

Descubrimientos recientes en la etiopatogenia de la diabetes gestacional

Novel insights on the pathogenesis of gestational diabetes

 Gloria Llerena Morales, MD^{1,2,3*}  Sandra Mercedes Solís Ávila, MD^{1,2}  Alicia Morocho Zambrano, MD, MgSc^{1,2}  María José Siguencia Guerra, MD^{1,2}  Karla Lissett Tarira Cerezo, MD^{1,2}  Johnny Delgado Iñiguez, MD^{1,2}  Martha Yanza Caracundo, MD^{1,2}

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Abordaje interdisciplinario en el diagnóstico, monitorización y tratamiento de la diabetes en América Latina y el Caribe”.

²Consejo Regional de Fisiología Humana “Bernardo Alberto Houssay”. Subregión Andina.

³Docente, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

*Autor de correspondencia: Gloria Llerena Morales, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Teléfono: 593 24068416. Correo electrónico: alexllmorales@hotmail.es

Received/Recibido: 06/28/2021 Accepted/Aceptado: 09/15/2021 Published/Publicado: 11/30/2021 DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6049650>

Resumen

En años recientes, el estudio de la etiopatogenia de la diabetes mellitus gestacional (DMG) ha crecido, involucrando la participación de numerosas hormonas como el cortisol, prolactina y estrógenos, junto con la disfunción de la célula β y la actividad de adipocinas como la leptina y la adiponectina, además de un rol central para la obesidad y la inflamación sistémica de bajo grado. El estudio de estos aspectos es fundamental puesto que la DMG es reconocida como el desorden metabólico más frecuente durante el embarazo, con cifras de prevalencia que han incrementado drásticamente en los últimos años. En este sentido, a pesar de que la evidencia sustenta estos factores como causales de la DMG, aún se carece de estrategias que permitan utilizar este conocimiento en la práctica clínica, por lo que se requieren más estudios para lograr un manejo holístico de la paciente con DMG. Expandiendo el acervo intelectual en relación al origen de la DMG se pueden establecer nuevas opciones terapéuticas para ofrecer a este grupo de pacientes. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar las nuevas propuestas fisiopatológicas respecto a la patogenia de la DMG.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, embarazo, célula beta pancreática, adipocinas, inflamación crónica.

Abstract

In recent years, the study of the pathogenesis of gestational diabetes mellitus (GDM) has grown, involving the participation of numerous hormones such as cortisol, prolactin, and estrogens as well as β cell dysfunction, and the activity of adipokines like leptin and adiponectin; and a central role for obesity and systemic low-grade inflammation. The study of these aspects is fundamental, as GDM is recognized as the most frequent metabolic disorder during pregnancy, with prevalence figures drastically increasing in recent years. In this regard, despite the evidence substantiating these causal factors for GDM, strategies utilizing this knowledge remain scarce in clinical practice. Therefore, further research is required to achieve a holistic management of patients with GDM. Expanding knowledge regarding the origin of GDM allows the establishment of new therapeutic options for these patients. Thus, the aim of this review is to assess novel pathophysiologic elements regarding the pathogenesis of GDM.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, pregnancy, pancreatic beta cell, adipokines, chronic inflammation.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad crónica no transmisible que se caracteriza por cursar con alteraciones en la secreción y la señalización de la insulina¹. La carga sanitaria de la DM ha seguido un patrón creciente en las últimas décadas a nivel global, patrón que se ve alimentado por la creciente prevalencia de obesidad y hábitos psicobiológicos poco saludables². Para el año 2017, cerca de 451 millones de personas padecían de DM a nivel mundial con una tendencia a no tomar medidas preventivas, que va en incremento³. La importancia de esta problemática recae en que la DM figura entre las 10 causas de muerte más importantes a nivel mundial y, además, actúa como factor de riesgo para otras causas importantes de muerte como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares⁴.

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la DM se clasifica de la siguiente manera: DM tipo 1 (DM1), DM tipo 2 (DM2), DM gestacional (DMG) y otros tipos específicos de diabetes⁵. La DM1 es producto de un déficit absoluto de insulina como consecuencia de la destrucción autoinmune de las células β ; mientras que la DM2 se debe a una pérdida progresiva de la producción de insulina debido a una situación de resistencia a la insulina⁶. Por otro lado, la DMG es una alteración metabólica que aparece por primera vez durante el embarazo, particularmente durante el segundo y tercer trimestre, que presuntamente se manifiesta por el progresivo incremento de la resistencia a la señalización de la insulina, producto de la actividad de hormonas placentarias y maternas como la prolactina, los estrógenos y el cortisol⁷.

No obstante, recientemente se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos que involucran no solo la participación de las hormonas antes mencionadas, sino también la disfunción de la célula β , y la actividad de adipocinas como la leptina y la adiponectina⁷. De manera similar, otros estudios sugieren que la obesidad durante la gestación facilita la formación de citocinas proinflamatorias que contribuyen con la disrupción en la señalización de la insulina⁸. Expandiendo el acervo intelectual en relación al origen de la DMG se pueden establecer nuevas opciones terapéuticas para ofrecer a este grupo de pacientes. Por tal motivo, el objetivo de esta revisión es evaluar las nuevas propuestas fisiopatológicas respecto al origen de la DMG.

Epidemiología de la diabetes gestacional

La DMG es descrita frecuentemente como el desorden metabólico más frecuente durante el embarazo, con cifras de prevalencia que han incrementado drásticamente en los últimos años⁹. Los reportes de prevalencia tienden a variar entre 1 y 45%, esta variabilidad tan amplia se puede justificar debido a que ciertas etnias y grupos de individuos presentan mayor riesgo de padecer DMG. Sin embargo, la falta de consenso para establecer un punto de corte para el diagnóstico parece ser el principal factor que disfraza los reportes de esta condición¹⁰. La determinación precisa de

la prevalencia según la localidad es sumamente importante para poder establecer medidas de prevención, redireccionamiento de fondos para la investigación y asistencia de estos casos, con la finalidad de disminuir la mortalidad materna y fetal inherente a la presencia de DMG¹¹.

Una revisión sistemática analizó 77 estudios realizados en diferentes latitudes para buscar estimar la prevalencia de la DMG en función de la región analizada, planteado desde una perspectiva continental. En general, en el sur de África y el Medio Oriente se consiguió la mayor prevalencia de DMG, con una mediana de 12,9%, seguidos por la región Sureste de Asia, América Central, América del Sur, Norte América y la región del Caribe, con prevalencias que oscilaban entre 7-11,7%. Finalmente, Europa tuvo la menor prevalencia, con una mediana de 5,8%. Los autores refieren que hubo muchas discrepancias entre los estudios dependiendo de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de DMG, lo cual generó controversias tanto interregionales como intrarregionales, por lo cual estas cifras deben tomarse con precaución¹².

Por otro lado, se ha reportado que la edad materna mayor a 35 años, la obesidad, el historial de pérdidas anteriores o de DMG en embarazos anteriores, la depresión prenatal, el sedentarismo y los hábitos dietarios poco saludables son los factores de riesgo más íntimamente asociados con el desarrollo de la DMG¹³. Además, la presencia de DMG aumenta significativamente el riesgo de complicaciones maternas y fetales. Particularmente, se ha reportado un mayor riesgo de padecer preeclampsia, eclampsia, ruptura prematura de membranas, necesidad de requerir cesárea segmentaria y parto pretérmino. Asimismo, se ha señalado que los recién nacidos de madres con DMG tienen mayor riesgo de padecer macrosomía fetal y tamaño grande para la edad gestacional, y presentaron mayor riesgo de desarrollar obesidad durante la infancia y la adultez¹⁴.

Etiopatogenia de la diabetes mellitus gestacional

Durante un embarazo sano, el cuerpo de la madre debe pasar por una serie de modificaciones fisiológicas con la finalidad de suplir las demandas del feto en desarrollo. En el ámbito metabólico, durante la progresión del embarazo se generan cambios en la sensibilidad a la insulina dependiendo de los requerimientos del momento¹⁵. En efecto, durante las fases más tempranas del embarazo, la sensibilidad a la insulina incrementa, promoviendo la captación de glucosa por parte del tejido adiposo para establecer reservas energéticas para las posteriores fases del embarazo¹⁶. Sin embargo, a medida que el embarazo avanza, las cargas hormonales maternas y placentarias propician un ambiente más insulinoresistente¹⁷.

Durante el segundo trimestre del embarazo, los depósitos grasos maternos disminuyen, mientras que los ácidos grasos libres (AGL) plasmáticos incrementan¹⁸. Un cuerpo sustancioso de evidencia apoya que los AGL son capaces de interferir con la correcta señalización insulínica a través de múltiples mecanismos, entre ellos, la activación de ciertas

quinasas y la producción de metabolitos como las ceramidas¹⁹. Además, la capacidad de la insulina para inhibir la lipólisis está severamente comprometida en las fases tardías del embarazo, fenómeno que se ve más marcado en pacientes con DMG. Esto incrementa aún más los niveles de AGL, la producción hepática de glucosa y la resistencia a la señalización de insulina²⁰.

Se sabe que múltiples hormonas placentarias programan la fisiología materna para cumplir con los requerimientos fetales, sin embargo, los mecanismos precisos que explican estos fenómenos aún no han sido completamente dilucidados²¹. El lactógeno placentario humano (LPH) incrementa hasta 30 veces su concentración normal durante el embarazo, y se ha relacionado con un aumento en la secreción de insulina en el embarazo. Además, en estudios realizados fuera del embarazo se ha señalado que el LPH es capaz de generar resistencia periférica a la acción de la insulina²².

Otro mediador involucrado es la hormona de crecimiento placentaria (HCP), cuya estructura es muy similar a la hormona de crecimiento pituitaria (HCp). Esta aumenta hasta 8 veces su concentración durante la gestación, y reemplaza la acción de la HCp aproximadamente para la semana 20 del embarazo²³. La similitud entre la HCP y la HCp no es solamente estructural, sino también funcional: la HCP es capaz de generar efectos contrarreguladores en relación a la actividad insulínica. Se ha demostrado que la sobreexpresión de HCP puede conllevar a un estado severo de resistencia a la insulina²⁴. Evidencia reciente sustenta que la acción de la HCP sobre el músculo esquelético estimula la expresión de la subunidad p85 α de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Esto inhibe su heterodimerización, interrumpiendo la señalización de la insulina²⁵.

La obesidad posee una gran correlación con el desarrollo de la DMG, lo que permite deducir que el tejido adiposo y su secretoma deben guardar relación con el origen de esta entidad²⁶. En particular, la adiponectina es la adipocina con mayor concentración en plasma en individuos sanos, sin embargo, en pacientes obesos se ha demostrado que las concentraciones de adiponectina tienden a disminuir²⁷. Adicionalmente, se ha demostrado que los niveles de adiponectina disminuyen en mujeres embarazadas a medida que avanza la gestación, incluso en mujeres delgadas, sugiriendo que existen factores inherentes al embarazo capaces de disminuir la producción de adiponectina²⁸.

La adiponectina es conocida por su actividad insulinosensibilizante; en efecto, los niveles circulantes de adiponectina se correlacionan directamente con la sensibilidad periférica a la insulina, particularmente en músculo esquelético a través de su acción en la proteína quinasa activada por AMP (AMPK)²⁹. Múltiples estudios han demostrado que los niveles de adiponectina en mujeres embarazadas con DMG son menores que aquellos de las mujeres embarazadas sin DMG, tomando como controles a aquellas con un índice de masa corporal (IMC) similar³⁰. Por otro lado, la obesidad genera un estado de inflamación de bajo grado, incremen-

tando las concentraciones de citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6)³¹. En concreto, el TNF- α en conjunto con otras citocinas proinflamatorias suprimen la transcripción de la adiponectina en el tejido adiposo, en correlación con los niveles de adiponectina que tienden a ser menores en pacientes obesos con DMG³².

Alternativamente, los niveles de leptina tienden a incrementar durante el embarazo, especialmente en la segunda mitad del embarazo³³. Por un lado, el exceso de tejido adiposo contribuye al incremento de los niveles de leptina, sin embargo, durante la gestación, la mayor parte de la leptina plasmática es producida por la placenta³⁴. Durante el embarazo se instaura cierto grado de resistencia a la leptina, la cual es aún más acentuada en los pacientes con DMG, resultando en hiperleptinemia. Ulteriormente, esto ayuda a producir más resistencia a la insulina³⁵. Además, se piensa que la hiperleptinemia contribuye a facilitar el transporte de aminoácidos a través de la placenta, favoreciendo la macrosomía fetal³⁶.

Finalmente, evidencia reciente sugiere otro rol para con las citocinas proinflamatorias y su participación en el desarrollo de la DMG. En función a un estudio longitudinal de metabolómica se ha propuesto un nuevo modelo para el desarrollo de DMG con base en la producción de ciertos metabolitos. Este modelo parte de la premisa de que las citocinas proinflamatorias estimulan la activación de la vía del triptófano-quinurenina y, en consecuencia, la síntesis de ácido quinurénico³⁷. La elevación en los niveles de ácido quinurénico, ácido úrico y radicales de oxígeno ha mostrado contribuir con el desarrollo de la DMG³⁷.

Conclusión

La DMG es el trastorno metabólico más frecuente durante el embarazo, y supone múltiples riesgos para la salud materna y fetal. Dada su frecuencia y relevancia, conocer los aspectos fisiopatológicos de esta condición resulta indispensable para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas. Enfoques anteriores se centraban en una teoría gluco-insulino céntrica; no obstante, en la actualidad se reconoce que el origen de la DMG es multifactorial. La obesidad y el estado proinflamatorio que genera, así como las alteraciones en la secreción de adipocinas como la adiponectina y la leptina juegan un papel importante en la instauración de la DMG. A pesar de que la evidencia sustenta estos factores como causales de la DMG, aún se carece de estrategias que permitan utilizar este conocimiento en la práctica clínica, por lo que se requieren más estudios para lograr un manejo holístico de la paciente con DMG.

Referencias

1. Ferozhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine*. diciembre de 2014;42(12):698-702.
2. Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications. *Circ Res*. 27 de mayo de 2016;118(11):1723-35.
3. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. abril de 2018;138:271-81.
4. Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, et al. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):14790.
5. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2020*. *Diabetes Care*. enero de 2020;43(Supplement 1):S14-31.
6. Tan KT, Cheah JS. Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singap*. julio de 1990;19(4):506-11.
7. Plows J, Stanley J, Baker P, Reynolds C, Vickers M. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *IJMS*. 26 de octubre de 2018;19(11):3342.
8. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2007;30(Supplement 2):S112-9.
9. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care*. 1 de julio de 2007;30(Supplement 2):S141-6.
10. Agarwal MM, Dhath GS, Othman Y. Gestational diabetes: differences between the current international diagnostic criteria and implications of switching to IADPSG. *Journal of Diabetes and its Complications*. mayo de 2015;29(4):544-9.
11. Lawrence RL, Wall CR, Bloomfield FH. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2019;19(1):349.
12. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. enero de 2016;16(1):7.
13. Muche AA, Olayemi OO, Gete YK. Prevalence of gestational diabetes mellitus and associated factors among women attending antenatal care at Gondar town public health facilities, Northwest Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. diciembre de 2019;19(1):334.
14. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Demianczuk NN. Gestational diabetes mellitus: prevalence, risk factors, maternal and infant outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. diciembre de 2001;75(3):221-8.
15. Lain KY, Catalano PM. Metabolic Changes in Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. diciembre de 2007;50(4):938-48.
16. Butte NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 de mayo de 2000;71(5):1256S-1261S.
17. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clinical Lipidology*. 2010;5(6):899-911.
18. Sivan E, Boden G. Free fatty acids, insulin resistance, and pregnancy. *Curr Diab Rep*. julio de 2003;3(4):319-22.
19. Sears B, Perry M. The role of fatty acids in insulin resistance. *Lipids Health Dis*. diciembre de 2015;14(1):121.
20. Homko C, Sivan E, Reece E, Boden G. Fuel Metabolism During Pregnancy. *Semin Reprod Med*. junio de 1999;17(02):119-25.
21. Napso T, Yong HEJ, Lopez-Tello J, Sferruzzi-Perri AN. The Role of Placental Hormones in Mediating Maternal Adaptations to Support Pregnancy and Lactation. *Front Physiol*. 17 de agosto de 2018;9:1091.
22. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology*. febrero de 1993;132(2):879-87.
23. Velegrakis A, Sfakiotaki M, Sifakis S. Human placental growth hormone in normal and abnormal fetal growth. *Biomedical Reports*. agosto de 2017;7(2):115-22.
24. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Pulawa LK, Jensen DR, Bartke A, et al. Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. marzo de 2002;186(3):512-7.
25. Barbour LA, Shao J, Qiao L, Leitner W, Anderson M, Friedman JE, et al. Human Placental Growth Hormone Increases Expression of the P85 Regulatory Unit of Phosphatidylinositol 3-Kinase and Triggers Severe Insulin Resistance in Skeletal Muscle. *Endocrinology*. 1 de marzo de 2004;145(3):1144-50.
26. Yao D, Chang Q, Wu Q-J, Gao S-Y, Zhao H, Liu Y-S, et al. Relationship between Maternal Central Obesity and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of Diabetes Research*. 3 de abril de 2020;2020:e6303820.
27. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *BioMed Research International*. 2014;2014:e658913.
28. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol*. febrero de 2007;27(2):77-81.
29. Krause M, Milne K, Hawke T. Adiponectin—Consideration for its Role in Skeletal Muscle Health. *IJMS*. 27 de marzo de 2019;20(7):1528.
30. Pala H, Ozalp Y, Yener A, Gerçeklioglu G, Uysal S, Onvural A. Adiponectin Levels in Gestational Diabetes Mellitus and in Pregnant Women Without Glucose Intolerance. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):85-92.
31. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. abril de 2017;80(2):101-5.

32. Chang E, Choi JM, Kim WJ, Rhee E-J, Oh KW, Lee W-Y, et al. Restoration of adiponectin expression via the ERK pathway in TNF α -treated 3T3-L1 adipocytes. *Molecular Medicine Reports*. agosto de 2014;10(2):905-10.
33. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med*. 21 de noviembre de 2017;22(2):716-27.
34. Lin KC. Increase of maternal plasma leptin concentrations during pregnancy: comparison with nonpregnant women. *Kaohsiung J Med Sci*. noviembre de 1999;15(11):640-5.
35. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes & Metabolism*. noviembre de 2015;41(5):393-400.
36. Pérez-Pérez A, Maymó J, Gambino Y, Guadix P, Dueñas J, Varone C, et al. Activated Translation Signaling in Placenta from Pregnant Women with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Role of Leptin. *Horm Metab Res*. 5 de febrero de 2013;45(06):436-42.
37. Law KP, Zhang H. The pathogenesis and pathophysiology of gestational diabetes mellitus: Deductions from a three-part longitudinal metabolomics study in China. *Clinica Chimica Acta*. mayo de 2017;468:60-70.