

300627



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE QUIMICA
INCORPORADA A LA U.N.A.M.

24
24'

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**ALTERACIONES BIOQUIMICAS
EN HIJOS DE MADRES DIABETICAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

PRESENTA

LUZ MARIA SAENZ SAIZ

DIRECTOR DE TESIS:
M. en C. JOSE DOMINGO MENDEZ

MEXICO, D.F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE:

RESUMEN	1
INTRODUCCION.....	1
OBJETIVO	5
GENERALIDADES.....	6
MALFORMACIONES CONGENITAS.....	13
ASPECTOS BIOQUIMICOS DE LOS HIJOS DE MADRES NORMALES	23
ESTUDIOS ESTADISTICOS SOBRE LA INCIDENCIA DE MALFORMACIONES EN HIJOS DE MADRES DIABETICAS.....	31
ALTERACIONES BIOQUIMICAS EN LOS HIJOS DE MADRES DIABETICAS.....	40
ELEMENTOS TRAZA.....	72
CONCLUSIONES.....	78
GLCSARIC.....	80
BIBLIOGRAFIA.....	86

INDICE DE FIGURAS:

MECANISMOS DE LOS TRANSFORMOS EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA.....	43 a
INTERRELACIONES METABOLICAS EN EL EMBARAZO ASOCIADO CON DIABETES.....	43 b

RESUMEN

Hasta hace algunos años el índice de mortalidad perinatal en embarazos complicados con diabetes alcanzaba el 20 % y actualmente se ha logrado reducir el índice en pacientes insulino-dependientes hasta un 4-6 % en centros hospitalarios de tercer nivel.

Sin embargo, aunque se ha logrado reducir dramáticamente la mortalidad perinatal, no ocurre lo mismo con la incidencia de malformaciones, la cual, en proporción, tiende a incrementarse.

Los efectos de la diabetes sobre el embarazo, el feto, o el recién nacido son principalmente la macrosomía, el síndrome de dificultad respiratoria, y las anomalías congénitas. Las malformaciones más comunes en hijos de madres diabéticas se distribuyen en todos los sistemas orgánicos, su etiología es desconocida aún, y las más frecuentes son las del sistema nervioso central (SNC), las del sistema cardiovascular, las del sistema esquelético y retinopatías, seguidas por las malformaciones genitourinarias y las anomalías gastrointestinales.

Los trastornos del metabolismo energético son característicos de la diabetes. En la diabetes gestacional, el proceso teratogénico se inicia por los cambios que ocurren en el sistema materno, y no tanto por una acción directa sobre el feto.

En el embarazo diabético las concentraciones de glucosa y de los demás nutrientes circulantes se presentan incrementadas, manifestándose no sólo hiperglicemia, sino también hiperaminoacidemia e hiperlipidemia.

La hiperglicemia determina la obesidad fetal, la hiperactividad de las células beta, y la incidencia de malformaciones, aunque éstas también se producen por hipoglicemia.

Los niveles elevados de beta-hidroxi-butarato inhiben la síntesis embrionaria de DNA y RNA, afectan el crecimiento e inhiben la cerradura del tubo neural.

El desarrollo normal del feto se ve también alterado por bajos niveles de Zinc y Calcio.

El tratamiento con insulina de la mujer diabética embarazada decrece la incidencia de malformaciones fetales sobre todo si se combina con dieta. Sin embargo, cuando se trata de mujeres embarazadas no insulino-dependientes, el tratamiento con insulina no mejora la macrosomía establecida ni previene las complicaciones neonatales comunes en los hijos de madres diabéticas.

Por último, también se ha mencionado que la administración de ácido araquidónico genera un efecto protector importante en contra de la acción teratógena de la hiperglicemia en modelos animales, lo cual abre una nueva perspectiva en el tratamiento y cuidado del embarazo diabético.

Las malformaciones se desarrollan en su mayoría durante las primeras ocho semanas de gestación, por lo cual su prevención es difícil. Un meticuloso control metabólico de la mujer embarazada diabética preferentemente desde antes que ocurra la concepción aumenta de modo importante las posibilidades de que nazca un niño normal.

INTRODUCCION.

Prefacio.

Con anterioridad al advenimiento de la insulina, la coexistencia de diabetes y embarazo era una rareza que solía provocar consecuencias fatales para la madre y el feto.

En la actualidad el diagnóstico y tratamiento de la diabética embarazada es uno de los retos mayores que debe enfrentar el médico. Analizando los factores de riesgo en obstetricia, la diabetes insulino-dependiente encabeza la lista de términos tanto en frecuencia como de peligro. En años recientes, la medicina materno-fetal se ha enfocado a la investigación intensiva de nuevas técnicas que permitan descubrir y tratar directamente las enfermedades, técnicas tales como la fetoscopia. Los médicos responsables del cuidado de la embarazada con diabetes han logrado resultados muy buenos con medidas menos agresivas que el empleo de fetoscopia, actuando como internistas fetales, usando técnicas como la vigilancia de los niveles de glucosa en el hogar, dosis múltiples de insulina, y asesoría dietética para crear el ambiente intrauterino adecuado que propicie el crecimiento y la maduración del feto.

Para atender a la diabética embarazada no sólo hay que estar familiarizado con el empleo de la insulina, sino que también deben tenerse conocimientos sólidos sobre el metabolismo de los carbohidratos en el estado grávido normal y sobre la influencia de la diabetes en el metabolismo materno-fetal y en el neonatal.

En los últimos años los conocimientos sobre la interacción entre los elementos energéticos y hormonas en el feto y la madre aumentaron significativamente. La aplicación de estos adelantos sobre la enferma habrá de mejorar la sobrevida fetal.

Es bien sabido que la Diabetes mellitus es una enfermedad mundial, y puede afirmarse que del 4 a 6 % de la población la padece. De este elevado número de sujetos, sólo el 55 % es reconocido clínicamente o por métodos de laboratorio.

Considerando la incidencia reportada de Diabetes mellitus y sus complicaciones perinatales, se puede considerar un problema de salud pública, es situaciones en las que se está desarrollando un proceso de coexistencia de tasas altas de mortalidad por padecimientos infecciosos y tasas emergentes de enfermedades crónicas, y siendo esta patología sistémica con repercusión directa sobre el feto, el propósito de este estudio se enfocará a obtener una compilación bibliográfica completa, la cual a su vez facilitará un más profundo conocimiento de la bioquímica que ocurre en la madre diabética, esperando así contribuir a que se logre un mejor control metabólico y que por lo tanto, el tratamiento de la Diabetes mellitus en el embarazo sea mejorado.

Historia.

La diabetes es una enfermedad conocida desde la antigüedad. Los escritos médicos chinos mencionaban un síndrome caracterizado por polifagia, polidipsia y poliuria. Arateo y Celso (70 A.C.), describieron la enfermedad y le dieron el nombre con el cual hoy se le conoce, que en griego significa "correr a través" (3).

El estudio químico de la orina diabética fué iniciado por Paracelso en el siglo XVI. Unos cien años después, en 1674, Thomas Willis describió la dulzura de la orina diabética "como si estuviera impregnada de miel" (de ahí "mellitus"). Dobson comprobó que se trataba de azúcar. Rollo, 29 años después, dió un enfoque dietético racional al problema. Morton, en 1686 demostró el carácter hereditario de la enfermedad (12).

En 1854, Claudio Bernard produjo la glucosuria en animales de laboratorio por medio de la punción del suelo del cuarto ventrículo del cerebro y estableció que el azúcar que pasaba a la orina era la misma sustancia contenida en el hígado. En 1859, demostró el contenido elevado de glucosa en la sangre diabética y reconoció a la hiperglicemia como un signo cardinal de la enfermedad (12).

En 1869, Langerhans, en ese entonces estudiante de medicina, describió los islotes celulares del páncreas que hoy llevan su nombre. En 1889, autores italianos y alemanes descubrieron que la extirpación del páncreas en los animales produce un síndrome igual al de la diabetes grave en el hombre (3).

El trabajo de médicos como Bouchardat, Naunyn, Von Noorden, Allen y Joslin dió lugar a un importante avance en el tratamiento de la diabetes con el uso de la dieta. Von Mering y Minkowski efectuaron sus estudios en perros mediante pancectomía. Transcurrieron, sin embargo, más de 30 años antes de que

- Bonting y Best pudieron preparar un extracto de páncreas de perro que disminuya la concentración sanguínea de glucosa (12).

En 1939, Hagedorn introdujo la primera insulina de acción prolongada. La estructura química de la insulina de buey fue determinada por Sanger en 1953. Nicol y Smith describieron la estructura química de la insulina humana en 1960. La unidad básica contiene dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. En 1964 Karsoyannis en E.U. y Zahan en Alemania lograron la síntesis de ambas cadenas A y B de insulina, y pudieron combinarla con material biológicamente activo (11).

En 1967 Steiner describió una gran molécula de proinsulina que presenta sólo una actividad biológica pequeña. Esta es convertida por acción enzimática en insulina activa, una molécula más pequeña. El trabajo experimental de Loubatiers en Francia y el descubrimiento accidental del efecto hipoglucémico de la carbutamida por Franke y Fuchs en Alemania durante 1955, marca el inicio del uso de agentes hipoglucemiantes orales, del tipo de la sulfonilurea (3).

Diabetes gestacional.

Respecto a la diabetes gestacional, hace 100 años Duncan señalaba la existencia de este tipo de tolerancia anormal, que, más tarde, la confirmaron Skipper en 1933 y White en 1935. Algunos años después, Jackson, en 1952, y Hoet, en 1954, establecieron el concepto de diabetes gestacional tal como se le conoce actualmente (3).

OBJETIVO:

Llevar a cabo una compilación bibliográfica sobre los aspectos bioquímicos y morfológicos producidos en hijos de madres con Diabetes mellitus, la cual permita sentar las bases para llevar a cabo estudios experimentales posteriores, encaminados a disminuir la incidencia de malformaciones congénitas en los niños de mujeres diabéticas gestacionales.

ALTERACIONES BIOQUIMICAS EN HIJOS DE MADRES DIABETICAS.

GENERALIDADES:

La diabetes es un transtorno crónico del metabolismo determinado genéticamente, que se manifiesta por glucosuria, hiperglicemia, aumento en la degradación de proteínas y cetoacidosis. Dos de los factores más comunes que predisponen a esta enfermedad son la obesidad y el embarazo. En la obesidad hay resistencia a la acción de la insulina por parte de las células adiposas agrandadas, así como también por parte del hígado y del tejido muscular, lo cual aumenta la demanda de secreción impuesta a las células beta pancreáticas (1,2).

En la actualidad se considera que el término tradicional de Diabetes mellitus no se refiere en realidad a una sola enfermedad, sino a una familia de síndromes que tiene como común denominador la hiperglicemia y el transtorno metabólico.

De ese modo, el síndrome diabético insulino-dependiente se caracteriza por falta absoluta o relativa de insulina circulante.

Este síndrome se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y liberación de insulina por un lado, y por el otro factores hormonales o tisulares que modifican los requerimientos de insulina. Independientemente del tipo de diabetes de que se trate, el signo primordial es la hiperglicemia asociada con frecuencia a la glucosuria. La hiperglicemia presenta dos factores (3):

- 1) Escasa utilización periférica. Hay escasa utilización de la glucosa en los tejidos periféricos, y tiene lugar sobre todo en el tejido muscular y adiposo, siendo ambos sensibles a la insulina, lo cual se atribuye a la falta de insulina circulante.
- 2) Sobreproducción hepática: Con la falta de insulina hay liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo en la corriente

--te sanguínea. En el hígado los ácidos grasos se metabolizan a cuerpos cetónicos, los cuales se acumulan en la sangre, produciéndose cetonuria.

Entre los padecimientos catalogados como embarazos de alto riesgo, ocupa un lugar de mucha importancia la asociación de la diabetes con el embarazo, la cual es responsable de altos índices de morbimortalidad, tanto materna como fetal.

Como ya es sabido, durante el embarazo, las hormonas gestacionales contrarrestan la acción de la insulina. De este modo, es evidente que la mujer embarazada obesa con antecedentes de diabetes es muy propensa a manifestar intolerancia a la glucosa durante el embarazo.

A partir del primer tercio de este siglo, se ha registrado un gran progreso en el manejo de estos embarazos debido a la mejora en la asistencia obstétrica y neonatal, así como el avance en el conocimiento de la fisiopatología de la diabetes en el embarazo y el desarrollo de técnicas terapéuticas encaminadas a prevenir estos procesos (4,5).

Hasta hace unos 60 años el índice de mortalidad perinatal debido a la diabetes asociada con el embarazo llegaba hasta un 20 % y en la actualidad se han reportado índices de un 4 a 6 % en pacientes insulino-dependientes en los centros hospitalarios del tercer nivel, donde se lleva a cabo vigilancia estrecha de las mujeres diabéticas embarazadas por un equipo médico completo (3, 6, 7).

Entre los adelantos importantes de la evaluación fetal figuran la vigilancia fetal antenartum por medio de titulaciones de estriol urinario y plasmático, registros de la frecuencia cardíaca fetal, perfil pulmonar de fosfolípidos y estimación ultrasónica del crecimiento fetal (7, 8, 9).

Diabetes gestacional:

Es un trastorno de la tolerancia a los carbohidratos (que se manifiesta frecuentemente como prueba de tolerancia a la glucosa anormal) que existe durante el embarazo, pero se normaliza después del parto. Aproximadamente un 20 a un 30 % de las mujeres con Diabetes gestacional adquieren diabetes no insulino-dependiente 2 a 8 años después (2).

La identificación de la diabetes gestacional no sólo es importante en lo que respecta al pronóstico de la diabetes que pueda desarrollarse después, sino también, porque el riesgo de muerte perinatal, macrosomía fetal e hiperglicemia neonatal es mucho mayor entre estas mujeres que en la población en general (3, 10).

El reconocimiento de este tipo de diabetes es un hecho importante en la medicina preventiva. Se debe aconsejar a la paciente que presenta este diagnóstico mantener una nutrición y peso normales, efectuar periódicamente análisis de orina post-prandial para detectar azúcar, vigilar la aparición de síntomas de diabetes no controlada, especialmente durante los períodos que producen resistencia a la insulina, y someterse a observación médica como paciente con sospecha de diabetes. Así se puede prevenir las diabetes aguda no controlada (cetoacidosis) y la aparición de infecciones raras (como las infecciones del pie)(12).

Las pacientes con diabetes en la gestación son clasificadas en 2 grupos (12):

- a) Las que requieren tratamiento con dieta, exclusivamente.
- b) Las que requieren tratamiento con dieta e insulina.

En la diabetes gestacional la acción de la insulina presenta la siguiente secuencia(11, 12):

- 1- Interacción de la hormona con el receptor.
- 2- Internalización de la insulina y su receptor.

3- Respuesta intracelular.

4- Modificaciones bioquímicas subsecuentes de los diferentes sistemas de transporte que caracterizan la respuesta biológica de la insulina (3, 12).

Prediabetes:

Por estado prediabético se entiende el período en el que la tolerancia a la glucosa es normal en un individuo, que en virtud de su conformación genética, está destinado a adquirir la diabetes más tarde. En vista de que no existe ningún marcador genético identificable de la diabetes, el diagnóstico de prediabetes sólo se puede hacer con certeza en retrospectiva. Pero se puede sospechar de prediabetes con bastante seguridad en los hijos de dos progenitores diabéticos y en el mellizo idéntico no diabético de uno diabético. Con certidumbre menor cabe sospechar de prediabetes en las mujeres que tienen niños de 4.5 k o más de peso, y en las que producen mortinatos en forma habitual (2).

Diabetes Latente:

En la mujer diabética la tolerancia a la glucosa es normal, salvo en situaciones de tensión, como lo son las operaciones o infección interrecurrente, en cuyo caso se observa tolerancia a la glucosa anormal, así, la diabetes gestacional puede entrar dentro de la clasificación de diabetes latente (2).

Diabetes química:

En este estado no hay síntomas atribuibles a la diabetes, pero existe una curva anormal persistente en la prueba de tolerancia a la glucosa, o bien, concentración elevada de glucosa sanguínea en ayunas. Lo mismo que en la diabetes gestacional, es importante identificar a la diabetes química porque también produce morbimortalidad perinatal (2, 12).

Diabetes establecida:

Existen dos tipos, la diabetes del tipo I o insulino-dependiente, cuyos pacientes casi siempre son jóvenes. Presentan poliuria, polidipsia, polifagia, y son propensos a la cetosis. La diabetes no insulino-dependiente, por lo general presente en pacientes de mayor edad, con menos hiperglicemia, frecuentemente asintomáticos, no son propensos a padecer cetosis y sus niveles séricos de insulina pueden ser normales, elevados, o disminuidos. En este último grupo el antecedente familiar de diabetes es frecuente y hay presencia de obesidad en el 60 - 90 % de los pacientes (12).

Diabetes mellitus secundaria o tipo III:

En esta subclase, se anotan diferentes tipos y variedades de diabetes en los cuales su etiología es conocida. Las más frecuentes son diabetes por enfermedad pancreática; alteraciones hormonales como en acromegalia, síndrome de Cushing, aldosteronismo, feocromocitoma (inducido por esteroides y tiacidas), anomalías en los receptores de insulina, alteraciones genéticas, etc. (12).

Cabe mencionar aquí que dentro del término empleado actualmente "Tolerancia a la glucosa anormal" se engloba a lo que antes se llamaba diabetes asintomática, diabetes química, diabetes subclínica, y diabetes latente.

Mortalidad materna:

La mujer diabética embarazada puede fallecer por complicaciones vasculares. El infarto al miocardio ocurre en pacientes con edades alrededor de 30 años, y se ha reportado también incremento en la mortalidad materna por preeclampsia. La cetoacidosis, frecuentemente se encuentra asociada a muerte materna durante la gestación en mujeres diabéticas, con una tasa de 5 a 15 % (3).

Otra causa de mortalidad materna es la hipoglicemia, que con frecuencia complica el período postpartum, posiblemente debido a un incremento en la sensibilidad a la insulina y a la ausencia de las hormonas placentarias.

El incremento en la incidencia de cesárea en las mujeres diabéticas embarazadas puede contribuir de un modo importante a las muertes asociadas con neplsis y hemorragias, 'el mismo modo, el parto vaginal traumático de productos macrosómicos puede ser también causa de hemorragia severa postpartum (2).

Mortalidad fetal:

Ultimamente se han reportado índices de mortalidad perinatal entre un 5 y 6.5 % y se menciona en artículos reciente que es ya menor a un 5 %.

Indudablemente, la mortalidad perinatal de los hijos de madres diabéticas ha disminuido notablemente durante las últimas décadas, desde más del 60 % antes de 1960 a un 4 - 5 % a últimas fechas, lo cual se encuentra asociado con los avances en la vigilancia prenatal de embarazos de alto riesgo (13).

Aunque, como ya hemos mencionado, la mortalidad perinatal se ha abatido notablemente, no ocurre lo mismo con la morbilidad fetal.

La frecuencia de malformaciones fetales en hijos de madres diabéticas en vez de disminuir, se incrementa, y es un factor importante de abortos espontáneos y muerte durante los primeros días de vida. Se ha mencionado la serie de Copenhague (se describe este estudio dentro del capítulo de estudios estadísticos), en la cual, el 42 % de las muertes perinatales ocurridas tenían su causa en las malformaciones congénitas.

Los efectos de la Diabetes mellitus sobre el feto y el recién nacido son los siguientes (12):

- Macrosomía.
- Parto prematuro.
- Parto distócico.
- Síndrome de dificultad respiratoria.
- Hiperbilirrubinemia.
- Mortalidad perinatal.
- Malformaciones.
- Hipoglicemia.

Las malformaciones congénitas más frecuentes halladas en el embarazo asociado con diabetes son la anencefalia, encefalocele, espina bífida, defecto septal, transportación de vasos, entre otras.

El enfoque diagnóstico de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa es sin duda el punto que requiere aún de mayor investigación para detectar oportunamente aquellas nacientes con riesgo de presentarlo, y mientras más se profundice en el estudio de los trastornos metabólicos asociados con la diabetes, y cómo estos últimos ejercen sus efectos teratogénicos, se acortará cada vez más el camino que lleve a desaparecer las malformaciones congénitas y los problemas comunes asociados al embarazo diabético (14).

MALFORMACIONES CONGENITAS.

Se le llama teratógeno a cualquier agente que pueda inducir la aparición o aumentar la incidencia de una malformación congénita (105).

El embrión humano se encuentra bien protegido en el útero, pero los agentes llamados teratógenos pueden inducir malformaciones congénitas en el momento en el que se están desarrollando los tejidos y los órganos. Los órganos embrionarios son excesivamente sensibles a los agentes nocivos durante los períodos de diferenciación rápida (15).

Los mecanismos que pueden causar malformaciones congénitas son seis: 1) Poco crecimiento, 2) Poca resorción, 3) Demasiada resorción, 4) Resorción en la región equívoca, 5) Crecimiento normal en la posición anormal, y 6) Crecimiento tisular excesivo (16, 17).

Los trastornos ambientales durante las 2 primeras semanas que siguen a la fecundación pueden interferir con la implantación del blastocisto, producir muerte y aborto del embrión.

El desarrollo del embrión se encuentra trastornado con más facilidad durante el período organogénico, sobre todo entre los días 15 y 60. En éste período, los agentes teratógenos pueden ser mortales, pero tienden con más frecuencia a producir malformaciones congénitas (18).

Cada órgano tiene un período crítico durante el cual se puede alterar su desarrollo. Es probable que se produzcan defectos fisiológicos, anomalías morfológicas menores y trastornos funcionales, pero sobre todo del sistema nervioso central, como resultado de los trastornos durante el período fetal (4).

Las malformaciones congénitas en los niños de madres diabéticas ocurren con una frecuencia aproximadamente 3 veces mayor que la observada en niños de mujeres sanas. En general,

- la causa más frecuente de muerte perinatal en los niños de mujeres diabéticas son las malformaciones congénitas mayores (3).

La influencia teratogénica sobre el embrión en desarrollo puede ser de naturaleza genética o por el medio circundante, o bien, ambos. Los experimentos en modelos animales han dado evidencia de que ambos factores mencionados, se cuentan dentro de la teratogénesis diabética. Se ha demostrado ampliamente que existe una susceptibilidad variada a los teratógenos en el embarazo diabético entre especies genéticamente diferentes (19).

Las malformaciones congénitas en el embarazo diabético pueden resultar de un efecto teratogénico que ocurre en individuos genéticamente predispuestos.

La explicación más común de la patogénesis de las malformaciones congénitas es que en las madres diabéticas la organogénesis se encuentra alterada por los desarreglos metabólicos que ocurren en el embarazo diabético (16).

Se ha establecido que hay una relación causa efecto entre el metabolismo alterado de la glucosa y las anomalías congénitas, aunque el sitio blanco de la acción no es conocido aún. De hecho, la etiología precisa de las malformaciones que ocurren en niños de madres diabéticas es desconocida.

Al reducirse las muertes fetales y neonatales, debidas a la enfermedad de la membrana hialina, las malformaciones congénitas se convirtieron en la causa más importante de pérdidas perinatales en embarazos complicados con diabetes. Antiguamente causaban alrededor del 10 % de todas las muertes, y actualmente son responsables del 30 al 40 % de la mortalidad perinatal (3).

Se han reportado malformaciones mayores o graves en el 9 % de los hijos de madres diabéticas, contra un 2 % reportado

- para la población general. Las anomalías presentan mayor frecuencia en pacientes cuya diabetes comenzó a temprana edad que tienen por lo menos 5 años de antigüedad de diabetes o que presentan nefropatía (12).

Se piensa que estas anomalías son debidas a un control inadecuado de la diabetes en los inicios del desarrollo embrionario (antes de la 5a. semana de gestación) (12).

Los tipos de anomalías se distribuyen en todos los sistemas de órganos. Las más frecuentes son las del sistema nervioso central, seguidas por malformaciones cardiovasculares y del sistema esquelético; las menos frecuentes, son las malformaciones ,enitourinarias y las anormalidades gastrointestinales (se muestran las malformaciones congénitas más frecuentes en hijos de madres diabéticas en la tabla I) (20).

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Anencefalia y exencefalia: Son malformaciones graves del encéfalo consecuencia de la incapacidad del neuroporo rostral para cerrarse adecuadamente durante la cuarta semana, como consecuencia, el anlage del encéfalo es anormal o ausente, y el cráneo es defectuoso o bien falta por completo. La mayor parte del encéfalo del embrión está expuesto o sale al exterior del cráneo, una situación conocida como exencefalia. La exencefalia se observa con frecuencia en los embriones humanos productos de abortos, pero no aparece en el nacimiento (21, 17).

Debido a la estructura y a la vascularización anormal del encéfalo de un embrión exencefálico, el tejido nervioso experimenta degeneración hasta que la mayor parte de él es reemplazado por una masa esponjosa vascular que contiene principalmente estructuras del encéfalo posterior, a esta condición se le llama anencefalia, y en general se encuentra presente un tronco cerebral rudimentario, y algunos ratos de los núcleos de la base (17).

Microcefalia: Es una alteración rara, donde el cráneo es pequeño pero la cara es de tamaño normal. Generalmente estos niños presentan un agudo retardo mental porque el cerebro es muy pequeño y se ha desarrollado poco. La microcefalia es consecuencia de la microencefalia, debido a que el crecimiento del cráneo es consecuencia de la presión que sobre él realiza el encéfalo en crecimiento (21).

Hidrocefalia: La superproducción de líquido cefalorraquídeo la obstrucción de su flujo, o la interferencia con su absorción, traen como consecuencia un exceso de líquido cefalorraquídeo, condición llamada hidrocéfalia (21).

En la hidrocéfalia obstructiva hay una interferencia con la circulación de líquido cefalorraquídeo dentro del encéfalo.

**TABLA 1. FRECUENCIA DE LAS ANOMALIAS CONGENITAS EN LOS
 HIJOS DE MADRES DIABETICAS, (12).**

FRECUENCIA	ANOMALIA
1	SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Espina bífida, anencefalia, encefalocele.
2	SISTEMA CARDIOVASCULAR: Defecto septal, transportación completa de vasos.
3	SISTEMA ESQUELETICO: Pie equino varus.
4	SISTEMA RENAL: Agénesis.
5	SISTEMA GASTROINTESTINAL: Atresia anal.
6	SISTEMA RESPIRATORIO: Síndrome de insuficiencia respi- ratoria.

La hidrocefalia obstructiva resulta frecuentemente de una estenosis congénita del acueducto, en la cual el acueducto es estrecho o está formado por varios canales diminutos. El bloqueo de la circulación del líquido cefalorraquídeo trae como consecuencia la dilatación de los ventrículos en la parte superior de la obstrucción, y aumento en la presión sobre los hemisferios cerebrales. Esto aprieta el encéfalo entre el líquido ventricular y los huesos del cráneo, debido a que aún están abiertas las suturas y las fontanelas (17).

La hidrocefalia en general se refiere a una hidrocefalia obstructiva, en la cual todas las partes del sistema ventricular tienen aumentado su tamaño (17).

Encefalocele, meningoencefalocele, meningohidroencefalocele: Los defectos en el cráneo, (cráneo bífido) se asocian frecuentemente con las malformaciones congénitas del encéfalo, de las meninges o de ambas estructuras. Estos defectos del cráneo aparecen en general en el plano medio del mismo (en la bóveda craneana). El defecto aparece con frecuencia en la parte escamosa del hueso occipital y puede incluir el labio posterior del agujero magno (17, 21).

Quando el defecto del cráneo es pequeño, en general se hernian solamente las meninges, y la malformación se denomina meningocele.

Quando el defecto craneal es importante se hernian las meninges y parte del encéfalo, lo cual da lugar a un meningoencefalocele. Si la parte del encéfalo que hace protrusión contiene también una parte del sistema ventricular, la malformación se denomina meningohidroencefalocele. La parte del encéfalo que estará adentro del saco dependerá de la localización del defecto craneal. El cráneo bífido asociado con una herniación del encéfalo, de sus meninges o de ambos, ocurre alrededor de una vez por cada 2000 nacimientos (17).

Espina bífida oculta: Este es un defecto vertebral que ocurre como consecuencia de la incapacidad del arco vertebral para desarrollarse completamente y fusionarse, por lo común, en las regiones sacra, lumbar y cervical. En su forma más leve no hay defecto en la piel, y la única evidencia de su presencia puede ser un pequeño hoyo con un remolino de cabellos. La espina bífida oculta no produce síntomas clínicos, pero en un pequeño porcentaje de los niños afectados tienen defectos asociados del desarrollo de la médula espinal y de las raíces espinales que pueden producir síntomas (17, 21).

Espina bífida quística: Algunos tipos graves de espina bífida que incluyen protrusión de la médula espinal o de las meninges o de ambas, a través del defecto en los arcos vertebrales, se les llama en conjunto espina bífida quística, debido al aspecto que tiene la protrusión o saco que se asocia con esta malformación. Cuando el saco contiene meninges y líquido cefalorraquídeo, la alteración se denomina espina bífida con meningocele. La médula espinal y las raíces espinales están en su posición normal, pero pueden haber anomalías medulares (21).

Cuando la médula espinal, las raíces nerviosas o ambas estructuras están incluidas en el saco, la malformación se denomina espina bífida con mielomeningocele. En los mielomeningoceles existe con frecuencia un marcado déficit neurológico, por abajo del nivel del saco que hace protrusión.

Los mielomeningoceles pueden estar cubiertos por piel o por una fina membrana que se rompe fácilmente (15).

SISTEMA CARDIOVASCULAR:

Defectos del tabique interauricular: El defecto se encuentra en la región del orificio oval y puede abarcar defectos del septum primum y del septum secundum. La permeabilidad del orificio oval puede ser resultado de una resor--

--ción anormal del septum primun durante la formación del septum secundum. Si la resorción ocurre en localizaciones anormales, el septum primun queda fenestrado o en forma de red. Si ocurre resorción excesiva del septum primun, el septum primun corto o resultante no cubre el orificio oval. Si se produce un orificio oval demasiado grande a causa del desarrollo defectuoso del septum secundum, el septum primun normal no cerrará el orificio oval al nacer. Los grandes defectos del tabique auricular pueden resultar de la combinación de una reabsorción excesiva del septum primun y de un orificio oval grande. Este defecto cardíaco se caracteriza por una gran abertura entre el ventrículo izquierdo y el derecho. Es de suponerse que existe un importante cortocircuito de sangre entre las cavidades (17).

Transportación completa de vasos: En los casos típicos, la aorta se encuentra por delante del tronco pulmonar y surge del ventrículo derecho, el tronco pulmonar surge del ventrículo izquierdo. Para que pueda haber supervivencia fetal debe haber falta de tabique, o del conducto arterioso permeable que permita el intercambio de sangre entre las circulaciones pulmonar y sistémica. Durante la división del bulbo cardíaco y tronco arterioso, el tabique aortopulmonar no sigue el curso espiral común. Como resultado se invierten los orígenes de las grandes arterias (21).

SISTEMA ESQUELETICO:

Espina bífida: Ver malformaciones del sistema nervioso central.

Raquisquisis: El término raquisquisis (fisura de la columna vertebral) se refiere a anomalías vertebrales que se encuentran en un grupo complejo de malformaciones del desarrollo (trastornos diarráficicos axiales) que afectan principalmente las estructuras del organismo. En estos casos los pliegues neurales no se fusionan; ya sea porque falló

la función de la notocorda subyacente o de su mesénquima asociado, o por la acción de los agentes teratogénicos sobre las células neuroepiteliales de los pliegues neurales que se están desarrollando. Los defectos neurales y vertebrales pueden ser extensos o limitarse a un área pequeña (17).

Hemivértebra: Los cuerpos vertebrales en desarrollo tienen dos centros yuxtapuestos en condricación que pronto se unen. Una hemivértebra es la consecuencia de que uno de los centros de condricación no apareció, y de la imposibilidad subsecuente de la mitad de la vértebra para formarse. Estas vértebras defectuosas producen escoliosis (curvatura lateral de la columna vertebral)(21).

Acrania: En este trastorno falta la bóveda craneal y existe generalmente un gran defecto raquídeo. La acrania se acompaña de anencefalia (falta la mayor parte del encéfalo) (15).

Pié equino varus: Es un tipo de pié zambo relativamente común, y es dos veces más frecuente en los varones. La planta del pié está vuelta en sentido medial, y el pié se encuentra en abucción y flexión plantar en la articulación mediatarsal. Aunque por lo común se señala que esta alteración es el resultado de la posición anormal o movimiento restringido de las extremidades in útero, las pruebas aún no son concluyentes (15).

Micrognacia: Es la pequeñez anormal congénita del maxilar inferior (15).

Síndrome de displasia caudal: Se presenta aproximadamente un 1% de los hijos de madres diabéticas, se refiere al desarrollo defectuoso de los miembros inferiores y presenta grados variables de deficiencias óseas, sobre todo de sacrocóccix (17, 21).

SISTEMA RENAL:

Agénesis: La ausencia unilateral de riñón es relativamente común y aparece una vez por cada 1000 nacimientos en la población en general. La agénesis renal unilateral por lo común no es sintomática, y no se descubre en el período neonatal debido a que el otro riñón es capaz de realizar las funciones del riñón que falta (17).

La agénesis bilateral es rara y es incompatible con la vida postnatal. La mayor parte de los niños que presentan esta malformación mueren durante el nacimiento o pocas horas después. Como no se excreta orina hacia el líquido amniótico, la agénesis renal bilateral se asocia con el oligohidramnios (reducción de la cantidad de líquido amniótico) (17).

SISTEMA GASTROINTESTINAL:

Atresia anal: El ano se encuentra en posición normal, pero hay una capa delgada de tejido que separa el conducto anal del exterior. Este trastorno raro es el resultado de falta de perforación de la membrana anal al terminar la séptima semana (21).

APARATO BRANQUIAL:

Labio hendido: Esta malformación del labio superior, con paladar hendido o sin él, ocurre aproximadamente en 1 de cada 1000 nacimientos en la población general. El defecto puede ser unilateral o bilateral, y es más común en los varones. Las hendiduras varían de una pequeña rendija a una completa división del labio y de la parte alveolar del maxilar (21).

El labio hendido unilateral aparece como consecuencia de que no se han unido la prominencia maxilar del labio afectado con las prominencias nasales medias unidas entre sí (17).

El labio hendido bilateral es la consecuencia de que no se han encontrado ni unido las prominencias maxilares con prominencias nasales medias. En la fisura bilateral completa del labio superior y de la parte alveolar del maxilar superior, el segmento intermaxilar cuelga libremente y se proyecta en sentido anterior. Los defectos pueden ser distintos o iguales con diversos grados de defecto en cada lado (17).

Paladar hendido: El paladar hendido, con labio hendido o si él, ocurre en 1 de cada 2500 nacimientos, las hendiduras pueden ser unilaterales o bilaterales y son más comunes en mujeres. Una hendidura puede incluir sólo una úvula o puede extenderse a través de las regiones blanda y dura del paladar. En los casos graves acompañados de labio hendido la hendidura en los paladares anterior y posterior se extiende por todo el proceso alveolar del labio en ambos lados. La base embriológica del paladar hendido es la insuficiencia de las masas mesodérmicas de los propios palatinos laterales para encontrarse y fusionarse, tanto entre sí como con el tabique nasal o proceso palatino medio o con ambos, o con paladar primario (21).

SISTEMA RESPIRATORIO:

Síndrome de dificultad respiratoria: Los niños recién nacidos prematuramente son más susceptibles de presentar el síndrome de insuficiencia respiratoria idiopática. Poco después del nacimiento el recién nacido desarrolla una respiración rápida y laboriosa. La deficiencia de surfactante pulmonar parece ser la causa más importante de la enfermedad de la membrana hialina, causa común de muerte en el período perinatal. Los pulmones están poco inflados y los alveolos tienen líquido con una alta concentración de proteínas, que le da el aspecto de una membrana hialina o vítrea (22, 23).

ASPECTOS BIOQUÍMICOS DE LOS HIJOS DE MADRES NORMALES.

Cuando se llevan a cabo estudios sobre embriones de mamíferos (ya sean enfermos o normales), éstos presentan dos problemas al bioquímico: su tamaño muy pequeño y su escasez en número.

Esto restringe a las investigaciones bioquímicas en áreas para las cuales se dispone de técnicas de ensayo sensibles. El metabolismo energético ha recibido últimamente mucha atención, dado que la información cuantitativa útil puede ser obtenida fácilmente para todos los estadios de desarrollo durante el embarazo, por medio del empleo de procedimientos confiables. Las funciones fisiológicas de estos procedimientos y su funcionamiento es bien conocida, su posición central respecto a todos los procesos bioquímicos significa que son indicadores eficaces de las alteraciones que ocurren en el desarrollo.

El conocimiento de los sustratos energéticos requeridos por el embrión y la utilización de los mismos pueden aclarar aspectos de la fisiología del aparato reproductivo materno y servir en el desarrollo de las técnicas de cultivo "in vitro".

A pesar de la importancia de adquirir datos sobre el metabolismo de los embriones mamíferos, sólo hasta hace poco, se ha hecho posible dar una descripción cuantitativa del metabolismo energético para la primera mitad de la gestación en el ratón.

Con las técnicas para medir parámetros en el metabolismo, tales como el aumento en los niveles de sustrato y metabolito en embriones a partir de los estadios más tempranos, será posible estudiar el metabolismo en embriones de especies monoovulares, tales como los ungulados y primates.

Metabolismo de las mujeres embarazadas normales.

Metabólicamente, la madre se convierte en otra mujer a lo largo de la gestación, debido a que todos los sistemas sufren algún cambio; en la mujer embarazada se observan los efectos de las hormonas de la gravidez y también son estudiadas las demandas nutricionales del feto.

En los embarazos normales ocurren importantes alteraciones metabólicas que permiten que el feto crezca, se desarrolle, y que también le protegen de la tensión ambiental tanto externa como interna (36).

Así, las mujeres normales toleran los niveles altos de insulina circulante, el ayuno relativo y a la hipoglicemia nocturna que son características del embarazo (17).

Dos fases metabólicas de la gravidez.

Existen grandes diferencias metabólicas entre el principio y el final de la gestación. Durante la primera fase del embarazo el almacenamiento de grasas se halla acelerado, desapareciendo casi por completo en los últimos meses de gestación. Del mismo modo, la actividad de la lipasa lipoproteínica en los tejidos adiposos que a la mitad de la gestación se halla por encima de la normal, desciende a niveles subnormales al término de ésta (24).

La eliminación de la glucosa de la circulación materna, que se encuentra muy elevada durante las primeras semanas de gestación, va declinando progresivamente hasta alcanzar niveles subnormales a fines del embarazo (24).

Las concentraciones de insulina en el plasma son normales al

- principio de la gestación, pero suben al final y se acompañan por una secreción de insulina adicional, estimulada por la glucosa y una disminución en la eficacia en la eliminación de la glucosa mediada por la insulina. Finalmente, las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad alcanzan un nivel máximo a la mitad de la gestación y disminuyen al aproximarse el parto (3).

Metabolismo de los carbohidratos en la mujer embarazada normal.

Durante las primeras semanas de gestación el metabolismo materno se encuentra rápidamente afectado debido a la elevación de los niveles séricos de progesterona y estrógeno, y esta elevación culmina en hiperplasia de las células beta del páncreas, un aumento de la secreción de insulina y una intensificación de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. Estas alteraciones son de carácter anabólico y provocan aumento de los depósitos de glucógeno tisular. Aumenta también el empleo de glucosa periférica y disminuyen sus niveles plasmáticos en el ayuno, al final del primer trimestre, antes de que el feto presente una necesidad importante de este nutriente (24, 37).

Durante la segunda mitad de la gestación, el metabolismo materno de los carbohidratos se somete a presión debido a la elevación de los niveles de somatotropina coriónica placentaria así como por otras hormonas esteroides y proteínas sintetizadas en la placenta. Los niveles plasmáticos de prolactina, cortisol y glucagon se encuentran también elevados hacia el final del embarazo. Estos cambios hormonales en conjunto originan una resistencia discreta a la insulina, aumento en la producción de glucosa hepática y presión en cuanto a la dismi-

--nución a la tolerancia normal a la glucosa en estado de alimentación. Estas alteraciones metabólicas originan anabolia durante los períodos de alimentación, pero son catabólicas en los períodos postprandial y nocturno de ayuno, con niveles reducidos de glucosa, comparados con los de mujeres no embarazadas (17, 24).

Metabolismo del embrión preimplantado.

Estudios efectuados en embriones de roedores demuestran que el desarrollo de la preimplantación no involucra crecimiento, sino un número de divisiones de segmentación con ciclos celulares prolongados (alrededor de 12 horas), y la formación del blastocisto consistente en dos tipos de células, el trofocotodermo, y la masa celular interior. El aumento proporcional del establecimiento del metabolismo ocurre gradualmente durante el período de preimplantación, (38).

Este incremento total se encuentra acompañado principalmente por un aumento en la utilización de la glucosa.

Algunos estudios realizados en roedores con sustratos marcados indican que a lo largo de los 2.5 primeros días de desarrollo (hasta el estadio de 2 células), tanto el piruvato como el lactato son oxidados a través del ciclo de los ácidos tricarbóxicos para dar CO_2 en proporciones de aproximadamente 7 y 3 $\mu\text{mol}/\text{embrión}\cdot\text{hora}$, respectivamente.

Contrastando con la glucosa, la cual no es capaz de apoyar el desarrollo in vitro hasta el estadio de 8 células, puede ser fácilmente fosforilada, y el embrión posee reservas de glucógeno importantes a partir del estadio de 2 células, pero la glucosa no es usada aquí como una fuente principal de ener--

--gía porque la glucólisis se encuentra bloqueada en el paso metabólico de la fosfofructocinasa durante el desarrollo temprano. La máxima actividad de la fosfofructocinasa permanece constante en el embrión preimplantado, pero las concentraciones de algunos metabolitos indican que el bloqueo se mantiene debido a los efectos alostéricos de altas concentraciones de citrato (aproximadamente 2 mM), y bajas concentraciones de fructosa-6-fosfato sobre la fosfofructocinasa. En el estado de mórula, se eleva 10 veces la utilización de la glucosa vía glucólisis, y la oxidación por el ciclo de los ácidos tricarbóxicos. La concentración de citrato no disminuye durante este estadio pero aumentan las concentraciones de los metabolitos que pueden afectar a la actividad de la fosfofructocinasa (ADP, AMP, y fructosa-6-fosfato), debido posiblemente a la actividad incrementada de la hexocinasa que produce cambios en la cantidad de enzima o bien por medio de efectores alostéricos que también afecten la actividad de la fosfofructocinasa. En presencia de piruvato, la alta concentración de citrato es lo suficientemente elevada para que el bloqueo de la fosfofructocinasa sea mantenido hasta el estadio de blastocisto (38).

La glucosa, el lactato y el piruvato se encuentran disponibles en el embrión, en el útero y en el oviducto. El bloqueo inicial de la glucólisis permite probablemente dirigir al embrión la incorporación de la glucosa al glucógeno, pudiendo así constituir una fuente de energía cuando el embrión se implanta (38).

Metabolismo del embrión postimplantado.

Estudios efectuados en embriones de roedores, demostraron que la implantación implica un mayor número de cambios en el

-- embrión y en el medio circundante, Primero, el embrión deja de estar libre en el lumen uterino, se une al epitelio, y es rodeado rápidamente por las células proliferativas del endometrio uterino, las cuales forman la decidua. Después, se realizan las divisiones de segmentación por crecimiento. A partir del blastocisto de 4.5 días post-coitum al estadio somito de 25 pares a los 9.5 días, el peso húmedo del embrión de ratón se incrementa 10,000 veces. En el estadio primitivo, los tiempos de ciclos celulares pueden ser tan cortos como 4 horas.

Por último, ocurre la diferenciación extensiva inicialmente en el lineaje del trofotodermo, seguido por el endodermo primitivo y finalmente el lineaje embrionario propio. Además, en el período de postimplantación temprana ocurren grandes y amplios movimientos de células en el embrión, y la formación de grandes cavidades llenas de fluido del sincitiotrofoblasto, amnios y corion. Aunque muchos eventos muy importantes del desarrollo ocurren en los estadios entre la implantación y organogénesis, no han sido suficientemente estudiados desde el punto de vista bioquímico.

El embrión de ratón es muy difícil de aislar hasta los 6 días aproximadamente post-coitum, y en este estadio es considerablemente mayor que el blastocisto y se ha demostrado que es posible medir un rango de parámetros metabólicos (incluyendo la utilización de la glucosa, niveles de ATP y actividades enzimáticas) en embriones aislados a partir de este estadio progresivo (38).

Los experimentos de cultivo in vitro han demostrado que la glucosa es la única fuente de energía requerida para los embriones de rata de postimplantación temprana, y esto es también cierto para el ratón (38, 3).

En una atmósfera de aire al 95 %, y 5 % de CO_2 , se registra un consumo de glucosa al 95 % por medio de la producción de lactato, y sólo una pequeña fracción de glucosa es metabolizada vía ácidos tricarbóxicos (posiblemente la milésima parte de la convertida a lactato) a juzgar por la producción de CO_2 a partir de glucosa marcada ($6\text{-}^{14}\text{C}$). La oxidación de C_1 es mucho mayor que la de C_6 . La vía de los fosfatos de pentosas es el paso metabólico oxidativo más activo para proveer mitades de ribosa para la síntesis de ácidos nucleicos, pero ésto sólo representa el 1-2 % del consumo total de glucosa (38).

Cuando los embriones de rata de 7.5 días se incubaron a tensiones de O_2 más bajas que las arriba mencionadas, la producción de CO_2 a partir de glucosa disminuye mientras la producción de lactato se elevaba. Muy poco se conoce del medio embrionario en este estadio, pero las observaciones ultraestructurales en la rata sugieren que el embrión se encuentra rodeado de cavidades llenas de sangre pobremente protegidas. Posiblemente la disponibilidad de oxígeno es baja. De aquí la proporción glicolítica in vivo probablemente sea más alta y la oxidación de la glucosa más baja, que lo que se ha demostrado in vitro (38).

Después de la implantación, las actividades de varias enzimas glicolíticas se ven incrementadas, la hexocinasa, tiene una actividad de 10 a 50 veces más elevada que la que presenta en los embriones de preimplantación. Otras enzimas glicolíticas (fosfogliceratocinasa, lactat-deshidrogenasa) son sintetizadas por el embrión inmediatamente después de la implantación. Parece que un componente importante de la transición metabólica en la implantación es un cambio marcado en la expresión de las enzimas glicolíticas por el embrión. Al mismo tiempo, las acti-

--vidades de los sistemas de energía mitocondriales parecen ser bajos (38, 107).

Durante la somitogénesis temprana, la actividad del ciclo de los ácidos tricarbónicos, se incrementa en los embriones de rata y en los de ratón, de tal manera que para el estadio somito de 25 pares, la mitad de los equivalentes de ATP generados a partir del catabolismo de la glucosa son provistos por esa ruta metabólica.

En la rata, las actividades de la cadena de transporte de electrones y la ATPasa mitocondrial dependiente del NAD y en el ratón, la malato-deshidrogenasa dependiente del NAD, se incrementan durante la somitogénesis. La mitocondria adopta una configuración estructural más activa. No se conoce qué es lo que impulsa estos cambios, aunque la disponibilidad de oxígeno se ve incrementada durante la organogénesis (II, 24, 38).

Los trabajos anteriormente mencionados se realizaron con la intención de aclarar más el metabolismo energético del embrión antes y después de que ocurra la implantación. Los roedores son los modelos animales más empleados en investigaciones bioquímicas dado su gran parecido metabólico con el género humano, lo cual permite que los resultados obtenidos puedan aplicarse, con las restricciones necesarias, a humanos.

ESTUDIOS ESTADÍSTICOS SOBRE LA INCIDENCIA DE MALFORMACIONES EN HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS.

Hasta antes de que apareciera la insulina, el embarazo complicado con la diabetes era poco reportado. Existe un estudio que data de principios de este siglo, el cual describe 10 embarazos de mujeres diabéticas de un total de 1300 casos, lo que representa el .0013 % de incidencia. En esa época, el aborto en las mujeres diabéticas embarazadas era frecuente, y rara vez se lograba un embarazo avanzado, por lo que la diabetes siempre ha representado un factor importante de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal (24).

Se ha observado una incidencia de Diabetes mellitus insulino-dependiente en un 1-3 % de todos los embarazos, ya sea como diabetes establecida previamente a la gestación, o como diabetes diagnosticada en algún momento del embarazo, lo que se conoce como diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa en el embarazo, que ocupa un 90 % de los casos observados. Se ha establecido que la asociación de Diabetes mellitus ya sea insulino-dependiente o no insulino-dependiente en el embarazo es aproximadamente de 0.1 a 0.2 %, mientras que la presencia de diabetes gestacional varía de 1 a 2 % (107).

Antes de la era de la insulina, la mortalidad materna se encontraba entre un amplio rango, el 6 y 45 % de los casos, ocurriendo la mayor parte de estas muertes debido a acidosis, y a la tensión diabetógena del embarazo. Entre 1920 y 1949, lo más importante era que la madre sobreviviera. Las tasas de mortalidad perinatal se mantuvieron cercanas al 30 % y la mayoría de las muertes eran súbitas en el tercer trimestre. La muerte intrauterina inexplicable del feto de la mujer diabética era muy común, con tasas de mortalidad de 10-30 %, y en esa

- época, las muertes de los fetos excedían a las muertes neonatales en proporción de II a 2. Estas pérdidas eran observadas con frecuencia después de las 36 semanas de gestación en pacientes con presencia de polihidramnios, macrosomía fetal, o hipertensión inducida por el embarazo. A partir de 1941, la mortalidad perinatal disminuyó hasta aproximadamente el 20 % debido a una mayor atención y cuidado especializados para pacientes embarazadas diabéticas (24).

Sin embargo, en la actualidad el embarazo y la diabetes están aún caracterizados por un alto riesgo de morbilidad y mortalidad fetal y morbilidad materna.

Existe abundante evidencia de que los niños de madres diabéticas manifiestas se encuentran sujetos a una probabilidad mayor de nacer con malformaciones congénitas y esto indica un riesgo muy importante de que ocurran malformaciones clasificadas como mayores o graves (las malformaciones graves son aquellas que ponen en peligro la vida de quien las padece y/o conllevan disfunción. En el peor de los casos, son las malformaciones que hacen al feto no viable.), ejemplos de estas malformaciones son la anencefalia o el encefalocele.

Los niños de estas pacientes difieren en muchos aspectos de los niños normales, estos aspectos son: 1- Anatomía, y 2- Función, los hijos de madres diabéticas están caracterizados por ser inarmónicos en cuanto al tamaño y estructura de los órganos, y su estado funcional también se encuentra alterado. En algunos aspectos la capacidad funcional es normal, en otros, la función muestra un patrón prematuro, subdesarrollado, y en algunos casos, un incremento de la función. Otro aspecto es 3- Mortalidad perinatal incrementada y por último, 4- Una incidencia alta de malformaciones congénitas (25).

Estudios y datos de Malformaciones Congénitas.

La frecuencia de anomalías congénitas entre los hijos de madres diabéticas dependientes de la insulina es estimada en un 3-6 % de todos los niños al momento de nacer, representando un aumento de la frecuencia 2 a 3 veces en los niños de madres diabéticas comparados con niños de mujeres no diabéticas. La incidencia aumentada de malformaciones congénitas ocurre en paralelo con la severidad y duración de la diabetes. Además, se ha demostrado que el grupo de pacientes diabéticas con mayor riesgo de que ocurran malformaciones es el grupo insulino-dependiente. Una cuidadosa revisión de la literatura revela que existe un grupo importante de anomalías que se encuentran presentes comunmente en los hijos de mujeres diabéticas (27).

Las malformaciones congénitas mayores parecen ser la causa principal de ocurrencia de muerte perinatal y el primer trimestre de embarazo es el período crítico para que ocurran estos eventos (28).

También se presenta una revisión de algunos de los problemas involucrados en el embarazo complicado por la diabetes, basado en 34 años de experiencia en el centro hospitalario de Copenhague. En este estudio, entre los niños cuyas madres fueron atendidas en hospitales especializados en el control y tratamiento de la diabetes, la proporción de malformaciones congénitas fué significativamente reducida comparada con los niños de madres cuya diabetes fué controlada en hospitales de nivel I, implicando un control menos estricto.

Para evaluar la mortalidad perinatal en el mencionado estudio, se contó con 1885 niños que presentaron un peso al nacer de 1000 g o más, nacidos dentro del período de 1946 a 1978. Se observó un importante decremento de la mortalidad, siendo ésta

- al inicio del estudio de 22.1 % y al finalizar el mismo de 4.4 %. En la mortalidad perinatal se incluyeron a los niños nacidos muertos y a las muertes ocurridas durante los primeros 10 días de vida (29).

Las malformaciones congénitas contaron para un 50 % de la mortalidad perinatal en los últimos años de estudio, lo que significa que si no se incluyeren las malformaciones congénitas fatales, la mortalidad perinatal común en niños de madres diabéticas sería de un 2 % (Tablas 2 y 3).

Los porcentajes de malformaciones fetales fueron de 2.7 y 0,4 % en los grupos diabético y de control, respectivamente, y los porcentajes de las malformaciones múltiples asociadas fueron de 2.3 y 0.4 % respectivamente, demostrándose así diferencia significativa en ambos casos (29).

Las anomalías vasculares, esqueléticas, las del SNC y las genitourinarias sucedieron con alta frecuencia en los niños de madres diabéticas, y todas estas malformaciones ocurren antes de la séptima semana de gestación. Aquí se observó retardo temprano en el crecimiento fetal en los embarazos diabéticos, expresado como la medida de la longitud cadera-corona, por medio de ultrasonografía. Este retardo en el crecimiento ocurrió antes de la primera semana de gestación, y por lo que se pudo observar, la proporción de malformaciones congénitas mayores en los niños con mayor retardo en su crecimiento, se encontró muy incrementada. Además, muy pocas de las madres de estos niños fueron atendidas en hospitales especializados para controlar la diabetes. Esto concuerda con la proporción de malformaciones más baja hallada en los centros hospitalarios especializados, lo que subraya la importancia de dar tratamiento constante a las mujeres diabéticas, para así disminuir la incidencia de malformaciones en sus hijos.

Tabla 2.
MORTALIDAD PERINATAL ENTRE 1885 NIÑOS DE MADRES
DIABETICAS ENTRE 1946-78 (29).

PERIODO	NO. TOTAL DE NIÑOS	PORCENTAJE DE MORTALIDAD PERINATAL
1946-55	285	22.1
1956-65	561	18.5
1966-69	255	12.9
1970-72	231	7.4
1973-75	259	4.6
1976-78	294	4.4

Tabla 3.
MALFORMACIONES CONGENITAS OCURRIDAS EN EL ESTUDIO
EFECTUADO EN COPENHAGUE (29).

MATERIAL	NO. DE NIÑOS	NO. DE NIÑOS CON MALFORMACIONES CONGENITAS	%
Niños de madres diabéticas (1926-78)	2041	156	7.6
Niños de madres sanas (1959-61)	8789	225	2.6

Actualmente, los cuidados en el embarazo diabético han disminuido sustancialmente la mortalidad perinatal, pero como ya se ha constatado, el tratamiento dado en la actualidad a las mujeres diabéticas embarazadas no es lo suficientemente eficiente como para disminuir la proporción de malformaciones congénitas (29).

En otro estudio, se comparó el riesgo de malformaciones congénitas mayores y menores entre hijos de mujeres diabéticas y niños de mujeres sanas entre 1946 y 1970. La cetoacidosis diabética, enfermedades cardiovasculares, neuropatía diabética y enfermedad macrovascular ocurrieron en el 40 % de las madres diabéticas. El riesgo de defectos multiórgano mayores en fetos del grupo diabético fué un 80-100 % mayor comparado con el de niños de mujeres sanas. Los niños con defectos en múltiples órganos fueron también más comunes en el grupo diabético (30).

En los hijos de mujeres con diabetes establecida, los defectos múltiples fueron 50-80 % más comunes que en los niños control, pero los defectos aislados ocurrieron en proporciones menores que en los controles. Ciertos defectos específicos de alto riesgo fueron observados en el grupo de madres con diabetes establecida y madres con sospecha de padecer diabetes. Los defectos en los miembros inferiores, el defecto auricular septal y otros defectos graves ocurrieron exclusivamente en el grupo diabético. Los defectos vertebrales graves también fueron 14 veces incrementados en este grupo, como se puede observar en la tabla 4 (30).

Así, este estudio demuestra que la diabetes tiene un papel teratogénico incrementado por el efecto teratogénico de otros factores. El hecho de que algunos de los efectos teratogénicos de la diabetes pueden ser específicos es sugerido por

Tabla 4.

PORCENTAJE DE DEFECTOS AL NACER EN HIJOS DE MUJERES DIABETICAS
Y NO DIABETICAS ENTRE 1946 y 1970 (30).

ESTADO DIABETICO DE LA MADRE	NO. DE EM- BARAZOS	DEFECTOS MULTIPLES	
		MAYORES %	MENORES %
Diab. manifiesta	312	6.5	1.6
Diab. latente o gestacional	273	4.0	0.9
Prediabéticas	574	1.7	1.3
No diabéticas	904	3.7	1.1

ESTADO DIABETICO DE LA MADRE	NO. DE EM- BARAZOS	DEFECTOS AISLADOS	
		MAYORES %	MENORES %
Diab. manifiesta	312	2.4	5.4
Diab. latente o gestacional	273	2.6	8.8
Prediabéticas	574	2.5	8.2
No diabéticas	904	2.8	7.8

- el riesgo especialmente alto de defectos vertebrales, de defectos en miembros inferiores y urogenitales, patrón similar al reportado para el síndrome de displasia caudal.

También durante los años de 1979 y 80, en Washington se hizo un estudio con 260 niños, incluyendo a los que nacieron vivos y a las muertes fetales, todos paridos por mujeres con diabetes establecida previa al embarazo. Una cuarta parte de estas mujeres padecían diabetes no insulino-dependiente antes del embarazo. La proporción de mortalidad perinatal para los niños de madres diabéticas en este estudio fué de 108/1000 lo cual representa 8 veces la proporción de mortalidad perinatal en el estado de Virginia.

La tasa de mortalidad fué levemente más baja para los niños nacidos en centros terciarios que para aquellos nacidos en los hospitales de primer nivel. La mitad de las muertes ocurridas en este estudio fueron debidas a malformaciones congénitas (4.3 %), las cuales se desarrollan en las 3 primeras semanas de vida fetal. Otro 25 % de las muertes fetales ocurridas sucedieron antes de las 30 semanas de gestación, momento en el cual las mujeres diabéticas suelen ser hospitalizadas o recibir vigilancia fetal intensiva, el resumen de este estudio se puede ver en la tabla 5 (3I).

Un estudio de 1981 sobre 113 mujeres embarazadas diabéticas insulino-dependientes se llevó a cabo para determinar si el retardo temprano en el crecimiento fetal predispone al feto a malformaciones congénitas. Se observó que 44 de los 113 fetos eran significativamente más pequeños que los normales en el primer trimestre de embarazo. Estos fetos presentan un peso bajo al nacer (peso medio 2977 g) y también una mayor proporción de malformaciones congénitas que los niños nacidos de mu-

Tabla 5.
**MALFORMACIONES CONGENITAS ASOCIADAS CON MORTALIDAD PERINATAL
 EN EMBARAZOS DIABETICOS (30).**

MALFORMACION	NO. CASOS	DESCRIPCION
Anencefalia	3	Diabetes Ins. Dep. 28 sem, Diabetes Ins. Dep. 22 sem, Diabetes no Ins. Dep., 28 semanas. En los 3 ca - sos muerte fetal.
Encefalocele occipital	1	Diabetes Ins. Dep. 33 sem. muerte fetal.
Ciclopia	1	Diab. Ins. Dep. 36 sema- nas muerte neonatal.
Síndrome displasia caudal, múltiples	1	Diab. No Ins. Dep. 40 semanas. Muerte fetal.
Defectos cardíacos	4	Los 4 casos Diab. Ins. Dep., Los 4 casos muerte neona- tal, a las 34, 35, 36 40 semanas.
Malformaciones múltiples	2	Los 2 casos Diab. Ins. Dep., Los 2 casos muerte neona- tal a las 33 y 36 semanas

-jeres normales, como se puede ver en la tabla 6 (32).

Análisis previos sugieren que algunos fetos severamente retardados se pierden, lo cual significa que los embarazos de fetos con retardo temprano en el crecimiento debieron terminar en aborto espontáneo,

Se ha propuesto que el mismo mecanismo en el embarazo temprano diabético, el cual es responsable del retardo en el crecimiento fetal, algunas veces induce también embriogénesis anormal y ocasiona la muerte del embrión (32).

En las crías de ratas diabéticas manifiestas, se observaron dos tipos conspicuos de malformaciones esqueléticas, la displasia caudal y la micrognacia. Dentro de un estudio realizado, estas aberraciones del desarrollo ocurrieron en un 15-20 % de las crías viables de las ratas diabéticas, y en menos de un 1% en las crías de animales normales. Hay similitudes importantes entre estas malformaciones y aquellas encontradas en el embarazo diabético humano (26).

La severidad del estado diabético es un factor determinante muy importante en la ocurrencia de malformaciones congénitas, y la teratogenicidad de un estado diabético severo se manifiesta en un momento muy temprano en el embarazo diabético.

Así, se demuestra en estudios efectuados tanto en modelos animales como en humanos que hay una mayor susceptibilidad teratogénica durante la diabetes materna, y esto puede ser debido a un factor hereditario desconocido, el cual incrementa de alguna forma la sensibilidad del feto o del embrión al impacto teratogénico del embarazo diabético.

Al tratar de establecer una comparación entre este último estudio y los efectuados en humanos, se puede observar que la

-- incidencia de malformaciones congénitas ocurren en apariencia en una mayor proporción en las crías de ratas diabéticas.

Si las ratas diabéticas embarazadas hubieran recibido algún tipo de tratamiento encaminado a reducir la gravedad del estado diabético (por medio de la administración de insulina), se hubiera presentado con seguridad un dramático decremento en la incidencia de malformaciones en las crías de estos animales.

Así, de los estudios anteriores se tiene evidencia de que los defectos multiórgano son más comunes en los hijos de madres diabéticas, y se tiende a incrementar el riesgo de su ocurrencia de acuerdo al estado y a la severidad de la diabetes materna, siendo especialmente frecuentes los defectos vertebrales, defectos de los miembros inferiores, riñón ausente, etc., y que el impacto teratogénico del embarazo diabético se encuentra relacionado tanto a factores hereditarios como a la severidad del estado diabético en la madre. El período teratogénico ocurre temprano en el embarazo. Se ha propuesto también, que las malformaciones en hijos de madres diabéticas son debidas en particular a la presencia de complicaciones vasculares maternas, con un abastecimiento ineficiente de sangre al útero y a la placenta. Pero no hay datos suficientes para confirmar lo anteriormente mencionado.

Las pacientes con diabetes gestacional pueden ser tratadas de modo apropiado, solamente si son identificadas como tales.

Se debe llevar a cabo la normalización de los niveles de glucosa de la madre y así, la normalización de los niveles de glucosa fetal (33).

El control metabólico metódico comenzando antes de la concepción y continuando durante las primeras semanas del embarazo previene en gran parte las malformaciones en niños de ma-

Tabla 6.
**CARACTERISTICAS CLINICAS DEL EMBARAZO EN 113 MUJERES
 CON DIABETES INSULINO-DEPENDIENTE (32).**

Tamaño fetal durante el embarazo temprano		
Caract. Clínicas	← 6 días muy pequeño	→ 6 días muy pequeño
Número de Madres	69	44
Peso al nacer medio	3512 g.	2977 g.
Número de fetos con malformaciones	2	7

La tabla anterior muestra una mayor incidencia de malformaciones congénitas en los fetos que presentaron retardo en el crecimiento mayor.

---áres diabéticas.

Para mejorar los resultados en el período perinatal de los hijos de pacientes diabéticas, se requiere de una forma de tratamiento que preceda a la incidencia reducida de anomalías congénitas fetales, mientras que la evaluación bioquímica en el primer trimestre por medio de la prueba de la hemoglobina glicosilada, identificará a las madres que presentan riesgo de dar a luz a niños anormales. El control glicémico antes del embarazo dará lugar al medio endócrino necesario para la embriogénesis humana (34, 35).

ALTERACIONES BIOQUIMICAS EN LOS HIJOS DE MADRES DIABETICAS.

Teratogénesis metabólica.

La dependencia de la glucólisis durante las fases tempranas de la organogénesis hace que esta ruta metabólica sea el blanco mayor del efecto teratogénico. Se ha demostrado recientemente que la D- manosa produce efectos teratogénicos en cultivos de embriones de rata y esta teratogenicidad ha sido atribuida a una inhibición de la glucólisis (39).

Los agentes teratogénicos pueden generar sus efectos a través del desequilibrio en el balance del metabolismo energético, así como también de los precursores biosintéticos (24).

Los trastornos del metabolismo energético son característicos de la diabetes. La diabetes materna en las etapas tempranas del embarazo está asociada con una incidencia 2 a 3 veces más alta de malformaciones congénitas en el hijo. Puede ser que el defecto bioquímico primario se encuentre relacionado directamente con la hipoglicemia de la madre, o bien, cambios de otros metabolitos, como por ejemplo los cuerpos cetónicos (3).

En el caso de la diabetes gestacional, el proceso teratogénico se inicia por los cambios que ocurren en el sistema materno, y no tanto por una acción directa sobre el feto.

Durante el desarrollo, hay dos períodos críticos para la vulnerabilidad, siendo primero sensible el período de organogénesis, y el segundo el período que comprende el final de la etapa fetal y el inicio de la etapa neonatal. En el segundo período, las anomalías de desarrollo resultantes son más bien de naturaleza metabólica o funcional, más que las malformaciones anatómicas características del primer período. Las

-- anomalías durante el segundo período son las que involucran la maduración funcional de tejidos y la integración de retículos o plexos fisiológicos (40).

Las anomalías funcionales son más peligrosas en cuanto a su interferencia en el desarrollo, debido a que no se manifiestan y frecuentemente presentan latencia.

Un ejemplo de anomalía funcional de desarrollo homeostático de la glucosa al nacer, se presenta en las crías de las ratas levemente diabéticas, tratadas con un régimen que no precede a malformaciones anatómicas en el feto.

El síndrome hipoglucémico puede ser parcialmente atribuido en el nacimiento a una inhibición de la inducción de la enzima fosfoenolpiruvatoquinasa (perteneciente a las enzimas neonatales) en el desarrollo, por la hiperinsulinemia relativa generada en las madres. En los estudios realizados con los hijos de madres diabéticas, el desarreglo en el desarrollo se lleva a cabo por una alteración del ambiente materno. Sin embargo, sólo en el caso de las anomalías morfológicas, los desarreglos en el desarrollo pueden surgir por la interferencia en la interfase madre/feto que en este caso es la placenta corioalantónica. Una reducción en el aporte placentario de nutrientes al feto puede surgir por ligar la arteria uterina, lo que ocasiona retardo en el crecimiento fetal, el cual predispone a su vez a malformaciones fetales, pero si esto sucede en etapas más tardías de la gestación, en lugar de ello, se producen deficiencias metabólicas (41, 38).

Metabolismo materno.

Durante el embarazo diabético, en el combustible materno todos los demás nutrientes además de la glucosa, son también a--

-- normales, Así, las concentraciones de ácidos grasos libres en la mujer diabética embarazada no tratada con insulina, permanecen elevados durante el período de vigilancia de 24 horas según Gillmer y col. (109). Además las concentraciones de aminoácidos sensibles a la insulina, como lisina, isoleucina y valina se encuentran elevadas en mujeres que padecen diabetes gestacional con hiperglicemia de ayuno (3).

El incremento en las concentraciones de los nutrientes circulantes de todos tipos, (carbohidratos, proteínas y grasas) durante el embarazo diabético es importante (3, 38, 42).

La gravedad de los trastornos diabéticos en el embarazo se reflejan en algunas de las sustancias circulantes. Además, la gama completa de los nutrientes maternos circulantes puede llegar hasta el feto en cantidades aumentadas. Así, se ha observado que la hiperaminoacidemia en la circulación materna, permite predecir con seguridad la adiposidad del recién nacido de madres diabéticas que las concentraciones de los demás nutrientes maternos, y sucede igual para el caso de ácidos grasos libres. Otro hallazgo efectuado, es que también la hipertriglicéridemia del embarazo diabético se halla también vinculada con la macrosomía del recién nacido (17, 43).

Glucosa.

La disminución en la ingestión de alimentos, así como los vómitos y la náusea que con frecuencia aparecen en el embarazo, hacen que se manifieste una disminución en los requerimientos de insulina, y que aparezca la hipoglicemia en la primera mitad de la gestación. Durante la segunda mitad del embarazo, se manifiesta la acción antiinsulínica de las hormonas placentarias por la hiperglicemia post-prandial en la madre, manteniéndose

-- el paso de la glucosa hacia el feto. El paso entre estas dos etapas es gradual, no abrupto, como se puede ver en las fig. I y 2.

Después del parto los factores antiinsulínicos e hiperglicemiantes desaparecen, y el metabolismo intermediario se modifica, por la caída brusca de los requerimientos de insulina. En los casos de diabetes gestacional, con frecuencia se normaliza la prueba de tolerancia a la glucosa después del embarazo (44).

Numerosos estudios clínicos realizados en humanos han demostrado que también las mujeres diabéticas subclínicas, cuando están embarazadas, desarrollan una tolerancia disminuida a la demanda de glucosa. En estos trabajos realizados, se vió que la respuesta de la insulina a la demanda de glucosa fué incrementada, pero también defectuosa tanto en tiempo como en cantidad, comparada con la respuesta insulínica de las mujeres embarazadas normales. Una reversión de la glucosa al rango normal se observó de 6 a 8 semanas después del parto, pero la respuesta incrementada insulínica anormal persistió (30).

En pacientes diabéticas gestacionales, el desarrollo de la hiperglicemia también se encuentra relacionado con el defecto en tiempo y cantidad de liberación de insulina en respuesta a la glucosa. En relación con ésto, en estudios efectuados en ratas se observó que la tolerancia a la glucosa, después del parto, permanece deteriorada en las ratas diabéticas inducidas, en comparación al estado diabético virgen, indicando así el agravamiento del estado diabético por el embarazo (30, 45, 46).

Se ha demostrado que las ratas hechas diabéticas químicamente tienen una tolerancia a la glucosa deteriorada debido al embarazo. Así, a pesar de la respuesta aumentada de la insulina

Fig. 1 .MECANISMOS DE LOS TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA DURANTE EL EMBARAZO (44).

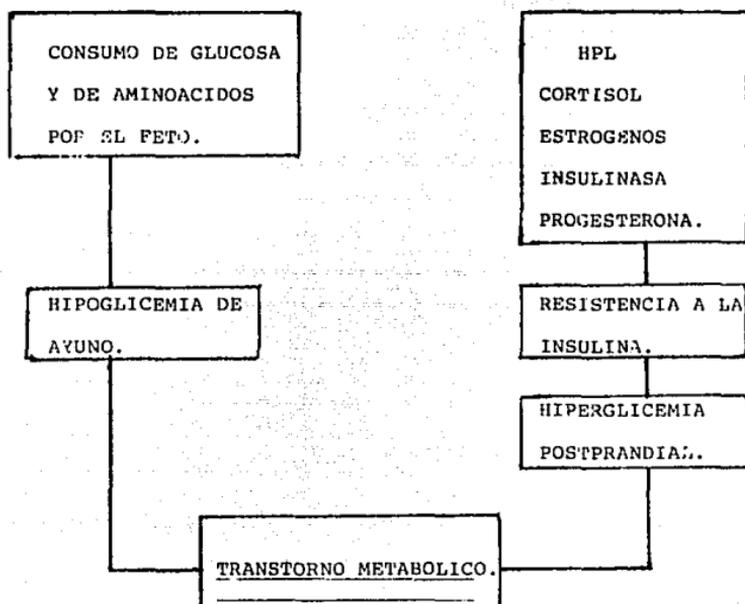
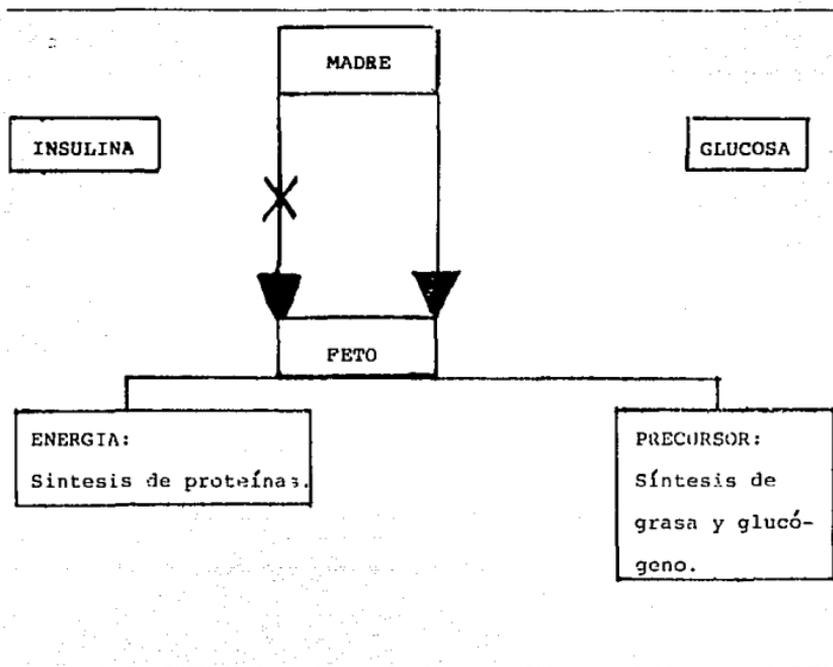


Fig. 2 .INTERACCIONES METABOLICAS EN EL EMBARAZO ASOCIADO
CON DIABETES (44).



-- a la glucosa durante las últimas etapas de la gestación en estos animales, la diabetogenicidad del embarazo es confirmada en este modelo experimental, lo cual evidentemente se aplica a las mujeres embarazadas diabéticas y a sus hijos (30, 47).

Gilmer y Person(II2) señalan a la notable inestabilidad diurna de la glucosa en la sangre materna, a la cual el feto se encuentra expuesto, de mujeres diabéticas tanto insulino-dependientes como no insulino-dependientes, y estos resultados son muy interesantes dada la sugerencia de que algunas células fetales pueden ser especialmente sensibles a cambios de glucosa, lo que puede ser de más relevancia que la hiperglicemia persistente en la producción de malformaciones fetales (48).

Watanabe e Ingalls(II3), encontraron en un estudio efectuado en ratones embarazadas hechas diabéticas con aloxana dieron lugar a numerosas malformaciones y a una mayor mortalidad entre crías de estos animales. Otros estudios efectuados con ratas diabéticas inducidas, resultaron con anomalías fetales (30).

Estudios in vitro usando suero diabético o suero al cual fueron añadidas glucosa o manosa, también originaron anomalías en roedores, idénticas a las notadas tanto en estudios in vivo como en humanos. El uso de la manosa en un estudios in vitro de cultivo de embrión, también produjo malformaciones, y demostró la existencia de inhibiciones relacionadas a la glucólisis

La adición de glucosa para preservar el flujo glicolítico o el incremento de oxígeno atmosférico desvía la teratogénesis de la manosa, de aquí se desprende que las perturbaciones de la glucólisis durante la embriogénesis juegan un papel importante en la embriopatía (49, 50).

En humanos, los embarazos complicados con Diabetes mellitus aumentan el riesgo de macrosomía fetal, aunque el grado exacto de intolerancia a la glucosa asociado a esta complicación no está bien definido, y se asocia a otros factores de riesgo que producen macrosomía (edad avanzada, alta paridad, obesidad, y gestación prolongada); en un estudio efectuado para determinar la incidencia de macrosomía, se halló una mayor frecuencia de esta complicación en el grupo de mujeres embarazadas con pruebas de tolerancia a la glucosa anormales, aunque sólo lo fueran levemente, y este hecho sugiere que no sólo las mujeres diabéticas, sino también las pacientes con anomalías menores en el metabolismo de los carbohidratos están en riesgo de parir un niño macrosómico (26, 51, 52).

Una hipótesis que se ha propuesto para explicar la adiposidad aumentada de los hijos de madres diabéticas, es que el incremento en la cantidad de ácidos grasos maternos libres origina un aumento en la transferencia de dichos ácidos libres hacia el feto. La glucosa sirve como fuente de alfa-fosfoglicerato, necesario para la esterificación del ácido graso libre (3,53).

Actualmente se ha comprobado ya que tanto en humanos, ratas y monos, el páncreas de fetos y lactantes de madres diabéticas es hiperplásico y secreta cantidades aumentadas de insulina.

La combinación de hiperglicemia y el aumento de la disponibilidad de los ácidos grasos libres, tiene como consecuencia una aceleración en la síntesis de triglicéridos en los adipocitos fetales, con la consecuente aparición de obesidad (53).

Por otro lado, un estudio fué realizado en humanos para determinar los efectos de infusión intrapartum de glucosa o de la solución Hartmann sobre la glucosa del cordón umbilical y sobre la glucosa materna, durante el manejo de parto de rutina,

-- y se encontró que el empleo de estas infusiones no presenta efectos adversos sobre la glucosa de la sangre fetal (54).

Hiperglicemia.

La hiperglicemia causa una disminución de la glucogenólisis hepática y un aumento de la actividad de la síntesis de glucógeno en el hígado. Al nacer el niño, la gran cantidad de glucosa transplacentaria termina bruscamente. En ese momento las concentraciones elevadas de insulina plasmática aumentan la caída normal de la glucemia que ocurre siempre después del nacimiento (3).

La hiperglicemia materna durante la diabetes gestacional se considera como el principal factor determinante de la obesidad fetal y de la hiperactividad de las células beta (30, 53).

Se menciona con frecuencia que el grado de hiperglicemia es proporcional al número de defectos embriológicos observados, pero debe tomarse en cuenta que la aparición de estos defectos es de origen multifactorial (29).

El feto que desde temprana edad gestacional se desarrolla en un medio hiperglicémico forma receptores celulares pancreáticos a la glucosa en estadios más tempranos, y, en consecuencia, secreta insulina en exceso. Este hiperinsulinismo fetal es el responsable de la hipoglicemia que se manifiesta al nacer y que se observa en un 30 a 60 % de los casos (29).

Se ha demostrado que la diabetes experimental acompañada de hiperglicemia también produce malformaciones fetales, pero las malformaciones que produce la administración de hexosas a animales no diabéticos son raras. A pesar de la disparidad en el patrón de malformaciones, el estado hiperglicémico coincide con

-- un incremento en la incidencia de las mismas. Los estudios in vitro en ratas embarazadas han mostrado un desarrollo alterado cuando la glucosa es añadida al suero materno normal y los efectos se relacionaron tanto con la dosis como con la edad. Se ha demostrado recientemente que los niveles elevados de glucosa en las ratas diabéticas se encontraba relacionado con niveles de sorbitol elevados (y niveles de inositol reducidos) en las crías, pero cuando la acumulación de sorbitol se previene con un inhibidor de la aldosa-reductasa, el rango de malformaciones no disminuye. La acumulación de sorbitol, por lo tanto, no parece estar vinculada directamente a los mecanismos teratogénicos del embarazo diabético, aunque una hiperacumulación de sorbitol puede tener efectos dañinos sobre el embrión en desarrollo (29, 55).

En estudios realizados durante los diferentes estadios de organogénesis, empleando la técnica de cultivo de embrión entero en embriones de ratones jóvenes (0-1 somitos y 2-3 somitos) y de otras edades (4-6 somitos), los cuales fueron expuestos por 24 horas a niveles de glucosa en exceso (5 y 8 veces los niveles de glucosa normales), se observó una alta incidencia de defectos del tubo neural (exencefalia) y este efecto está relacionado tanto con la dosis como con la edad. Los embriones más jóvenes fueron más frecuentemente afectados que los más viejos, y la mayoría de los embriones fueron más afectados con la dosis más alta, que con la más baja. La inhibición de la cerradura del tubo neural observada en este estudio es similar a la descrita en niños de madres diabéticas y se muestra así que la hiperglicemia juega un papel importante en la malformación. Esta inhibición de la cerradura del tubo neural puede haber sido debida a una bloqueo de la elevación del pliegue

-- neural. Un alto porcentaje de los embriones más jóvenes de este estudio estaban malformados, sugiriendo que este estadio puede ser más susceptible a todas las perturbaciones que pudieran presentarse, incluyendo los componentes del medio de cultivo. Así, la alta incidencia de malformaciones severas del SNC en combinación con el crecimiento retardado sugieren que los embriones de ratón no hubieran sobrevivido si hubieran estado similarmente afectados in vivo (56).

Estudios hechos en humanos por medio de evaluaciones de hemoglobina (licosilada, sugieren que la hiperglicemia materna, contrario a lo mencionado arriba, incrementa los niveles fetales de mioinositol, provocando síntesis alterada de surfactante en el pulmón fetal, conllevando hipoxia fetal y acidosis (53).

Estos y otros estudios llevados a cabo para determinar el potencial teratogénico de la hiperglicemia, dan evidencia adicional de que la glucosa sola es potencialmente teratogénica. Una posible explicación que se le da a la teratogenicidad de la hiperglicemia, es que la osmolaridad incrementada exagera las malformaciones provocadas por la hiperglicemia, pero hay estudios donde la osmolaridad del suero no se incrementa por arriba de los 300 mos/l que serían requeridos para responsabilizar a la osmolaridad como causa de las malformaciones (56, 57, 58).

Por último, se ha aceptado comúnmente que si la estreptozotocina es dañina para las células beta en los adultos, debe también dañar a las células en estadios más tempranos de desarrollo. Un estudio mostró recientemente que la estreptozotocina no daña el páncreas fetal humano y no afecta el número de células beta granulosas un día después de la inyección del agente citotóxico (59).

Hipoglicemia.

La hipoglicemia en la madre origina hipoglicemia en el feto, este estado estimula a las células beta del páncreas fetal, productores de insulina.

Se ha sugerido que la causa de hipoglicemia en neonatos retardados en su crecimiento es la disminución de las reservas de glucógeno hepáticas. El hallazgo de hipoglicemia intrauterina sugiere que las reservas con poco glucógeno al nacer pueden más bien ser el resultado que la causa de bajas concentraciones de glucosa en la sangre. Las posibles causas de la hipoglicemia fetal son reducidas a perfusión placentaria, abastecimiento inadecuado por parte de la madre, inadecuada transferencia placentaria, gluconeogénesis disminuida, y consumo de glucosa incrementado (44, 60, 61).

También se ha demostrado que la exposición a largo plazo a un medio conteniendo suero hipoglicémico inducido por insulina durante la fase de organogénesis temprana, puede afectar el desarrollo de los embriones de rata en un cultivo, y otros efectos fueron mediados a través de la interrupción del flujo glucolítico que constituye la principal ruta metabólica en este estadio embrionario. Otros experimentos fueron realizados para determinar si la exposición breve al medio hiperglicémico, partiendo de un medio hipoglicémico, a embriones de roedor durante períodos de desarrollo críticos tendría efectos adversos durante la organogénesis, no sólo con altas concentraciones de glucosa, sino también con concentraciones de glucosa normales. Los embriones de rata en el estadio temprano de pliegue de cabeza (9.5 días de gestación) crecieron in vitro por 48 horas hasta que ocurrió la cerradura del tubo neural.

No se produjeron lesiones dismorfogénicas en el medio de cultivo basal conteniendo 6 mM de glucosa (medio de control) ni en el medio hiperglicémico suplementado con glucosa. Los embriones de postimplantación fueron brevemente expuestos (1 hora) a medio hipoglicémico en el día 10.3 de gestación durante el cultivo basal. Después de la exposición al medio hipoglicémico durante 1 hora en el cultivo del medio de control, los embriones mostraron un menor retardo en el crecimiento y menor número de lesiones dismorfogénicas, mientras que la exposición al medio hipoglicémico por 1 hora durante el cultivo en medio hiperglicémico suplementado con glucosa resultó en un mayor retardo en el crecimiento y una ocurrencia incrementada de lesiones dismorfogénicas. Lo anterior indica que la exposición breve a la hipoglicemia puede afectar a la embriogénesis en el período de desarrollo crítico y que estos efectos son aumentados cuando los embriones son cultivados en medio hiperglicémico (62).

Durante el desarrollo embrionario temprano, hay períodos de vulnerabilidad metabólica, en los cuales, el embrión es absolutamente dependiente de la glucólisis antes del establecimiento del ciclo de Krebs y la actividad de transporte de electrones.

En el cultivo de embrión de rata, se ha demostrado que interrumpir el flujo glucolítico en este período por adición de manosa al medio de incubación ha precedido a defectos del tubo neural referidos como el síndrome "Honeybee". Estos datos sugieren que las lesiones dismorfogénicas mayores se desarrollan a partir de alteraciones menores de la glucólisis antes de que se establezca la madurez oxidativa del embrión. Un control muy estricto de la glucosa en la sangre a lo largo de los estadios gestacionales de las madres diabéticas demostraron que

-- se puede incrementar la frecuencia de la hipoglicemia materna durante períodos críticos de organogénesis. Si la dependencia de la glucólisis existe en el embarazo temprano humano temprano, los embriones humanos, durante un período limitado de dependencia de la glucólisis (de los días 19-24 gestacionales) será también susceptible a la hipoglicemia. Este estudio muestra que la hipoglicemia, por un período relativamente breve, tiene efectos dañinos en la embriogénesis de la rata (62).

Como fue ya señalado, en estudios realizados en ratas, una hora de hipoglicemia materna inducida por medio de insulina es teratogénica para los embriones durante los estadios tempranos de la neurulación, cuando son dependientes de la glucólisis ininterrumpida (días 9.5 a 9.7 de desarrollo). Para determinar si esta vulnerabilidad existe en estadios posteriores de desarrollo del tubo neural y de desarrollo del tubo cardíaco, se administró insulina (294 microunidades /ml) a ratas embarazadas por una hora, empezando después de que los embriones desarrollaron la capacidad para el metabolismo aerobio de la glucosa (día 10.6 de desarrollo). En este estudio, no se pudo detectar un efecto embriotóxico de una hora de hipoglicemia materna inducida por insulina comenzando en el día 10.6 de desarrollo.

Un período similar de hipoglucemia que ocurre más temprano en la neurulación (día 9.7) causa retardo en el crecimiento y anomalías en el desarrollo de los embriones. Los resultados indican que los efectos teratogénicos de la hipoglicemia in vivo breve, e inducida por la insulina, no se extiende más allá de la organogénesis temprana en las ratas. Este y otros estudios indican que la hipoglicemia materna no es teratogénica si se presenta en las últimas etapas del primer trimestre de desarrollo en humanos (63).

Los resultados anteriores concuerdan con los estudios in vitro de Akazawa y Col. (62), los cuales muestran que el suero de los animales hipoglicémicos es teratogénico para los embriones de rata entre los días 9.5 y 10.5 de desarrollo, pero no entre los días 10.5 y 11.5 (63).

También se estudiaron los efectos de la hipoglicemia en embriones de ratón en estadios de neurulación (correspondientes a la 3a.-4a. semana de desarrollo en la gestación humana) durante 24 horas en el cultivo. Comparados con los controles, los embriones expuestos a la hipoglicemia muestran que las concentraciones de glucosa aproximadamente a la mitad de los niveles maternos normales, fueron teratogénicos, pero no inhibieron el crecimiento, y que las concentraciones de glucosa correspondientes al 30 y 40 % de los niveles maternos normales resultaron letales para los embriones. Cuando se evaluaron los efectos del medio hipoglicémico durante 14 horas, también se produjeron malformaciones (64).

De los estudios mencionados, se observa que los efectos teratogénicos de la hipoglicemia son dependientes de la cantidad de tiempo de la exposición y del estadio de desarrollo en el que el embrión se encuentra. Sin embargo, permanece como una pregunta abierta a las investigaciones clínicas cuidadosas que deben enfocarse a las 3 primeras semanas de desarrollo, investigar si la hipoglicemia materna inducida por insulina tiene un potencial teratogénico para los embriones humanos.

Por otro lado, existen algunos estudios, todavía no concluyentes, que tratan de relacionar la hipoglicemia neonatal con la capacidad cerebral y la inteligencia. Cabe tomar en cuenta la posibilidad de que el desarreglo metabólico asociado con la diabetes en la mujer embarazadas puede afectar, de algún modo,

-- al cerebro del feto, dado que la glucosa es la principal fuente de energía del cerebro fetal (65,66).

Ácido araquidónico.

Dado que el ácido araquidónico tiene un papel importante en el proceso de fusión palatina y en su elevación, se consideró si este ácido podría estar involucrado en el mecanismo por el cual la diabetes genera sus efectos teratogénicos en el embarazo.

Se les administró ácido araquidónico a ratas diabéticas embarazadas durante el período de diferenciación de órganos (días 6 a 12). Cuando estos animales fueron comparados con ratas diabéticas embarazadas que no recibieron tratamiento se encontró que la incidencia de micrognacia se redujo de un 7 % en el grupo de control a 0.8 % en el grupo tratado con ácido araquidónico. La incidencia de defectos del tubo neural fue reducida de 11 a 3.8 %. La evidencia presentada indica que la proporción de defectos del tubo neural fué marcadamente alterada por la administración de ácido araquidónico durante el período de organogénesis.

Efectivamente el ácido araquidónico juega un papel importante en la elevación palatina y en su fusión, procesos análogos al plegamiento y fusión del tubo neural.

Este reporte demuestra que el ácido araquidónico exógeno genera un efecto protector importante en contra de la acción teratogénica de la hiperglicemia en modelos animales. Además, de que la hiperglicemia origina fallas en la fusión del tubo neural al afectar la disponibilidad de ác. araquidónico, lo cual hace a esta malformación embrionica similar a lo que se ha descrito para el paladar hendido producido experimentalmente. Por

-- lo tanto, los efectos teratogénicos de niveles elevados de glucosa en modelos animales tanto in vivo como in vitro, pueden ser significativamente disminuidos por la administración de ácido araquidónico exógeno(67).

Cuerpos cetónicos.

Al aumentar la resistencia a la insulina durante el embarazo también crece la predisposición a la cetosis en la mujer embarazada diabética. Los estímulos desencadenantes son infección, imposibilidad de satisfacer los requerimientos crecientes de insulina, y tensiones y agresiones de otros tipos. Los síntomas son poliuria y polidipsia al elevarse la glucemia, náusea, vómitos y depresión sensorial al aparecer la cetoacidosis.

Cuando surge la cetoacidosis no sólo es peligrosa para la madre sino que con frecuencia también es mortal para el feto.

En la diabetes pobremente controlada, los cuerpos cetónicos alcanzan niveles altos, y se sospechaba de ellos de ser teratogénicos potenciales, Además de que cruzan libremente la placenta e interactúan con el metabolismo energético fetal in vitro. También hay evidencia que sugiere que los cuerpos cetónicos son dañinos para el feto humano, aunque sus efectos no han sido establecidos aún adecuadamente (68,69).

Ya que el metabolismo en la diabetes frecuentemente refleja alteraciones en la homeóstasis de la glucosa, los argumentos en favor de la hiperglicemia como un factor teratogénico, se pueden aplicar también a la hiperketonemia. El efecto teratológico incrementado del beta-hidroxibutirato (BOHB) junto con la glucosa, in vitro, sugiere que existe sinergismo entre estos dos compuestos, el cual parece estar presente también en el embarazo diabético (60).

Se realizó un estudio por medio de la técnica de cultivo de embrión entero para determinar los efectos de BOHB sobre la organogénesis en embriones de ratón. Los embriones (3-4 y 5-6 somitos, metámeros) fueron expuestos por 24 horas a una mezcla racémica D-L de BOHB a diferentes concentraciones, resultando un patrón de desarrollo anormal, consistente en reducción del crecimiento e inhibición o retardo de la cerradura del tubo neural en las regiones craneal y/o caudales del embrión. Estos efectos fueron dependientes de la dosis y de la edad, así, los embriones más jóvenes fueron afectados más frecuentemente que los más viejos, y las dosis crecientes produjeron un rango más alto de malformaciones. La reducción del crecimiento mostró relaciones similares (68).

A nivel celular, se observaron vacuolas citoplásmicas en el neuroepitelio, parénquima y ectodermo, que resultaron ser mitocondrias que sufrieron un gran hinchamiento y pérdida de la densidad de la matriz, lo cual indica un desarreglo en el metabolismo energético. El hecho de que la proporción de cerradura del tubo neural se encuentre retardada, indica que el desarrollo del SNC es anormal en presencia de BOHB. El BOHB también inhibe, en algunos casos, o retarda la formación del tubo neural en la región caudal del embrión. Esto produce un neuroporo posterior excesivamente largo, e indica que los mecanismos de acción de BOHB no son específicos para procesos craneales. Además, este defecto es precursor posiblemente de anomalías tales como la espina bífida o la disgénesis sacral, dos malformaciones observadas en hijos de madres diabéticas.

Esto, es particularmente cierto cuando el período de tiempo de cultivo corresponde aproximadamente a la tercera parte de las cuatro primeras semanas de desarrollo humano, período de

--tiempo durante el cual el efecto teratogénico se presume que produce muchas de las malformaciones asociadas con el embarazo diabético (68).

En otro estudio, llevado a cabo en ratas para determinar la teratogenicidad de los cuerpos cetónicos, se observó que en el embrión temprano el metabolismo energético se basa casi exclusivamente en la glucólisis y se sugiere que va aumentando la importancia del ciclo de Krebs conforme va aumentando la edad gestacional. De manera similar, el embrión temprano tiene una baja capacidad para metabolizar BOHB, mientras que estadios gestacionales tardíos presentan una mayor proporción de su utilización, Así, parece que no hubo inhibición de la glucólisis por el BOHB (por medio de interacción con el sustrato) durante estadios embrionarios tempranos. De cualquier manera, el compuesto inhibe significativamente la glucólisis durante estadios embrionarios y fetales tardíos. De modo que la teratogenicidad de BOHB en el embrión temprano no es debida a sus efectos sobre la modulación de la glucólisis, aunque su mecanismo puede estar operando en períodos posteriores de la gestación (69, 70).

Es significativo el hecho de que BOHB inhibe el metabolismo de la glucosa durante períodos de crecimiento y desarrollo cerebral en los días I2 y I7 de desarrollo del embrión de rata, y por lo tanto puede interferir en este proceso. El hecho de que hijos de madres diabéticas que sufren episodios de cetosis durante el embarazo, puedan ser intelectualmente dañados, es aún tema de estudio (60).

La observación de que el BOHB durante el desarrollo embrionario puede inhibir la síntesis de RNA y DNA, es relevante a un mecanismo inducido para las malformaciones generadas por

-- este cuerpo cetónico durante el desarrollo embrionario temprano (70, 71).

De los trabajos anteriormente mencionados se desprende que el isómero D-BOHB es transportado preferencialmente a través de las membranas, siendo utilizado por la beta-hidroxi-butirato-deshidrogenasa que es específica para este isómero, y también que el BOHB puede inhibir la utilización de la glucosa en estadios embrionarios y fetales tardíos, mientras no se provea una fuente alterna de combustible debida a mínima actividad de la ruta metabólica de fosforilación oxidativa y el ciclo de los ácidos tricarbóxicos (TCA), aunque estadios embrionarios más tempranos no presentan dicha inhibición (71, 72).

También se ha demostrado que en presencia de cetosis, el corazón fetal exhibe cambios en su ritmo cardíaco, ocurriendo taquicardia, complicada por severas desaceleraciones posteriores.

La administración intravenosa de insulina a la madre, produjo una eliminación inmediata de los patrones de desaceleración de corazón (73, 74, 75).

INSULINA.

Introducción:

Hay varios tipos de células en los islotes de Langerhans, entre las cuales destacan las células alfa, productoras de glucagón, y las beta, productoras de insulina (I09). La insulina es una proteína con peso molecular aproximado de 6,000.

Está formada por dos cadenas, la A y la B, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas estas cadenas por puentes disulfuro que van de la cistina 7 y 20 de la cadena A, a la cistina 7 y 19 de la cadena B; además, existe un puente de cistina 6 a 11 en la cadena A. Esta última ligadura covalente es de mucha

-- importancia puesto que es ahí donde se supone que se encuentra el sitio activo de la hormona y porque allí se hallan, además, las diferencias estructurales de cada especie (109).

La insulina se sintetiza y se almacena en las células beta de los islotes pancreáticos, su síntesis se inicia a partir del DNA que se encuentra en el núcleo celular y que envía su código genético a través del RNAm a los ribosomas (3, 109).

La preproinsulina es un péptido con peso molecular de 12,000 que se sintetiza en las células beta y después se fragmenta enzimáticamente a otra molécula de peso molecular de 9000 que se conoce como proinsulina. A su vez, ésta se fragmenta en 2 partes; la insulina y un péptido de unión, conocido como péptido C. Los gránulos de secreción contienen la insulina y el péptido C en cantidades equimolares, así como pequeñas cantidades de proinsulina. La insulina circula en un lapso entre 3 y 5 minutos y es catabolizada principalmente en el hígado y el riñón.

En la circulación también se encuentra una pequeña cantidad de proinsulina, que tiene una vida media más prolongada, 4 veces más que la insulina, ya que no es catabolizada en el hígado. La actividad biológica de la proinsulina es sólo del 10 % en comparación de la insulina. El péptido C lo degrada el riñón y no tiene actividad biológica (6, 109).

La insulina acciona sobre el funcionamiento de las otras células del páncreas de tal manera que afecta la secreción de glucagon y somatostatina (6).

Estudios sobre la insulina dentro de la diabetes gestacional.

Como ya se ha mencionado anteriormente, en el embarazo normal ocurren modificaciones en los procesos metabólicos y sucede

- una resistencia periférica a la insulina. Los factores que poseen acción antagónica a la insulina son:
- Las insulinasas placentarias, cuya concentración aumenta a lo largo de la gestación.
 - El cortisol.
 - Estrógenos.
 - Progesterona, que modifica la acción celular de la insulina.
 - Lactógeno placentario, que promueve la lipólisis y disminuye la utilización periférica de la glucosa (fig. 2) (44, 65).

Se ha establecido que la tolerancia a la glucosa disminuye también en el embarazo diabético, en base a estudios hechos con ratas diabéticas embarazadas comparadas con el estado virgen. En uno de estos estudios la tolerancia a la glucosa permanece alterada de 1 a 2 meses post-partum, y la secreción de insulina no presenta cambios significativos (12).

Así se confirma que la célula beta tiene capacidad de adaptarse a los cambios endocrinos y metabólicos del embarazo por un aumento de la respuesta insulínica a la glucosa. Este hecho está bien documentado tanto en humanos como en ratas normales.

Se ha propuesto que en el embarazo la célula beta pancreática puede desarrollar un mecanismo especialmente sensible para responder a la glucosa, aunque la hiperplasia en los islotes puede ser en parte responsable de lo antes mencionado (3,76).

En la rata embarazada, la sensibilidad disminuida a la insulina ha sido atribuida a un deterioro en la unión de insulina, pero se han publicado resultados contradictorios respecto a esto. El hecho de que la respuesta de la insulina a la glucosa esté incrementada en el embarazo diabético muestra que el páncreas endócrino en las ratas embarazadas es capaz de cubrir aún, aunque sólo parcialmente los requerimientos insulínicos.

-- incrementados del embarazo. Parece que la sensibilidad a la insulina es anormalmente alta en las ratas diabéticas inducidas químicamente comparadas con las ratas vírgenes normales (58, 77).

Durante la gestación esta hipersensibilidad no se prolonga largamente en las ratas diabéticas, y no reincide después del parto. La disminución de la sensibilidad periférica a la insulina causada por la gestación persiste después de la terminación del parto en las ratas diabéticas químico-inducidas, contrastando con las ratas normales. Esto influye probablemente para la persistencia de la tolerancia disminuida a la glucosa (58).

Yen y col. (111) han señalado que el aumento en los requerimientos de insulina es de un 38 % en las mujeres diabéticas insulino-dependientes, pudiendo alcanzar un 100 % en las diabéticas no insulino dependientes. No hay mucha información disponible acerca de mediciones de los receptores maternos de insulina en el embarazo diabético. Los resultados de Neufield y col. (110) no señalan cambios en la unión de insulina con los monocitos durante la diabetes gestacional (no insulino-dependiente), pero sí una reducción importante en el enlace de la insulina en los obesos, antes de la insulino-terapia. También se midieron los receptores de insulina en el trofoblasto placentario en el embarazo diabético, hallándose éstos disminuidos, aunque este efecto podría atribuirse al hiperinsulinismo fetal. En resumen, en el embarazo, tanto la secreción disminuida de insulina como la reducción exagerada de la sensibilidad a la insulina son importantes desde el punto de vista fisiopatológico en la diabetes no insulino-dependiente (3, 48, 49).

Se cree que la diabetes gestacional consiste en una incapacidad funcional de las células beta del páncreas para satisfacer las demandas generadas por la unidad fetoplacentaria y para vencer la resistencia a la acción periférica de la insulina, y tal situación se acentúa con la progresión del embarazo.

Este tipo de diabetes, la cual se llamaría más adecuadamente "intolerancia a la glucosa en el embarazo", puede, si no es diagnosticada previamente, estar asociada con una proporción incrementada de niños muertos al nacer y muerte neonatal. La macrosomía fetal con sus riesgos incrementados de parto traumático, distocia de hombro, y/o cesárea, complica significativamente tales embarazos (44, 80).

La administración de insulina a ratas embarazadas y otras especies de mamíferos altera severamente los niveles de glucosa en los organismos tanto maternos como fetales, con lo cual se hace difícil evaluar los efectos directos de la insulina en el metabolismo de la glucosa durante el desarrollo fetal (56, 81).

El hiperinsulinismo fetal ha sido demostrado en el feto humano expuesto a altas concentraciones de glucosa. El embrión, sin embargo, no es capaz de dar una respuesta hiperinsulinémica en la gestación muy temprana (durante la organogénesis) y así se encuentra teóricamente protegido de los efectos teratogénicos potenciales de la insulina fetal. De este modo, la insulina fetal no parece ser un teratógeno, puesto que las células beta del páncreas que producen este péptido no se encuentran presentes en el embrión durante la mayor parte de la organogénesis, en el momento en el que las malformaciones parecen ser inducidas. Los niveles maternos de insulina son bajos en la rata diabética preñada y las malformaciones encontradas en las crías de animales embarazadas a las que se les adminis-

--tró dosis masivas de insulina no producen malformaciones embriológicas in vitro, y como se mencionó ya, la administración de insulina a animales diabéticos, con la finalidad de controlar la concentración de glucosa en la sangre hacia niveles normales decrece, más que incrementar el rango de las malformaciones. Un agente que sí es teratógeno en los animales hiperinsulinémicos es la hipoglicemia insulino-inducida (25, 60, 61, 65).

También se ha demostrado que el hiperinsulinismo condiciona a una hipoproteinemia por efecto anabólico de la insulina y a una hiperlipidemia secundaria por hiperinsulinismo e hiperestrogenismo. Se ha observado en humanos que después de la semana 24 de gestación, los lípidos aumentan de manera progresiva, sobre todo a expensas de los triglicéridos de origen hepático y de los ácidos grasos libres (17, 82).

Por otro lado, los niveles disminuidos de insulina en el suero diabético pueden contribuir a la producción de malformaciones. La insulina ha demostrado tener un efecto promotor del crecimiento y ha mostrado que es la hormona de mayor promoción de crecimiento en el feto. Varios estudios apoyan la observación de que la insulina es necesaria para el crecimiento, al menos in vitro, ya que en los embriones de rata mantenidos en un medio severamente hipoinsulinémico se inhibe marcadamente su crecimiento. Además, cuando se compara con el suero diabético que contiene niveles de insulina similares a los normales los embriones no retardan su crecimiento, aunque un número elevado de ellos presentan malformaciones. Está claro que sólo pequeñas cantidades de insulina son necesarias para el crecimiento normal, ya que cultivos control conteniendo 3 μ u/ml de insulina crecen tanto como los embriones de rata en un cultivo

--- que contiene 13 μ u/ml (34, 83, 84).

Con relación al gigantismo fetal, la insulina constituye, como se ha dicho, el factor esencial para el crecimiento fetal lineal, ya que regula la velocidad de utilización y consumo de glucosa, en cambio, la hormona de crecimiento desempeña, si acaso, un papel secundario en el crecimiento del feto. La macrosomía fetal se puede explicar como un aumento en el depósito de grasa y glucógeno como resultado de hiperinsulinismo, que a su vez es consecuencia de la hiperglicemia materna. Lo sugiere el hecho de que el páncreas del feto de la madre diabética presenta hiperplasia de los islotes de Langerhans con aumento de células beta, y de contenido de insulina (6, 44, 23).

También se ha propuesto que un exceso de insulina circulante puede ejercer una acción antagónica sobre la síntesis de células pulmonares fetales. Y así, se puede explicar que en el feto de la mujer diabética la maduración pulmonar se encuentra frecuentemente retardada, y la aparición del síndrome de dificultad respiratoria (22, 23).

Los trastornos bioquímicos que afectan la síntesis de surfactante parecen encontrarse en la formación y conservación de la lecitina, con acción tensoactiva máxima. Aún sigue siendo tema de estudio aclarar la acción de la insulina sobre la porción ácido-graso de la lecitina tensoactiva (3).

En 1974 O'Sullivan y col. (II*) demostraron una reducción significativa en la incidencia de macrosomía fetal en mujeres diabéticas gestacionales sometidas aleatoriamente a terapia de insulina cuando se compararon con mujeres diabéticas gestacionales tratadas sólo con dieta (85).

La concentración de insulina es sólo uno de muchos factores que están alterados en el medio fetal durante el embarazo diabético. El crecimiento del feto puede ser observado cómo análogo a un cultivo de tejido con la administración de combustibles maternos, y es profundamente afectado por la diabetes materna (48).

Diament y col. (3) han informado que las placentas de embarazos de diabéticos acumulan triglicéridos, fosfolípidos y glucógeno en proporción con las elevaciones de precursores metabólicos en el plasma materno. Estos autores observaron un aumento en la actividad de la enzima piruvato-cinasa en las placentas de mujeres con diabetes gestacional, y sugirieron que podría estar relacionado con hiperinsulinemia materna y fetal, puesto que tal enzima es dependiente de la insulina. También se señaló la disminución de la actividad de la piruvato-cinasa en las placentas de mujeres con diabetes insulino-dependiente. Una disminución de la actividad de la piruvato-cinasa puede iniciar pérdida de la capacidad del metabolismo anaerobio de la glucosa, la principal fuente de energía de la placenta.

Una pequeña disminución en la glucólisis placentaria podría producir una disminución importante en el transporte de sustrato dependiente de energía a través de la placenta, el cual es esencial para el desarrollo del feto (34, 44, 86, 87).

Varias evidencias clínicas y experimentales indican un papel importante de la insulina en los procesos anabólicos que tienen lugar durante la vida fetal tardía. Así, el feto de rata aparece como un modelo importante de crecimiento fetal rápido a partir de los últimos 5 días de gestación, el peso corporal del feto se incrementa 5 veces y la concentración de insulina en el plasma alcanza valores más altos que en cual---

-quier otro período de vida. En un estudio realizado sobre fetos de rata, se reportó que algunos órganos fetales tienen la capacidad de concentrar insulina sugiriéndose así que se encuentran equipados con receptores insulínicos. La más alta concentración de sitios saturables ligantes de insulina fué encontrada en el hígado. Durante el final de la gestación el proceso de maduración de los hepatocitos implicó etapas de receptor, como internalización de la hormona y la degradación, más bien que la ontogénesis por sí misma.

Los receptores insulínicos también fueron localizados en el tracto gastrointestinal fetal, en particular en las células epiteliales del intestino delgado, y el corazón fetal.

Al final de la gestación, el hígado se caracterizó por una gran capacidad para fijar la insulina. El sitio de unión de alta afinidad fué saturable y dentro de la edad del grupo en el cual esta propiedad fué investigada, pareció que también era parcialmente reversible. Este hallazgo concuerda con el de otros investigadores, de que los receptores insulínicos son ya abundantes durante el final de la vida uterina. En relación al manejo de la insulina, los hechos más importantes de la maduración de los hepatocitos implicó etapas de postreceptor, particularmente en los mecanismos de internalización y degradación de la hormona (88).

Aunque la glucosa es el principal agente que estimula la secreción de la insulina, en tejidos adultos de muchas especies las células beta de los recién nacidos están caracterizadas por una pobre capacidad de respuesta a esta hexosa. Aunque existe alguna sensibilidad de la glucosa durante el período fetal tardío, una respuesta marcada de los islotes no es observada todavía en el segundo día de vida neonatal. Esta respuesta

-- a la insulina es aún baja, comparada con la del islote adulto y algunos estudios in vitro indican que la glucose sola no produce una respuesta totalmente desarrollada. La transición de la nutrición placentaria a la parenteral acompañada de cambios digestivos y de comportamiento sugieren que los factores neuroendócrinos que se sabe que afectan la liberación de insulina en el adulto, empiezan a funcionar en el período neonatal temprano. Se efectuó un estudio donde se determinó que se desarrolla respuesta de la insulina neonatal al octapéptido colecistoquinina (CCK-8) y al carbacol (agente colinérgico) durante el período neonatal temprano en crías de rata, y que esta respuesta puede estar ligada a la maduración de un paso crítico de la secreción estimulada acoplada por estos agentes (89).

También algunas observaciones recientes indican que la insulina puede estimular el crecimiento de las células beta de los islotes pancreáticos in vivo. Mc Evoy (4) reportó que la administración de insulina a ratas diabéticas implantadas con páncreas fetales singénicos dió como resultado una masa de células beta 3 veces mayor en algunos de los receptores pancreáticos. Brown y col. (3) recientemente confirmaron estos resultados y demostraron que, con tratamiento prolongado de insulina, se puede llevar a cabo una reversión total de la diabetes por el trasplante de un sólo páncreas fetal a una rata adulta. No está claro en estos trabajos, si el incremento de células beta de los islotes es el resultado de la acción directa de la insulina, por lo que se han llevado a cabo estudios, para determinar si la insulina puede directamente estimular la replicación de las células beta directamente al menos en las células de los islotes de ratas neonatas, en cultivo monocepa. Los resultados demostraron que sí era posible.

Los estudios anteriores apoyan la idea por la cual la terapia temprana e intensiva de insulina puede incrementar la reserva de células beta y disminuir los subsecuentes requerimientos de insulina en sujetos con Diabetes mellitus insulino-dependiente (90).

En un estudio hecho con tejido pancreático neonato canino, implantado en la cavidad peritoneal de perros diabéticos se observó que el tejido neonatal puede sobrevivir y funcionar bajo estas condiciones, ya que el tejido de implante tuvo capacidad de secretar insulina en todos los animales receptores del estudio, y las respuestas secretorias a la presencia de glucosa fueron variables, aunque ninguna duplicó el patrón normal. Se presentaron niveles de glucosa cercanos a los normales en estos perros, pero fueron acompañados de hiperinsulinemia. Hay varias explicaciones para la hiperinsulinemia en ausencia de hipoglicemia. Los niveles de insulina en el plasma fueron medidos por radioinmunoensayo, un método que mide la actividad inmunológica de la insulina. El producto secretorio del tejido implantado puede haber contenido una cantidad mayor que la normal de proinsulina, o una insulina anormal que pudo haber sido producida. La proinsulina tiene los mismos efectos frente a la glucosa que la insulina, pero biológicamente es menos activa.

Es también posible que en presencia de hiperinsulinemia los receptores de insulina puedan haber sufrido baja regulación haciendo así a los perros más resistentes a la insulina. El implante funcionó por un período de dos a 6 semanas (91).

Insulina profiláctica.

El término insulina profiláctica implica el uso de insulina en pacientes con grados de hiperglicemia no suficientes para

-- inducir un aumento demostrable de la mortalidad perinatal, sino con objeto de reducir la frecuencia de ciertos tipos de morbilidad, como la macrosomía prenatal. Un punto de vista del mecanismo de acción de la insulina profiláctica sería que los umbrales usados para el control adecuado de la glucosa son demasiado altos, y que la reducción adicional de dichos niveles disminuirá la estimulación pancreática fetal, previniendo así hiperinsulinemia en el feto, la cual, al parecer, es la causa de macrosomía (3, 92, 93).

Un estudio fué realizado sobre tres grupos de mujeres diabéticas embarazadas, de los cuales el primero fué tratado con insulina y con dieta, el segundo tratado sólo con dieta, y el tercer grupo no recibió tratamiento alguno. Los resultados mostraron que la incidencia de niños que pesaron más de 4000 g fué la menor en el primer grupo, comparado con los otros dos.

La incidencia de parto operativo fué también menor en el grupo tratado con insulina y dieta. Por último, la incidencia de trauma al nacer fué la más baja en el primer grupo. Los resultados obtenidos de este estudio sugieren, así como otros publicados sobre el mismo tema, que el tratamiento profiláctico con insulina previene no sólo la macrosomía, sino también su secuela de parto traumático (85, 94, 95).

En otro estudio, ratas neonatas inyectadas con estreptozotocina exhibieron una diabetes aguda, la cual está caracterizada por una espontánea e incompleta remisión. Se estudió el efecto a corto y a largo plazo de la insulina exógena sobre el curso de la diabetes neonatal. El tratamiento con insulina disminuyó el porcentaje de animales glucosúricos en el día 5 después del nacimiento, comparado con el porcentaje de animales diabéticos no tratados con insulina. Alrededor del día 14 el peso corpo--

---ral y el contenido pancreático de insulina de los animales tratados fueron significativamente más altos que los valores correspondientes a los animales no tratados con insulina. Las pruebas de tolerancia a la glucosa llevadas a cabo secuencialmente indicaron que de 21 días a 7 meses la respuesta de insulina en el plasma de las ratas diabéticas tratadas fue claramente incrementada en comparación con la observada en el grupo no tratado con insulina (96).

Otro estudio registró la incidencia y tipos de malformaciones esqueléticas en crías vivas de ratas normales y ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina 2 semanas antes de la concepción. En algunos de los animales el tratamiento con insulina se inició una semana después de la inyección con estreptozotocina y continuó a lo largo del embarazo. Además, se siguió el desarrollo fetal al evaluar la calcificación del esqueleto en los días gestacionales 20 y 22. La diabetes manifiesta en la rata embarazada indujo un decremento en el peso fetal y en su viabilidad, y un marcado retardo en la maduración esquelética. Por otro lado, el 20 % de los fetos viables mostraron malformaciones esqueléticas, comprendiendo tanto micrognacia como el síndrome de displasia caudal. Estos defectos no fueron encontrados en las crías de las ratas control. Sólo 2 casos de síndrome de displasia caudal y ninguno de micrognacia fueron detectados en 233 crías de las ratas tratadas con insulina. Estos datos muestran la importancia de una estricta diferenciación en la cría de la rata diabética, ya que de otro modo se producen retardos en el crecimiento y verdaderas malformaciones. También demuestra que la corrección de la intolerancia materna a la glucosa es crucial para prevenir al feto de desarrollar malformaciones esqueléticas (25).

También se demostró que la diabetes inducida en ratas por estreptozotocina suprime el efecto estimulatorio que ejerce la adenosina sobre las células alfa y reduce fuertemente sus propiedades vasodilatadoras, y que estas anomalías pueden ser corregidas en gran parte por tratamiento a largo plazo con insulina con normalización de los niveles de glucosa (82).

De los estudios mencionados aquí se desprende que el tratamiento con insulina (suficiente para reducir la glucosuria diaria) aplicado durante la diabetes en el embarazo mejora marcadamente la recuperación de las reservas de insulina en el páncreas, además, el efecto del tratamiento origina una mejora permanente en la respuesta insulínica a la glucosa. También, se sugiere que las malformaciones fetales son atribuibles a la hiperglicemia como tal o a alguna consecuencia metabólica que acompaña a la deficiencia de insulina. Así las malformaciones pueden ser virtualmente eliminadas por la administración de insulina como se puede observar en las pruebas efectuadas en animales embarazadas inyectadas con estreptozotocina. De este modo, tanto la madurez esquelética retardada, como las malformaciones en los fetos diabéticos, posiblemente reflejan más el estado metabólico desarreglado de la madre durante el desarrollo. Las crías de rata diabética muestran más retardo en el crecimiento que macrosomía o hiperinsulinismo, además de que hallazgos previos indicaron que en estas crías el desarrollo de las células beta pancreáticas está retardado.

Sin embargo, los estudios anteriores realizados en ratas, contrastan con un caso reportado de una mujer diabética embarazada no insulino-dependiente, a la cual se le hizo infusión continua subcutánea de insulina. En esta paciente, se llevó a cabo un buen control diabético, asociado con euglicemia, con-

--centraciones de HbA_{1c} normales y un incremento significativo de los niveles de péptido C y glucagon en el plasma. El crecimiento fetal se aceleró durante la infusión constante de insulina a pesar de los niveles de glucosa normales en el plasma materno. El niño recién nacido fué grande (4530 g), con una gran acumulación de grasa en el tronco, hipoglicemia y policitemia. La normalización de los niveles de glucosa en el plasma materno no mejoró la macrosomía establecida ni previno las complicaciones neonatales que son comunes en los hijos de madres diabéticas (97).

Se ha sugerido que la teoría hiperglicemia-hiperinsulinismo cuenta en parte para que ocurra el exceso de peso en hijos de madres diabéticas.

Del estudio anterior se desprende que la macrosomía fetal ya establecida no es reversible y las complicaciones características de niños recién nacidos de madres diabéticas no fueron prevenidos por el control meticuloso de la glucosa en la sangre materna (97, 98).

Por último, algunos autores señalan que los defectos en la secreción de insulina son detectables en niños normales y que estos cambios en la secreción se deterioran con la intolerancia a la glucosa. Son marcadas las diferencias en las concentraciones de insulina inmunorreactiva del suero (IRI) y péptido C (PC) entre niños obesos y no obesos antes de que se desarrolle la diabetes. Después de que se desarrolla esta enfermedad, las diferencias desaparecen y los valores de IRI y péptido C en ambos grupos son similares y bajos (27).

ELEMENTOS TRAZA.

Zinc.

El zinc es un elemento traza el cual es esencial para la vida tanto animal como vegetal y es requerido universalmente por los seres vivos para la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas. El zinc es también necesario para el crecimiento y su deficiencia se asocia con síndromes que causan baja estatura y Dwarfismo (17, 93).

Recientemente, se ha mostrado mucho interés en el papel que juega el zinc en el embarazo, y su efecto sobre el crecimiento y desarrollo fetal. La deficiencia de éste elemento traza durante la gestación se encuentra asociada a diversas anomalías.

Se han efectuado muchos estudios en ratas no embarazadas hechas diabéticas con estreptozotocina o con aloxana, y se encontró que estos animales presentan niveles elevados de Zn y Cu en el hígado y riñón, así como también cantidades elevadas de Zn hepático. Además de la acumulación de metales en el hígado y en el riñón, la excreción de Zn por vía urinaria es característica de los pacientes con Diabetes mellitus. Se ha demostrado que la hiperzincuria ocurre en humanos, perros y conejos con diabetes (100, 101).

En estudios realizados en animales diabéticas embarazadas, por ejemplo en la rata, ésta se caracteriza por un metabolismo alterado de Zn, tanto en el metabolismo materno como en el fetal, y por la alta incidencia de malformaciones fetales (99).

En el embarazo diabético humano, a pesar de las grandes mejoras en el cuidado prenatal, aún hay alta incidencia de malformaciones congénitas. No solamente el paciente diabético se encuentra caracterizado por su metabolismo energético desorde-

--nado, sino que también ocurre metabolismo anormal de elementos traza, tales como el Zn o el Cu ya mencionados, y también el Fe (I02).

El embrión en desarrollo y también el feto dependen principalmente del plasma materno y del fluido uterino como su fuente de elementos traza. En el embarazo no diabético las concentraciones de Zn reducidas han sido reportadas en numerosos estudios. El estado relativo del Zn durante las etapas tempranas del embarazo ha sido asociado con aborto espontáneo, premadurez y malformaciones congénitas (92, I03).

El Zn disponible en el embrión en desarrollo (además del Zn contenido en el espermatozoides, el óvulo y el fluido seminal) es el que proviene en gran proporción de la sangre materna. La capacidad de la placenta para mediar la transferencia de nutrientes entre la madre y el feto, se incrementa con el tiempo, pero las ratas con deficiencia de Zn, en estudios realizados, presentan una caída inmediata de las concentraciones de Zn en el plasma y fluido uterino. Grandes volúmenes de sangre deben entonces ser requeridos para sustraer su Zn y otros nutrientes para proveer las cantidades requeridas para el desarrollo y crecimiento fetal (I03, I04).

Una deficiencia materna de Zn ha mostrado ser teratogénica en ratas y ratones, así como en monos, y ha sido implicada en la inducción de anomalías fetales en humanos. Un déficit transitorio de este metal en el embarazo temprano o medio puede afectar el desarrollo tanto de blastocistos de rata, como sus embriones. Se ha reportado previamente que existen grandes diferencias entre el tamaño y desarrollo morfológico en embriones de ratas diabéticas deficientes en Zn y que además, hay una a-

-- aparente relación directa entre los niveles maternos de Zn en el suero de este grupo y el grado de desarrollo embrionario en el día II.5 de gestación (I03, I04).

Un estudio efectuado sobre el nivel de Zn en los granulocitos, demostró que se encuentra significativamente disminuido en las mujeres de las cuales nacieron niños pequeños para la edad gestacional; también han sido relacionados niveles bajos de Zn en las mujeres con hijos anencefálicos (I7, I04).

Las concentraciones bajas de Zn en el hígado fetal debidas a la diabetes materna, tienen un efecto nocivo directo sobre el feto, puesto que el Zn desempeña un papel importante en la actividad de un gran número de enzimas, incluyendo las metaloproteínas, la timidino-quinasa, las DNA y RNA polimerasas, las cuales son parte del metabolismo integral de ácidos nucleicos (I0I).

De los estudios anteriores, se confirma que los cambios en los niveles de Zn ocurren en el embarazo, pero que no afectan directamente la incidencia de malformaciones, o de niños pequeños para la edad gestacional. Se sugeriría así, que para el primer caso, el peso al nacer está más relacionado con el patrón total de nutrientes o el perfil presente en la madre, que con excesos o deficiencias de nutrientes específicos.

Una cantidad de Zn en la dieta del 50 % de la cantidad establecida por los Consumos Dietéticos Recomendados parece asegurar un embarazo normal. La suplementación con 15-25 μg de Zn elemental y no más de 60 μg de Fe a la mujer embarazada se encuentra relacionada con niveles incrementados de Zn en el suero durante el primer trimestre de embarazo, dando así protección contra una deficiencia de elementos traza (I03, I05).

Calcio.

Las bajas concentraciones de Calcio en el plasma de las ratas diabéticas embarazadas han sido reportadas ampliamente. (100, 102, 106).

En el 50 % de los casos de hijos de madres diabéticas no insulino-dependientes se presenta hipocalcemia (calcio en el suero menor a 7 mg/dl). Las concentraciones de este elemento alcanzan un mínimo entre las 24 y 72 horas de nacidos.

Esta alteración en las concentraciones de Calcio se presenta en niños prematuros y en lactantes con asfixia neonatal (17, 107).

Se cree que la hipocalcemia neonatal en estos niños se debe a que las glándulas paratiroides tienen una menor capacidad de responder eficientemente a la hipocalcemia, en tanto que en los niños recién nacidos normales, las concentraciones de hormona paratiroidea en la sangre aumentan en respuesta a la disminución de Calcio sanguíneo que ocurre después del nacimiento (17, 108).

Otros factores que posiblemente intervienen en la hipocalcemia neonatal en los niños de madres diabéticas, son el exceso de calcitonina y las deficiencias metabólicas de vitamina D (3, 17, 104).

Indudablemente, gracias a los avances médicos se ha logrado abatir la mortalidad materna y reducir al mínimo la mortalidad perinatal, aunque ésto sólo sucede en los hospitales de nivel III en los países del tercer mundo.

Los recursos tecnológicos son indispensables para las embarazadas de alto riesgo, y no son suficientes los análisis rutinarios de laboratorio para ellas.

Los trabajos presentados aquí, abren algunas perspectivas promisorias en el tratamiento de la mujer diabética embarazada y su hijo, pero partiendo de la base de que se cuente con equipo médico competente y tecnología avanzada.

En la década de los 80, los esfuerzos en la atención de la diabética embarazada están dirigidos en su mayoría a disminuir las tasas de malformaciones fetales. Es bien sabido, que son de 2 a 4 veces más altas que en la población general de embarazadas y que esta frecuencia no ha variado significativamente en estas 2 últimas décadas. Los estudios se dirigen a investigar su etiopatogenia para intentar prevenirlas. El problema es multifactorial, sin malformaciones específicas.

La hipótesis más aceptada es la relacionada con transtornos metabólicos en el primer trimestre, especialmente las 7 primeras semanas de embarazo, esto es, la acción del medio nutritivo fetal en el período organogénico.

Los resultados a los que se ha llegado trabajando en óptimas condiciones de atención de embarazadas de alto nivel socioeconómico pueden hacer suponer que se pueden esperar pocos avances en el futuro en esta asociación de diabetes y embarazo.

Lógicamente, para que estos avances tengan el éxito deseado, deberá siempre individualizarse el seguimiento, el tratamiento y la conducta obstétrica, con un buen equipo médico.

CONCLUSIONES.

1- Los factores de riesgo que se asocian a la diabetes y al embarazo son: antecedentes familiares de diabetes, antecedentes de productos macrosómicos en gestaciones anteriores, obesidad, antecedentes de malformaciones congénitas en productos de embarazos anteriores, abortos espontáneos anteriores, y muertes perinatales.

2- En las causas de malformaciones de descendencia de padres diabéticos deben explorarse factores tanto genéticos como ambientales. Estas malformaciones se encuentran distribuidas por igual entre los dos sexos y no parecen existir tendencias étnicas.

3- El ambiente intrauterino en la mujer diabética se encuentra en cambio constante, con fluctuaciones anormales en las concentraciones de carbohidratos, lípidos y otros metabolitos. Además de un nivel alto o bajo de glucosa, la fluctuación de estos niveles también conlleva peligro de que ocurran malformaciones fetales.

4- Actualmente, no se sabe cual es la naturaleza ni el modo de acción de los factores lesivos en el embarazo diabético.

Se requieren más estudios de mujeres diabéticas en las cuales el control metabólico pueda obtenerse antes de la concepción y durante todo el período crítico de organogénesis del embrión.

5- Las mujeres diabéticas embarazadas reciben diversas medicaciones, algunas de las cuales pueden haberse tomado a comienzos del embarazo. Se sospecha que algunos medicamentos con teratogénicos como los hipoglucemiantes bucales y algunos edulcorantes, los cuales están siendo aún estudiados.

6- Los datos aquí presentados sugieren que un control

- cuidadoso temprano de la enfermedad materna puede ayudar a evitar la incidencia de malformaciones. Se debe intentar lograr el control óptimo del estado metabólico materno antes de la concepción.

7- La vigilancia de la mujer diabética embarazada debe ser realizada en equipo por los servicios de perinatología, endocrinología y dietología, con la finalidad de llevar el control metabólico lo más estrictamente posible, evitando la cetoadicidosis, la hipoglicemia y la hiperglicemia principalmente.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ABORTO: Terminación del embarazo antes de la viabilidad fetal.

AGENESIS: Desarrollo defectuoso o falta de órganos o partes.

AMNIO: Membrana fetal que contiene el líquido amniótico y el embrión.

ANTEPARTO: (también ANTENATAL) El período que va desde la concepción hasta la iniciación del trabajo de parto.

ATRESIA: Falta congénita de la apertura normal al exterior de los conductos internos.

BLASTOCISTO: Después de que la mórula pasa de las trompas de falopio al útero, se forma en ella una cavidad, la cavidad del blastocisto. Esto convierte a la mórula en una blastocisto.

CIGOTO: Esta célula es el inicio del ser humano, resultado de la unión del óvulo con el espermatozoide.

CETOACIDOSIS: La disminución de la lipogénesis en el metabolismo diabético produce la movilización de las grasas lo cual lleva a un aumento de los lípidos circulantes, que en el hígado van a producir cuerpos cetónicos, con la aparición de acidosis metabólica, cetonemia y cetonuria.

CETONEMIA: Presencia de cuerpos cetónicos en la sangre.

CONCEPCION: Unión fisiológica del espermatozoide y el óvulo.

CONGENITO: Una enfermedad o defectos físicos que están presentes desde el nacimiento y que puede ser debido a herencia o causado por una infección prenatal.

CORION: Una membrana embrionica que cubre el amnio, el líquido amniótico y al feto.

DIABETES MELLITUS: Un desarreglo en el metabolismo de los carbohidratos caracterizado por hiperglicemia y glucosuria como resultado de una inadecuada producción o utilización de insulina.

ECLAMPSIA: Toxemia del embarazo con presión arterial alta, edema, proteína en la orina, convulsiones y coma.

EMBRION: En los humanos, el estado de desarrollo entre la segunda y octava semana de embarazo.

ECTODERMO: Parte del disco embrionario de la cual se forma el sistema nervioso central y la piel.

ENDODERMO: Parte del disco embrionario de la cual se forman el tracto digestivo, pulmones, hígado, páncreas y glándula hipófisis anterior.

ESTENOSIS: Estrechez o contricción de un conducto u orificio natural. Puede ser congénita o adquirida.

ESTREPTOZOTOCINA: Agente citotóxico que ataca a las células beta de los islotes pancreáticos. Su uso se encuentra dentro de la investigación. Se emplea en la actualidad con preferencia a la aloxana para inducir diabetes, debido a que presenta menos efectos laterales.

ETIOLOGIA: La causa de una enfermedad.

FETO: El embrión en desarrollo después del segundo mes de embarazo.

GRÁVIDA , GRAVIDEZ: Referente a un embarazo, independientemente de su duración.

HERNIA: Lesión producida por la dislocación y salida total o parcial de una víscera u otra parte blanda fuera de la cavidad en que ordinariamente se halla encerrada, a través de un orificio natural o accidental.

HIDRANNIOS: Líquido amniótico que el feto traga y posteriormente excreta hacia la sangre materna.

HIPERINSULINISMO: Transtorno del organismo por exceso de secreción de los islotes de Langerhans del páncreas o por excesivas dosis de insulina en el tratamiento de la diabetes.

HIPERGLICEMIA: Presencia de glucosa en la sangre en cantidades superiores a 0.80-1.05 gr glucosa/lit.

HIPERPLASIA: Multiplicación anormal de las células de un tejido, hipertrofia numérica.

HIPERBILIRRUBINEMIA: Presencia de concentraciones elevadas de del pigmento bilirrubina en la sangre.

HIPOGLICEMIA: Disminución de la cantidad normal de glucosa en la sangre.

HIPERAMINOACIDEMIA: Presencia de concentraciones elevadas de aminoácidos en la sangre.

HIPERLIPIDEMIA: Presencia de concentraciones elevadas de lípidos en la sangre.

IMPLANTACION: Es cuando el blastocisto se incrusta en el endometrio, lo cual ocurre durante la segunda semana de gestación.

MESODERMO: Parte del disco embrionario de la cual se desarrollan el corazón, el sistema circulatorio y el tejido musculoesquelético.

MORBILIDAD: Estado de enfermedad.

MORBIMORTALIDAD: Número proporcional de enfermedad y defunciones en población y período de tiempo determinados.

MACROSOMIA: Anomalía caracterizada por el extraordinario volumen del cuerpo de los niños al nacer. Se les denomina niños macrosómicos a los que tienen un peso al nacer de 4.5 k o más.

MORULA: La división mitótica del cigoto por resultado de la formación de células hijas llamadas blastómeros. Cuando se han formado entre 12 y 16 blastómeros, al grupo de células de forma esférica se le llama mórula.

MULTIGRAVIDA: Una mujer que está en el segundo, o cualquier embarazo subsiguiente.

NULIGRAVIDA: Una mujer que nunca antes ha estado embarazada.

NORMOGLICEMICO: Que tiene una cantidad normal de glucosa en la sangre.

NEURULACION: La formación de la lámina neural y de los pliegues neurales y su cierre para formar el tubo neural, se llama neurulación.

NEUROPOROS: El tubo neural comienza a formarse alrededor de los 22 o 23 días de desarrollo en el embrión, y temporalmente está abierto tanto en su extremo craneal (rostral) como en el caudal. Estas aberturas, denominadas neuroporos, se cierran durante la cuarta semana en condiciones normales.

NOTOCORDA: La notocorda es un bastón celular que se desarrolla a partir del proceso notocordal y define al eje primitivo del embrión. La notocorda es la estructura alrededor de la cual se forma la columna vertebral. Luego experimenta degeneración y desaparece.

OBESIDAD: La presencia de una cantidad anormal de tejido graso.

GLUCOSURIA: Estado patológico del organismo que se manifiesta por la presencia de glucosa en la orina.

CETONURIA: Presencia de cuerpos cetónicos en la orina.

NEONATAL: Perteneciente a las primeras semanas después del nacimiento.

PARTO DISTOCICO: Parto anormal. Es cuando en el curso del mismo se presentan dificultades o incidentes que obligan a la intervención del médico.

PERINATAL: Alrededor del momento del parto, antes y después del mismo.

POLIDIPSIA: Sed insaciable o excesiva.

POLIFAGIA: Hambre exagerada.

POLIURIA: Secreción excesiva de orina (más de 1.800 g. en los hombres y de 1.500 en las mujeres).

POLIHIDRAMNIOS: Exceso de líquido amniótico.

PREECLAMPSIA: Enfermedades del embarazo, caracterizadas por hipertensión, albuminuria y edema.

PRIMIGRAVIDA: Mujer que se embaraza por primera vez.

POSTNATAL: Posterior al parto.

PREIMPLANTACION: Período de tiempo previo a que el blastocisto se incruste en el endometrio.

POSTIMPLANTACION: Período de tiempo posterior a la implantación.

PROTRUSION: Acción que impulsa a un órgano hacia adelante en condiciones exageradas o anormales.

SEPTUM PRIMUN: El corazón primitivo. A partir de la pared dorsocraneal de la aurícula primitiva, crece una membrana en forma de semiluna, llamada el septum primun. A continuación se forma una segunda membrana semilunar, el septum secundum, a partir de la pared ventrocraneal de la aurícula, al lado derecho del septum primun. El septum primun se convierte en la válvula del orificio oval, el cual se cierra después del nacimiento.

SINCITIOTROFOBLASTO: Durante la segunda semana de desarrollo, la mucosa del útero materno está en su fase secretoria en el momento en el que se produce la implantación. El sincitiotrofoblasto es una masa protoplásmica multinucleada gruesa, que invade el endometrio que contiene capilares y glándulas, y el blastocisto así, se hunde con lentitud en el endometrio.

En el sincitiotrofoblasto aparecen espacios aislados llamados lagunas, que pronto se llenan de sangre materna y de secreciones de glándulas endometriales. Este líquido nutritivo o embriótrofo pasa hacia el disco embrionario por difusión.

SOMITOS: Los somitos son precursores de músculos, vértebras y de gran parte de la dermis. Se forman unos 38 pares de somitos durante el llamado período somítico (días 20 a 30). Por último se desarrollan de 42 a 44 pares. Durante el período de los somitos se emplea su número para determinar la edad del embrión.

TERATOGENESIS: Estudio de las condiciones que originan a las anomalías congénitas.

TERATOLOGIA: Estudio de las diversas anomalías del organismo tanto animal, como vegetal. Es una rama muy importante de la embriología

TUBO NEURAL: Conforme se desarrolla la notocorda, el ectodermo embrionario que está sobre ella y el mesodermo adyacente se engrosan para formar la lámina neural. Esta origina el sistema nervioso central. Hacia el día décimo-octavo de desarrollo la lámina neural se invagina a lo largo de su eje para formar el surco neural con pliegues neurales a cada lado. Al finalizar la tercera semana, los pliegues neurales han empezado a acercarse y a fusionarse, y convierten a la lámina neural en tubo neural.

BIBLIOGRAFIA:

1. Elahi, D. Anderson, D.K. Muller, D.C. Tobin, J.D. Brown, J.C. and Andres, R:
The enteric enhancement of glucose-stimulated Insulin Release.
The role of GIP in aging, obesity, and non-insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetes 33:950-57, 1984.
2. Genuth, S:
Classification and diagnosis of diabetes mellitus.
Clin. Diabetes 1:1-20, 1983.
3. Pitkin, R.M:
Clínicas obstétricas y ginecológicas.
Vol. I-1981 Ed. Interamericana, México, D.F., 1981
4. Wright, S.W. Warkani, J. and Fraser, F.C:
Tratado de pediatría.
Ed. Interamericana, México, D.F. , 1978.
5. Hatch, D.J:
Analgesia in the neonate.
Br. Med. J. 294:920, 1987.
6. Sandler, S. Andetsson, A. Hellestrom, G. Peterson, B. Sweene, I. Bjoerken, G. and Groth, C.G:
Preservation of morphology, insulin biosynthesis, and insulin release of cryopreserved human fetal pancreas.
Diabetes 31:238-41, 1982.
7. Oney, T. and Kaulhausen, H:
The value of angiotensin sensitivity test in the early diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142:17-20, 1982.

8. Read, A.P. Fennell, S.J. and Donnai, D:
False positive results with the qualitative amniotic fluid
acetylcholinesterase test.
Lancet I:329, 1981.
9. Archibald, A. and Dale, G:
Amniotic fluid acetylcholinesterase
Lancet I:330, 1981
10. Minkoff:
The medical significance of the obstetric history.
Am. Fam. Physician 27:164-6, 1983.
11. Roberts, A.R. and Baker, J.R:
Relationship between fetal growth and maternal fructosamine in
diabetic pregnancy.
Obstet. & Gynecol. 70:242-46, 1987.
12. Zárate Treviño, A:
Diabetes mellitus, bases para su tratamiento.
Ed. Trillas, México, D.F. 1989.
13. Haddow, J.E. Palomaki, G.E. and Knight, G.J:
Can low birth weight after elevated maternal serum alpha-fetoprotein
be explained by maternal weight?
Obstet. & Gynecol. 70 :480-85, 1987.
14. Eden, R.D. Jelovsek, F.R. Kodack, L.D. Kilam, A.P. and Gall,
S.A:
Accuracy of ultrasonic fetal weight prediction in preterm infants
Am. J. Obstet. Gynecol. 147:43-47, 1983.
15. Wendell.
Embriología.
Ed. Interamericana, México, D.F. 1985.

16. Winter, R:
Prenatal diagnosis of fetal malformations from the obstetrician's viewpoint.
Wien. Klin. Wochenschr. 95:67-68, 1983.
17. Huffstadt, A.J.C:
Malformaciones congénitas.
Ed. El Manual Moderno, México, D.F., 1981.
18. Pedersen, F.J. and Manton, M:
Obstetric ultrasonography: recent observations in first trimester of pregnancy.
Eur. J. Radiol. 4:167-8, 1984.
19. Macfarlane, A:
Screening for congenital dislocation of the hip.
Br. Med. J. 294:1047, 1987.
20. Pijlam, B.M. De Koning, W.B. Wladimiroff, J.W. and Stewart, P.A:
Detection of fetal structural malformations by ultrasound in insulin-dependent pregnant women.
Ultrasound Med. Biol. 15:541-3, 1989.
21. Vinzileos, A.M. Campbell, W.A. Nochimson, D.J. and Weinbaum P.J:
Antenatal evaluation and management of ultrasonically detected fetal anomalies.
Obstet. & Gynecol. 69:640-60, 1987.
22. Tenenbaum, D.G. Piasecki, G.J. Oh, W. Rosenkrantz, T.S. and Jackson, B.T:
Fetal polycythemia and hyperviscosity: effect on umbilical blood flow and fetal oxygen consumption.
Am. J. Obstet. Gynecol. 147:48-51, 1983.
23. Soothill, P.W. Nicolaidis, K.H., and Campbell, S:
Prenatal asphyxia, hyperlacticaemia, and erythroblastosis in growth retarded fetuses.

Br. Med. J. 294:1051-53, 1987.

24. Novak:

Tratado de ginecología.

Ed. Interamericana, México, D.F. 1985.

25. Eriksson, U. Dahlstrom, E. Sune, K. and Hellstrom, G:

Increased incidence of congenital malformations in the offspring of diabetic rats and their prevention by maternal insulin therapy.

Diabetes.30:1-6, 1982.

26. Leikin, E.L. Jenkins, J.H. Pomerantz, G.A. and Klein, L:

Abnormal glucose screening test in pregnancy: a risk factor for fetal macrosomia.

Obstet. & Gynecol. 69:570-73, 1987.

27. Snehalatha, C. Ramacharram, P A. Mohan, anⁿ Viswanathan, M:

Insulin response in obese and nonobese offspring of conjugal indian diabetic parents with increasing glucose intolerance.

Pancreas.1:139-42, 1986.

28. Mills, J.L. Fishl, A.R. Knopp, R.H. Ober, C.L. Jovanovic, L.G. and Polk, B.M:

Malformations in infants of diabetic mothers: Problems in study design.

Prev. Med. 12:274-86, 1983.

29. Molsted Pedersen, L.:

Pregnancy and diabetes. A survey.

Acta Endocrinol. suppl 238:13-19, 1980.

30. McCarter, R.J. Kessler, I.I. and Comstock, G.W.:

Is diabetes mellitus a teratogen or a coteratogen?

Am. J. Epidemiol. 125:195-205, 1987.

31. Connell, F.A. Vadheim, C. and Emanuel, I.:
Diabetes in pregnancy: A population-based study of incidence, referral for care, and perinatal mortality.
Am. J. Obstet. Gynecol. 151:598-603, 1985.
32. Pedersen, J.P. and Molsted Pedersen, L.:
Early growth delay predisposes the fetus in diabetic pregnancy to congenital malformation.
Lancet. I :737 , 1982.
33. Hill, L.M. Breckle, R. Wolfgram, K.R. and O'Brien, P.G.:
Oligohydramnios: Ultrasonically detected incidence and subsequent fetal outcome.
Am. J. Obstet. Gynecol. 147:407-10, 1983.
34. Gardfield, R.E. Puri, C.P. and Csapo, A.I.:
Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor.
Am. J. Obstet. Gynecol. 147:21-27, 1983.
35. Hanson, U, Persson, B. Enochson, E. Per Lennerhagen, K. Lindgren, F. Lundstrom, V. Lunell, N.O. Nilsson B.A. and Nilsson, L.:
Self-monitoring of glucose by diabetic women during the third trimester of pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 150:817-21, 1984.
36. Perkins, R.P.:
The neonatal significance of selected perinatal events among infants of low birth weight. II. The influence of ruptured membranes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 142:7-16, 1982.
37. González, C.A. Medellín, A. Triana, H.C. Triana, A.E. y Ovalle, F.:
Diabetes y embarazo.
Obstet. Ginecol. Mex. 49:189, 1981

38. Clough, J.R.:
Energy metabolism during mammalian embryogenesis.
Bioch. Soc. Trans. 13:77-79, 1985.
39. Miller, E. Hare, J.W. Cloherty, J.P. Dunn, P.J. Gleason, R.E. Soeldner, J.S. and Kitzmiller, J.L.:
Elevated maternal Hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers.
N. Eng. J. Med. 304:1331-33, 1981.
40. Klein, N.W. Vogler, M.A. Chatot, C.L. and Pierro, L.J.:
The use of cultures rat embryos to evaluate the teratogenic activity of serum, cadmiun and cyclophosphamide.
Teratology. 21:199-208, 1980.
41. Cammu, H. Velkeniers, B. Charels, K. Vinken, W. and Amy, J.J.:
Idiopathic acutty fatty liver of pregnancy associated with transient diabetes insipidus, case report.
Br, J. Obstet. Gynecol. 94:173-78, 1987.
42. Artal, R. Mosley, G.M. and Dorey, F.J.:
Glycohemoglobin as a screening test for gestational diabetes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 94:173-78, 1984.
43. Brustman, L. Oded Langer, F. Engel, S. and Mazzeq R.:
Varied self- monitored blood glucose data vs. glycosilated hemo-
globin and glycosilated serum protein as a mean of predicting
short- and long-term metabolic control in gestational diabetes.
Am. J. Obstet. Gynecol. 157:699-703, 1987.
44. Moreno Ruiz, Palacio Vasco, y Espinosa de los Monteros:
Malformaciones congénitas de los hijos de madres con alteración
en el metabolismo de la glucosa.
Bol. Med. Hosp. Inf. Méx. 45:666-670, 1988.
45. Oded Langer, F. Brustman, L. and Mazzer, R.:

The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy.

Am. J. Obstet. Gynecol. 157:758-63, 1987.

46. Salemans, T.H. Van Dieijen, V. and Brombacher, J.:
The value of HbA1c and fructosamine in predicting impaired glucose tolerance. An alternative to OGTT to detect diabetes mellitus or gestational diabetes.
Ann. Clin. Biochem. 24:447-52, 1987.
47. Weiss, B.D. Senf, W. and Udall, W.:
No relationship between pregnancy complications and variations in the blood glucose levels among non diabetic women.
J. Gen. Inter. Med. 4:465, 1989.
48. Editorial.:
Abnormal infants of diabetic mothers.
Lancet. I:633-34, 1980.
49. Funaki, K. and Mikamo, K.:
Developmental-stage-dependent teratogenic effects of maternal spontaneous diabetes in the chinese hamster.
Diabetes. 32:637-43, 1983.
50. Freinkel, N. Lewis, N. Akazawa, S. Roth, S. and Gorman, L.:
The Honeybee syndrome. Implications of the teratogenicity of mannose in rat embryo culture.
N. Eng. J. Med. 310:223-30, 1984.
51. Chavernak, F.A. Isaacson, G. and Mahoney, M.J.:
Advances in the diagnosis of fetal defects.
N. Eng. J. Med. 315:305-7, 1986.
52. Rydhstrom, H. and Ingermarsson, I.:
The extremely large fetus. Antenatal identification, risks and proposed management.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 68:59-63, 1989.

53. Ylinen, K.:
High maternal levels of Hemoglobin A1c associated with delayed fetal lung maturation in insulin-dependent diabetic pregnancies. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 66:263-66, 1987.
54. Loong, E.P.L. Lao, T.T.H. and Chin, R.K.H.:
Effects of intrapartum infusion of 5 % dextrose or Hartmann's solution on maternal cord blood glucose. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 66:241-43, 1987.
55. Gabbe, S.G.:
Management of diabetes mellitus in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153:824-8, 1985.
56. Sadler, T.W.:
Effects of maternal diabetes on early embryogenesis: Hyperglycemia induced exencephaly. *Teratology.* 21:349-56, 1980.
57. Eriksson, U.F. Dahlstrom, E. and Styruć, J.:
Metabolically determined teratogenesis: Malformations and maternal diabetes. *Bioch. Soc. Trans.* 13:77-82, 1985.
58. Triadou, N. Portha, B. Picon, L. and Rosselin, G.:
Experimental chemical diabetes and pregnancy in the rat. Evolution of glucose tolerance and insulin response. *Diabetes.* 31:75-79, 1982.
59. Tuch, B.E. Turtke, J.R. and Simeonovic, C.J.:
Streptozotocin is not toxic to the human beta-cell. *Diabetologia.* 32:678-84, 1989.
60. Eriksson, U.F. Karlsson, M.G. and Styruć, J.:
Mechanisms of congenital malformations in diabetic pregnancy. *Biol. Neonate.* 51:113-18, 1987.

61. Reece, E.A. and Hobbins, J.C.:
Diabetic embryopathy: Pathogenesis, prenatal diagnosis and prevention.
Obstet. and Gynecol. Survey. 41:325-35, 1985.
62. Akazawa, M. Akazawa, S. Hashimoto, M. Akasi, M. Yamazaki, H. Tahara, D. Yamamoto, H. Yamaguchi, Y. Nakanashi, T. and Nagata S.
Effects of brief exposure to insulin-induced hypoglycemic serum during organogenesis in rat embryo culture.
Diabetes. 38:1573-78, 1989.
63. Buchanan, T.A. and Sipos, G.F.:
Lack of teratogenic effect of brief maternal insulin-induced hypoglycemia in rats during late neurulation.
Diabetes. 38:1063-66, 1989.
64. Sadler, T.W. and Hunter, E.S.:
Hypoglycemia: How little is too much for the embryo?
Am. J. Obstet. Gynecol. 157:190-93, 1987.
65. Zárate, Mucía-Alger, Paniagua, Canales y Mc Gregor.:
Tratamiento de la diabética embarazada.
Gaceta médica de México. 114:147-155, 1978.
66. Clapp, J.F. McLaughlin, M.K. Gellis, J. Hemhill, C. and Catalan P.M.:
Regional distribution of cerebral blood flow in experimental intrauterine growth retardation.
Am. J. Obstet. Gynecol. 150:843-46, 1984.
67. Goldman, A.S. Baker, L. Piddington, R. Marx, B. Herold, R. and Egler, E.:
Hyperglycemia-induced teratogenesis is mediated by a functional deficiency of arachidonic acid.
Proc. Natl. Acad. Soc. 82:5227-31, 1985.

68. Horton, W.E. and Sadler, T.W.:
Effects of maternal diabetes on early embryogenesis. Alterations in morphogenesis produced by the ketone body, B-hydroxybutyrate. *Diabetes*. 32:610-16, 1983.
69. Young, R.E.:
Insulin treatment of diabetic ketosis.
Lancet. I:737, 1982.
70. Horton, W.E. Sadler, T.W. and Hunter, E.S.:
Effects of hyperketonemia on mouse embryonic and fetal glucose metabolism in vitro.
Teratology. 31:227-33, 1985.
71. Lewis, N.J. Akazawa, S. and Freinkel. N.:
Teratogenesis from B-Hydroxybutyrate during organogenesis in rat embryo organ culture and enhancement by subteratogenic glucose.
Diabetes. 32, Suppl I:P. IIA, 1983.
72. Freinkel, N. Cockcroft, Lewis, N Gorman, L. Akazawa, S. and Phillips.:
The 1986 McCollum Award Lecture: Fuel-mediated teratogenesis during early organogenesis: The effects of increased concentrations of glucose, ketones or somatomedin inhibitor during rat embryo culture.
Am. J. Clin. Nutr. 44:986-95, 1986.
73. Rasanen, R.J. and Kirkinen, P.:
Growth and function of human fetal heart in normal, hypertensive and diabetic pregnancy.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 66:349-53, 1987.
74. Huges, A.B.
Fetal heart rate changes during diabetic ketosis,
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 66:71-73, 1987.

75. Bocking, A. Adamson, L. Carlmichael, L. Patrick, J. and Probert, G.:
Effect of intravenous glucose injections on human maternal and fetal heart rate at term.
Am. J. Obstet. Gynecol. 148:414, 1984
76. Sánchez Ramos, J. y Durán García, S.:
Evaluation of the insulin requirements with an artificial pancreas in the pregnant woman with gestational insulin-dependent diabetes.
Med. Clin. (Barc.). 93:88-92, 1989
77. Baker, L. Egler, J.M. Klein, S.H. and Goldman, A.S.
Meticulous control of diabetes during organogenesis prevents congenital lumbosacral defects in rats.
Diabetes. 30:955-59, 1981.
78. Langer, O. Anyaegba, A. Brustman, L. Guidetti, D. and Mazzer, R.:
Gestational diabetes: Insulin requirements in pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 157:699-75, 1987.
79. Shyh, J.; Beyer, M. Butt, L. Manis, D. and Friedman.:
New onset diabetes in kidney transplant recipients.
Diabetes. 32, Suppl. 1: P.IIA.
80. Wouters, E.J. Pley, E.A. and de Jong, P.A.:
Fetal macrosomia, as an important indicator of fetal malformation syndrome: Ultrasonic findings in two cases.
Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 32:253-57, 1989.
81. Sadler, T.W.:
Effects of maternal diabetes on early embryogenesis: I- the teratogenic potential of diabetic serum.
Teratology. 21:339-47, 1980.

82. Gross, R. Hillaire-Buys, D. Bertrand, G. Ribes, G. and Laubatie-
res, M.M.:
Diabetes and impaired response of glucagon cells and vascular
bed to adenosine in rat pancreas.
Diabetes.38:1291-95, 1989.
83. Tuch, B.E. Grigoriu, S. and Turtle, J.E.:
Growth and hormonal content of human fetal pancreas passaged in
athymic mice.
Diabetes.35:464-69, 1986.
84. Bendelac, A. Carnaud, C. Boitard, C. and Bach, J.F.:
Syngenic transfer of autoimmune diabetes from diabetic NOD mice
to healthy neonates.
J. Exp. Med. 166:823-32, 1987.
85. Coustan, D.R. and Imarah, J.:
Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces
the incidence of macrosomia, operative delivery, and birth
trauma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 150:836-42, 1984.
86. Stoz, D. Schuler, K. and Schmid, H.:
Morphometric investigations of terminal villi of diabetic pla-
centas in relation to the White classification of diabetes melli-
tus. J. Perinat. Med. 15:193-8, 1987.
87. Bloxman, D. Bullen, B. Walters, B. and Lao, T.:
Placental glycolysis and energy metabolism in preeclampsia.
Am. J. Obstet. Gynecol. 157:97-101, 1987.
88. Sodoyez-Goffaux, F. Sodoyez, J.C. and De Vos, J.:
Maturation of liver handling of insulin in the rat fetus.
Diabetes.31:60-69, 1982.
89. Fletcher, J.J. Rowley, W.H. Pabst, S.J. and Brinn, J.E.:

Age-dependent stimulation of neonatal insulin release and inositol phosphate accumulation by CCK-8 and carbachol.

Diabetes.38:I337-42, 1989.

90. Rabinovitch, A. Quigley, C. Russell, T. Patel, Y. and Mintz, D.H.
Insulin and multiplication stimulating activity (an insulin-like growth factor) stimulate islet-B-cell replication in neonatal pancreatic monolayer cultures.
Diabetes.31:I60-64, 1982.
91. Janle Swain, E. Jackson, H.D. Roesel, O.F. and Bottoms, G.:
Improvement in glucose tolerance of diabetic dogs after implantation of neonatal pancreatic fragments.
Pancreas.I:I39-42, 1986.
92. El-Etr, M. Slama, G. Desplanque, N.:
Preprandial intranasal insulin as adjuvant therapy in type II diabetics.
The Lancet.I:1085-86, 1987.
93. Steel, J.M. Young, R.J. Lloyd, G.G. and Clarke, B.F.:
Clinically apparent eating disorders in young diabetic women: Associations with painful neuropathy and other complications.
Br. Med. J. 294:I046-47,1987.
94. Small, M. Cassidy, L. Leiper, J. Peterson, K. and Lunan, C.B.:
Outcome of pregnancy in insulin dependent (type I) diabetic women between 1971 and 1984.
Q.J. Med. 61:1159-69, 1986.
95. Winn, H.N., and Reece, E.A.:
Interrelationship between insulin, dietary fiber, and exercise in the management of pregnant diabetics.
Obstet. Gynecol. Surv. 44:703-10, 1989.
96. Porta, B. and Picon, L.:

Insulin treatment improves the spontaneous remission of neonatal streptozotocin diabetes in the rat.

Diabetes.31:165-69, 1982.

97. Moore, T.R. Reycroft, D. Kolterman, O. and Nager, C.:
Continuous subcutaneous insulin infusion in an obese insulin-resistant pregnant woman with type II diabetes: Accelerated fetal growth and neonatal complications.
Obstet. & Gynecol. 70:480-85, 1987.
98. Tulandi, T. Yusuf, N. and Posner, B.I.:
Diabetes insipidus; A postpartum complication.
Obstet. & Gynecol. 70:492-95, 1987.
99. Voss Jepsen, L. and Clemmensen, K.:
Zn in danish women during late normal pregnancy and pregnancies with intra-uterine growth retardation.
Acta Obstet. Gynecol. Scand.66:401-5, 1987.
100. Uriu-Hare, J.Y. Stern, J.S. Reaven, G.M. and Keen, C.L.:
The effect of maternal diabetes on trace element status and fetal development in the rat.
Diabetes.34:1031-40, 1985.
101. Record, I.R. Dreosti, I.E. Tulsi, R.S. and Manuel, S.J.:
Maternal metabolism and teratogenesis in Zn-deficient rats.
Teratology.33:311-17, 1986.
102. Uriu-Hare, J.Y. Stern, J.S. and Keen, C.L.:
Influence of maternal dietary Zn intake on expression of diabetes-induced teratogenicity in rats.
Diabetes.38:1283-90, 1989.
103. Breskin, E.W. Binnie, M.S. Worthington Roberts, S. Knoop, R.H. Brown, Z. Plovie, B. Mottet, K. and Mills, J.:
First trimester serum Zn concentrations in human pregnancy.
Am. J. Clin. Nutr. 38:943-53, 1983.

- I04. Wells J.L. James, D.K. Luxton, R. and Pennock, C.A.:
Maternal Leucocyte Zn deficiency at start of third
trimester as a predictor of fetal growth retardation.
Br. Med. J. 294:1054-56, 1987.
- I05. Smith, M.L. Fariss, B.L. and Jennings, P.B.:
Serum Zn levels in sheep with experimental pancreatic
abnormalities.
Pancreas.1:20-24, 1986.
- I06. Clifford, B. Medeans, A.L. Williams, J. Castro, L. Cal-
vin, M. and Wade, M.:
Early third trimester ultrasound screening in gestatio-
nal diabetes to determine the risk of macrosomia and
labor dystocia at term.
Am. J. Obstet. Gynecol. 157:703-8, 1987.
- I07. Fuhrmann, K. Reiher, H. Semmler, K. Fischer, F. and
Fischer, M.:
Prevention of congenital malformations in infants of
insulin -dependent mothers.
Diabetes Care, 6:219, 1983.
- I08. Symonds, E.M.:
Antenatal, perinatal, or postnatal brain damage?
Br. Med. J. 294:1046-47, 1987.
- I09. Gillmer, M.D.G. and Beard, R.W. Brooke, F.M. and Oakley,
N.W.:
Carbohydrate metabolism in pregnancy: I-Diurnal plasma
glucose profile in normal and diabetic women.
Br. Med. J. 3:399, 1975.

- II0. Neufield, N.D. Braunstein, C.D. Grataos, J. Artal, R. and Mestman, J.:
Insulin Receptor studies in normal and diabetic pregnancies: Correlations with placental hormones.
Endocrine Society, 62nd. Annual Meeting Abstract. No.152
p.II2, 1980.
- III. Yen, S.S.C.:
Metabolic homeostasis during pregnancy.
In Yen S.S.C. and Jaffe R.B.: Reproductive Endocrinology
Philadelphia, Saunders, 1978.
- II2. Gillmer, M. and Persson, B.: M
Metabolism during normal and diabetic pregnancy and its effects on neonatal outcome.
In the symposium: Diabetes and pregnancy and the fetus.
Ciba Found. Symp. 63, p.63, 1975.
- II3. Watanabe, C. and Ingalls, T.H.:
Congenital malformations in the offspring of alloxan diabetic mice.
Diabetes, 12:66-72, 1963.
- II4. O'Sullivan, J.B. Mahan, C.M.:
Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.
Diabetes, 3:296-304, 1954.