacional.

pública alrededor del mundo. El embarazo ofrece una oportunidad para proveer a las madres de servicios de salud que aseguren no sólo la reducción de los principales factores de morbilidad y mortalidad maternos y perinatales, sino también la prevención de enfermedades crónicas como la diabetes. El objetivo es traducir el conocimiento científico al desarrollo y la implementación de intervenciones adecuadas y oportunas, así como la identificación de grupos susceptibles, con el fin último de frenar la creciente epidemia de enfermedades metabólicas crónico degenerativas.

Alicia Huerta Chagoya es doctora en Ciencias Bioquímicas por la UNAM. En esa misma institución estudió la maestría en Ciencias Bioquímicas y la licenciatura en Biología. Se especializa en la investigación genómica de la diabetes *mellitus* tipo 2 y gestacional, con el objetivo de buscar genes de susceptibilidad a dichas enfermedades a través de distintas aproximaciones metodológicas.
alicia.chagoya@gmail.com

María Teresa Tusié Luna es investigadora del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM y jefe de la Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Su línea de investigación se centra en la identificación del componente genético de riesgo para la diabetes *mellitus* tipo 2 y distintos desórdenes de lípidos en la población mexicana. Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias.
mttusie@gmail.com



Lecturas recomendadas

- Gamboa-Meléndez, M. A., A. Huerta-Chagoya *et al.* (2012), "Contribution of common genetic variation to the risk of type 2 diabetes in the Mexican Mestizo population", *Diabetes*, 61(12):3314-3321.
- Huerta-Chagoya, A., P. Vázquez-Cárdenas *et al.* (2015), "Genetic determinants for Gestational Diabetes Mellitus and related metabolic traits in Mexican women", *Plos One*, 10(5):1-17.
- SIGMA Type 2 Diabetes Consortium, A. L. Williams *et al.* (2014), "Sequence variants in SLC16A11 are a common risk factor for type 2 diabetes in Mexico", *Nature*, 506(7486):97-101.