

Nueva pesquisa de consenso de la diabetes gestacional, en función del futuro inmediato y a largo plazo del recién nacido

Dr. Freddy Febres Balestrini, Anselmo Palacios T, Juan Colán P, Eduardo Arias R.

Instituto de Prevención Cardiometaabólica y del Cáncer. "IPCAM"

La diabetes mellitus gestacional (DMG), es la complicación metabólica más frecuente de la mujer durante el embarazo. De acuerdo con el tipo de pesquisa, edad, hábitos de vida y características étnicas, entre otros, se puede presentar entre el 2 % y 20 % de los embarazos. Se define como una intolerancia a la glucosa de severidad variable que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. La definición no descarta algunos casos de prediabetes o diabetes establecida antes del embarazo.

Las mujeres que sufren diabetes gestacional tienen un riesgo de por vida de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y en menor proporción diabetes tipo 1, del 70 % (1). Múltiples estudios han demostrado que la modificación de hábitos de vida, con una dieta sana no inflamatoria, disminución de peso y ejercicio regular, reduce en más del 58 % el riesgo de diabetes en personas con historia previa de diabetes gestacional o inclusive con prediabetes establecida (2). La incorporación de hábitos de alimentación saludables, con incremento del gasto energético, es la conducta terapéutica que ha demostrado mayor eficacia en la prevención de las enfermedades llamadas de la civilización (enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y algunos cánceres, entre otras). Estudios de seguimiento en mujeres con DMG, hasta por más de 8 años han demostrado que se mantiene la prevención, aun hasta 4 años después de haber dejado el tratamiento (3).

El feto expuesto in útero a la hiperglicemia materna, resistencia a la insulina, inflamación, y estrés oxidativo, tiene mayor peso al nacer, mayor fragilidad y mayor tendencia a desarrollar enfermedades cardiometaabólicas como obesidad, enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, cánceres y esquizofrenia en la vida adulta (3-6).

El ambiente intrauterino, el estatus nutricional y patogénico de la diabetes y otras enfermedades, proveen mecanismos epigenéticos envueltos en la programación fetal a largo plazo del futuro individuo (3-5). Estos mecanismos epigenéticos se caracterizan por activar (prender) o desactivar (apagar) genes, modificando la información suministrada, sin alteraciones estructurales ni secuenciales el ADN. Ante estos hallazgos, un embarazo exitoso no solo debe ser definido primariamente por el resultado del nacimiento, sino también por la futura salud en la vida tardía (4). En los últimos 50 años hemos sido testigos del progresivo deterioro metabólico del venezolano, actualmente según cifras del 2010, publicadas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud (7), cerca del 80 % de todos los venezolanos, después de los 45 años, mueren de enfermedades crónicas con implicaciones metabólicas, como las cardiovasculares, cánceres y diabetes, entre otras. En el Instituto de Prevención Cardiometaabólica y del Cáncer (IPCAM) hemos encontrado en una población de 1 000 personas, asintomáticas, de 30 a 79 años de edad, supuestamente sana, una incidencia de enfermedad cardiovascular subclínica de 57 %, lo cual se traduce como enfermedad cardiovascular silenciosa en desarrollo, de alto riesgo (8). La obesidad, la vida sedentaria, el estrés, la mala calidad de los alimentos y la ausencia de programas de educación para la salud, le están pasando factura a nuestra generación y a las que están por venir.

En el año 2000 publicamos un trabajo prospectivo de 3 070 mujeres embarazadas realizado por el Servicio de Endocrinología de la Maternidad "Concepción Palacios" (9) y patrocinado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La incidencia de diabetes gestacional fue de 2,71 %, y el

PESQUISA DE CONSENSO DE DIABETES GESTACIONAL

mayor factor de riesgo fue la edad mayor de 35 años, el sobrepeso, la obesidad y la diabetes gestacional previa. Sin embargo para ese momento, la edad promedio fue de 26 años y el sobrepeso y la obesidad era inferior al 10 %. Esta pesquisa la realizamos con parámetros de la OMS, glicemias postcarga de glucosa en ayunas (75 g), a las 2 horas de ≥ 140 mg/dL. Una pequeña muestra de pacientes privados de la Clínica Leopoldo Aguerrevere, aunque no significativa, casi duplicó nuestros hallazgos, probablemente debido a mayor edad, sobrepeso y obesidad.

A pesar de que todavía no ha sido aceptado universalmente, el estudio realizado en 25 000 mujeres embarazadas de diferentes etnias, por *The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) (10), donde intervinieron 225 investigadores de 40 países, al hacer un análisis de

las alteraciones metabólicas y del riesgo fetal, como se aprecia en el Cuadro 1, sugieren un nuevo criterio de pesquisa a iniciar preferiblemente a partir de las 24-28 semanas de embarazo, usando una curva de tolerancia glucosada en ayunas, con 75 g de glucosa y midiendo glicemia basal y a los 60 y 120 minutos (Cuadro 2). Se considera que uno o más de estos 3 parámetros, es suficiente para hacer el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

En enero de 2013, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y posteriormente el grupo de expertos de la OMS acaban de adherirse a los criterios diagnósticos para la pesquisa de diabetes gestacional propuestos por *The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), por considerar esta pesquisa de beneficio epidemiológico para la madre y el futuro del niño (11-13). También

Cuadro 1.
Alteraciones metabólicas y del riesgo fetal

RESULTADOS	GPA, 1-hr Y 2-Hr. CTG con valores dentro de límites (%)	GPA, 1-hr Y 2-h.r CTG con valores sobre el límite (%)
Peso al nacer > 90th percentil	8,3	16,2 **
Péptido C-codón > 90th percentil	6,7	17,5 **
% grasa corporal > 90th percentil	8,5	16,6 **
Preeclampsia	4,5	9,1 **
Parto pretérmino < 37 semanas	6,4	9,4 **
Cesárea	16,8	9,4 **
Distocia de hombros y/o injuria al nacer	1,3	1,8 *
Hipoglicemia clínica neonatal	1,9	2,7 *
Hiperbilirrubinemia	8,0	10,0 **
Cuidados intensivos neonatales	7,8	9,1 *

Estos límites están en el percentil 90 para: peso al nacer, péptido C en cordón y grasa corporal. Se encontró una fuerte asociación entre glucosa materna y preeclampsia de (ORs 1,40-1,57), y distrofia de hombros/traumatismo de nacimiento (ORs 1,30-1,43). * Diferencia no significativa: $P < 0,01$, ** Diferencia significativa: $P < 0,001$.

Cuadro 2.
Límites de glicemias para el diagnóstico de DMG, e incidencia acumulada de diabetes gestacional en el estudio (16,1 % de DMG) (9).

	Glucosa concentración límite mg/dL	límite mmol/L	% acumulativo sobre el límite
GPA. (Glucosa plasmática en ayunas)	92	5,1	8,3
1-h glucosa plasmática	180	10,0	14,0
2-h glucosa plasmática	153	8,5	16,1

Un parámetro anormal se considera suficiente para hacer el diagnóstico.

sugiere hacer la detección de diabetes persistente en las semanas 6-12 postparto, mediante prueba de tolerancia oral de glucosa usando puntos de corte estándar y no los de la paciente embarazada. Las mujeres que han tenido DMG deben ser controladas durante toda la vida para detectar el desarrollo de diabetes o prediabetes, al menos cada 3 años. Dos trabajos recientes usando esta pesquisa, han encontrado que los cambios de estilo de vida y la dieta dieron resultados altamente positivos (14,15).

En la primera consulta prenatal es necesario evaluar los factores de riesgo para diabetes gestacional (Cuadro 3) y medir la glucemia en ayunas. Debido a que la glicemia en ayunas en el primer trimestre es de 10 % a 20 % menor, si la determinación de glicemia basal es igual o mayor 92 mg/dL y se repite en ausencia de tratamiento, puede considerarse sugestiva de intolerancia y se puede o no realizar la CTG en ese momento. Los pacientes con glicemia normal debe repetirse la CTG entre 24-28 semanas de embarazo. La prevención de la DMG debe iniciarse antes o al inicio del embarazo, cuando existen uno o más de los factores de riesgo descritos en el Cuadro 3, siempre basada en una buena dieta, ejercicios adecuados y monitoreo de glucosa. Según el estudio *The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), las pacientes con glucosa en ayunas ≥ 105 mg/dL, comparadas con glicemias ≤ 75 mg/dL, presentaron cinco veces más macrosomía (16). El uso de medicamentos adicionales, queda a criterio del médico de acuerdo con los riesgos y las manifestaciones clínicas. Sin embargo para evitar la hiperglicemia fetal, cuando los cambios de estilo de vida y la dieta no son suficientes, nosotros recomendamos tratamiento farmacológico adicional con glicemias basales \geq de 92 mg/mL, o postprandiales a la hora ≥ 120 mg/mL. A pesar de que no ha sido totalmente aceptado durante el embarazo, recomendamos metformina como fármaco oral

inicial (17-19), iniciando con 500 mg/día o inclusive $\frac{1}{4}$ de tableta, según tolerancia por una semana y después 2 a 3 veces por día, lo preferimos como primera elección por no inducir aumento de peso, sin embargo si no hay respuesta satisfactoria, adicionamos insulina. En los casos de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos, embarazadas, que están tomando metformina, preferimos continuar el tratamiento, para evitar el aumento de amenaza de aborto, DMG, preeclampsia y riesgo de parto prematuro (17-19). El diagnóstico y seguimiento de nuestras pacientes con diabetes gestacional, demostró que cuando la glicemia en ayunas a las 24-28 semanas de embarazo fue \geq a 120 mg/dL o la respuesta a las 2 horas fue \geq de 200 mg/ml, usando 75 g de glucosa oral: para tratarla adecuadamente se requirió insulina parenteral en dosis múltiple, y existió la posibilidad de una diabetes, antes del embarazo que pasó desapercibida. Hay que recordar que las mujeres prediabéticas por definición, al embarazarse deben considerarse y tratarse como diabéticas gestacionales. La Asociación Americana de Endocrinólogos (20), considera prediabetes al síndrome metabólico, por aumentar hasta más de 5 veces la predisposición a diabetes.

La diabetes gestacional, como la diabetes tipo 2, la aterosclerosis, la hipertensión arterial y algunos cánceres, entre otros, son enfermedades metabólicas donde la inflamación como respuesta inmunológica, la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, están presentes, teniéndose que corregir estos factores en lo posible, para poder lograr resultados óptimos. Trabajos recientes en pacientes con diabetes gestacional, han encontrado infiltración de macrófagos a nivel placentario y un aumento significativo de citoquinas circulantes como factor de necrosis tumoral (FNT) e interleuquina 6 (IL-6), inflamación vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis, en los fetos (5,6,21,22,24). Una

Cuadro 3.

Factores de riesgos a considerar antes del embarazos para prevención de DMG

Obesidad o sobrepeso.	Antecedentes familiares de DM tipo 2
Antecedente de diabetes gestacional.	Edad mayor de 30 años.
Recién nacidos macrosómicos (> 4 kg).	Antecedente de abortos repetidos.
Antecedente de mortinato.	Antecedente de polihidramnios.
Presencia de glucosuria.	Glucemia en ayunas ≥ 100 mg/dL.
Hipertensión arterial o tratamiento.	Dislipidemia, o tratamiento
Antecedente de hiperinsulinemia.	Síndrome de ovários poliquísticos.
Acantosis nigricans.	Uso de fármacos hiperglucemiantes.
Enfermedades autoinmunes.	Otras enfermedades crónicas metabólicas.

causa adicional de inflamación crónica y sistémica que siempre se debe descartar en la mujer al inicio del embarazo, es la enfermedad periodontal, que se ha relacionado con DMG, pre-eclampsia, parto prematuro y otras patologías del embarazo (23,24). Nuestros odontólogos encontraron en 1 000 personas sanas que acudieron al IPCAM, más de 70 % de enfermedad periodontal con 15 % de periodontitis; la periodontitis se acompañó de inflamación sistémica en un 50 %, con niveles de proteína C reactiva ultrasensible ≥ 3 mg/L (25).

Además del control metabólico y endocrinológico de las pacientes con diabetes gestacional, hemos diseñado, tratamientos dietéticos equilibrados y preventivos basados en la dieta mediterránea (26); uso de aceite crudo de oliva, alta ingesta de frutas enteras y vegetales, disminución, de grasas saturadas, predominio de ingesta de carnes blancas, y de polisacáridos y harinas integrales, reducción en lo posible de azúcares simples y harinas refinadas. Aumento de la ingesta de ácidos grasos omega 3 y reducción de aceites ricos en omega 6, para favorecer un balance inflamatorio de ácidos grasos esenciales omega 6/omega 3, el cual está alterado en nuestras dietas contemporáneas.

Sabemos actualmente que la herencia no depende solo de los genes que se heredan en la fecundación, sino que debemos tener en cuenta si esos genes se transmiten silenciados (apagados) o activados (prendidos), o si en momentos de susceptibilidad el medio ambiente apaga o prende algunos genes, lo cual define el perfil genético y la susceptibilidad a enfermedades, del futuro individuo. Además la vida intrauterina es el momento de mayor plasticidad y sensibilidad para activar o desactivar genes del feto, que producirán cambios epigenéticos que pueden influir negativamente en la futura salud del individuo (4,5,6,22).

Se ha comprobado que las condiciones adversas del embarazo como desnutrición o sobrenutrición fetal por ganancia exagerada de peso en el embarazo, cigarrillo, alcohol, diabetes gestacional, hipertensión, obesidad materna, situaciones extremas de estrés, entre otras, por mecanismo epigenéticos activan genes en el feto que ocasionan susceptibilidad a diversas enfermedades durante la vida, como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, cánceres, estrés post-traumático, autismo, esquizofrenia y otras (4,5,6,22,27-29), además estas alteraciones epigenéticas pueden ser transmitidas por los óvulos y los espermatozoides a otras generaciones (4,22,28,29).

La gran pandemia de obesidad, diabetes y

enfermedades cardiovasculares que estamos sufriendo en nuestros países, además de las condiciones ambientales adversas de nuestro entorno actual, parecen estar influenciados por mecanismos epigenéticos relacionados con déficit nutricional de las generaciones anteriores (22,28-31). Recomendamos la nueva pesquisa de diabetes gestacional propuesta por el Grupo internacional de estudio para la asociación de diabetes y embarazo, aceptada por la ADA (11) y por la OMS (12,13), por ser la más sensible para detectar y tratar a tiempo la hiperglicemia materna y para prevenir la hiperglicemia y la hiperinsulinemia fetal responsable de la disfunción metabólica (16), y de alteraciones epigenéticas en el feto, las cuales condicionan un mayor riesgo cardiometabólico del futuro adulto. Actualmente esta es la primera pesquisa de diabetes gestacional que toma en consideración la futura salud del recién nacido junto a la salud materna.

Bajo este nuevo contexto, para el obstetra es un deber pensar en la prevención a largo plazo, logrando en lo posible el mejor equilibrio metabólico para la madre y el feto durante el embarazo, a sabiendas de que esto, no solo depende la salud de la madre y del producto al nacer, sino la susceptibilidad genética del futuro adulto a múltiples enfermedades epidémicas, moduladas por el medio ambiente. El médico obstetra y el pediatra deben orientar a las madres, especialmente las de estos productos que han sufrido riesgos en el embarazo, de evitar las agresiones del medio ambiente y la gran importancia de enseñar a comer a estos niños en forma saludable, para evitar el sobrepeso y la obesidad, y promover el deporte y la actividad física, para evitar la interacción desfavorable: Medio Ambiente/Herencia Epigenética.

REFERENCIAS

1. O'Sullivan JB: Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes*. 1991;40:131-135.
2. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet*. 2006;368:1673-1679.
3. Shih ST, Davis-Lameloise N, Janus ED, Wildey C, Versace VL, Hagger V, et al. Mothers after gestational diabetes in Australia Diabetes Prevention Program (MAGDA-DPP) post-natal intervention: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:339-52.
4. Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod*. 2013;19:415-422.

5. Schleithoff C1, Voelker-Mahlknecht S, Dahmke IN, Mahlke U. On the epigenetics of vascular regulation and disease. *Clin Epigenetics*. 2012; 23:1-13.
6. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:395-404.
7. Anuario de mortalidad del año 2010. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Gaceta oficial de Venezuela # 39.434.
8. Febres F, Pereira JM, Tamayo MA, Aguiar PJ, Palacios A, Colán J. Riesgo cardiometabólico en Venezuela de 1.000 personas asintomáticas entre 30 y 79 años. Por publicarse.
9. Febres-Balestrini F, Zimmer E, Guerra C, Zimmer E, Gil J. Nuevos conceptos en diabetes mellitus gestacional: evaluación prospectiva de 3.070 mujeres embarazadas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60:229-237.
10. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups, Consensus Panel. Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*. 2010;33:676-682.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S11-S66.
12. World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. Geneva, World Health Org., 2013 (WHO/NMH/MND/13.2).
13. Roglic G, Colagiuri S.. Gestational diabetes mellitus: Squaring the Circle. *Diabetes Care* 2014;37:e143-e144.
14. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477-2486.
15. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. National Institute of Child Health and Human Development, Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361:1339-1348.
16. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PM, Damm P, et al. Consensus Panel Writing Group and the Hyperglycemia & Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Steering Committee. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:2564-2569.
17. Lautatzis ME, Goulis DG, Vrontakis M. Efficacy and safety of metformin during pregnancy in women with gestational diabetes mellitus or polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Metabolism*. 2013;62:1522-1534.
18. Kumar P, Khan K. Effects of metformin use in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2012;2:166-169.
19. Niromanesh S1, Alavi A, Sharbaf FR, Amjadi N, Moosavi S, Akbari S. Metformin compared with insulin in the management of gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:422-429.
20. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. *Endocr Pract*. 2013;19:536-557.
21. Yu J, Zhou Y, Gui J, Li AZ, Su XL, Feng J. Assessment of the number and function of macrophages in the placenta of gestational diabetes mellitus patients. *Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;5:725-729.
22. Pitale S, Sahasrabudde A. Fetal origin of vascular aging. *Indian J Endocrinol Metab*. 2011;15(Suppl 4):S289-S297.
23. Chokwiriyaichit A1, Dasanayake AP, Suwannarong W, Hormdee D, Sumanonta G, Prasertchareonsuk W, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol*. 2013;84:857-862.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Oral health care during pregnancy and through the lifespan. *Obstet Gynecol*. 2013;122:417-422.
25. Febres F, Sanz F, Crespo MI, Pereira JM, Tamayo MA, Aguiar PJ, et al. Enfermedad periodontal y riesgo cardiometabólico. Estudio IPCAM. por publicarse.
26. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Sabihi SS, Esmailzadeh A. A randomized controlled clinical trial investigating the effect of DASH diet on insulin resistance, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes. *Nutrition*. 2013;4:619-624.
27. Vrachnis N, Antonakopoulos N, Iliodromiti Z, Dafopoulos K, Siristatidis C, Pappa KI, et al. Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in the offspring. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:538474.
28. Kaati G, Bygren LO, Pembrey M, Sjöström M. Transgenerational response to nutrition, early life circumstances and longevity. *Eur J Hum Genet*. 2007;15:784-790
29. Radley JJ, Kabbaj M, Jacobson L, Heydendael W, Yehuda R, Herman JP. Stress risk factors and stress-related pathology: neuroplasticity, epigenetics and endophenotypes. *Stress*. 2011;14:481-497
30. Pembrey M. Human inheritance, differences and diseases: putting genes in their place. Part I. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22:497-504.
31. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013; 4:114-123.