

**Dr Miguel Agustín Madero**  
**Maestro de Endocrinología**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad Autónoma de Coahuila**  
**Torreón, Coahuila**

# **Etiología y patogenia de la Diabetes Mellitus Gestacional**

# Contenido

- Definición
- Adaptación metabólica en el embarazo
- Resistencia a la insulina
- Disfunción secretora
- Autoinmunidad
- Variantes genéticas
- Factores de riesgo y Diagnóstico
- Resumen

# Diabetes Gestacional

- Definición:
  - Alteración del metabolismo de los Hidratos de Carbono de severidad variable, que se inicia o descubre por primera vez durante el embarazo.
- Epidemiología:
  - Prevalencia: 3-5%
  - Prevalencia embarazadas con factores de riesgo: 10-14%
- Estudios de seguimiento han demostrado que:
  - 30–50% de estas mujeres desarrollará diabetes tipo 2 en los 10 años posteriores al evento obstétrico
  - 70% de las pacientes con DMG repiten el trastorno en el siguiente embarazo

# Mensajes Claves

- DMG predispone a DMT<sub>2</sub>
- Embarazo de una sensibilidad aumentada a la insulina a un estado de resistencia a la insulina
- Hiperglucemia en el embarazo:
  - Resistencia a la insulina
  - Disminución secreción de insulina
  - Enfermedad autoinmune

# Morbimortalidad Perinatal

- El 90% de la morbi mortalidad perinatal es debida a:
  - Alteraciones genéticas y malformaciones del feto
  - Parto pre-término
  - Pre-eclampsia e insuficiencia placentaria
  - Trastornos endocrino-metabólicos:
    - Diabetes gestacional
    - Trastornos de la nutrición

# Etiopatogenia:

- A lo largo del embarazo tienen lugar una serie de modificaciones hormonales que van reduciendo paulatinamente la sensibilidad a la insulina.
- A partir de la 7º semana en que comienza la elevación del lactógeno placentario y el cortisol materno, comienza el aumento de la resistencia insulínica que llega a su máxima expresión en el 3º trimestre.
- Se ha encontrado una reducción de la sensibilidad insulínica de mas del 50% durante el 3º trimestre comparado con el 1º.

# Etiopatogenia:

- Los factores que contribuyen al aumento de la resistencia insulínica son:
  - Elevación de los ácidos grasos libres
  - Acoplamiento ineficiente receptor de insulina y la translocación de los GLUT 4
- Estos cambios son los responsables de la tendencia a la hiperglucemia, lipólisis e hipercetonemia existente en este período.
- El cortisol, lactógeno placentario y progesterona son diabetogénicas:
  - Máximo efecto de la 26º a la 32º semanas de gestación

Embarazo

Estrés Metabólico

Resistencia a la  
Insulina

Demandas en las  
Células  $\beta$

# Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes

Thomas A. Buchanan

- Los estudios sobre la evolución de la diabetes durante un período relativamente corto (es decir, 7.5 años) antes del diagnóstico en los mexicano-americanos y los indios Pima han puesto de manifiesto que:
  - 1) la mala función de las células b y resistencia a la insulina precede y predice el desarrollo de la diabetes
  - 2) la progresión desde la tolerancia normal a la glucosa a la diabetes es debido a una disminución de la función de células b y un aumento de la resistencia a la insulina

# Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes

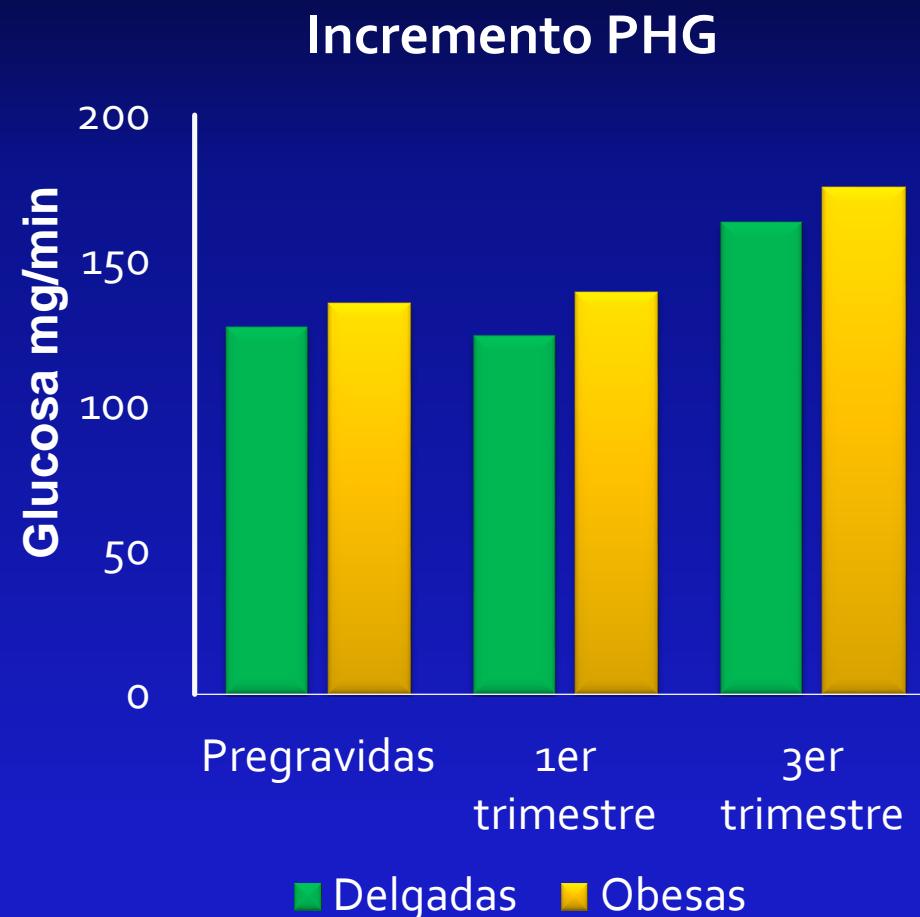
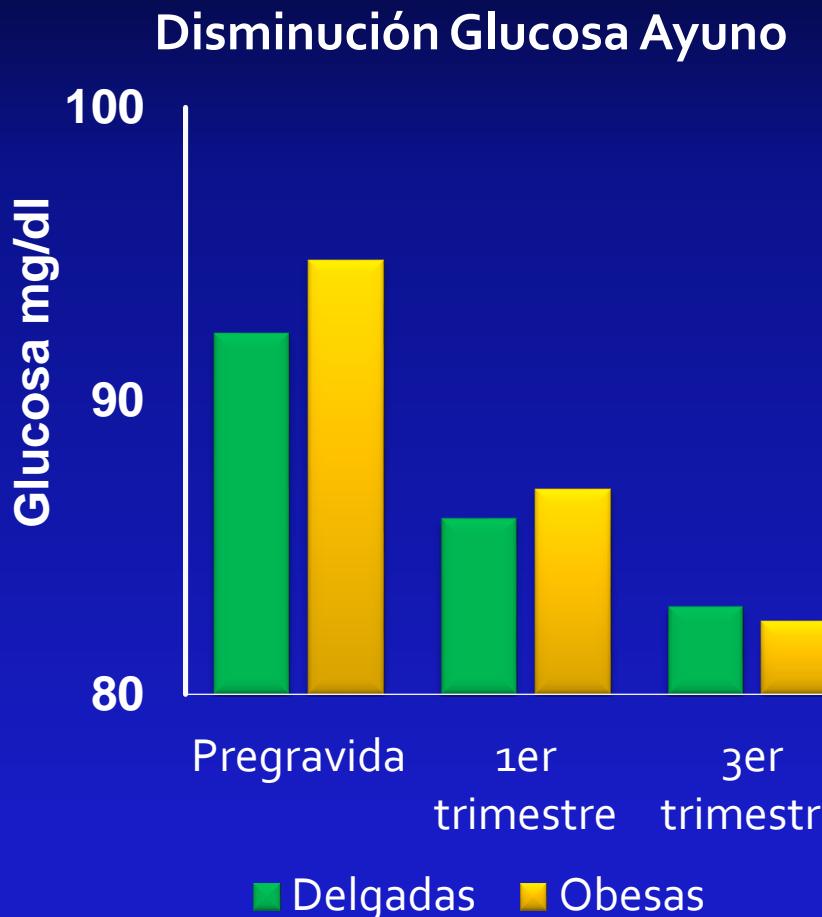
Thomas A. Buchanan

- La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por la hiperglucemia, que resulta de la resistencia del tejido a la captación de la glucosa mediada por insulina y la compensación inadecuada de las células b para esta resistencia.
- Los estudios longitudinales de las personas en riesgo de diabetes tipo 2 muestran que la resistencia a la insulina esta presente 10 años antes de la aparición de hiperglucemia.

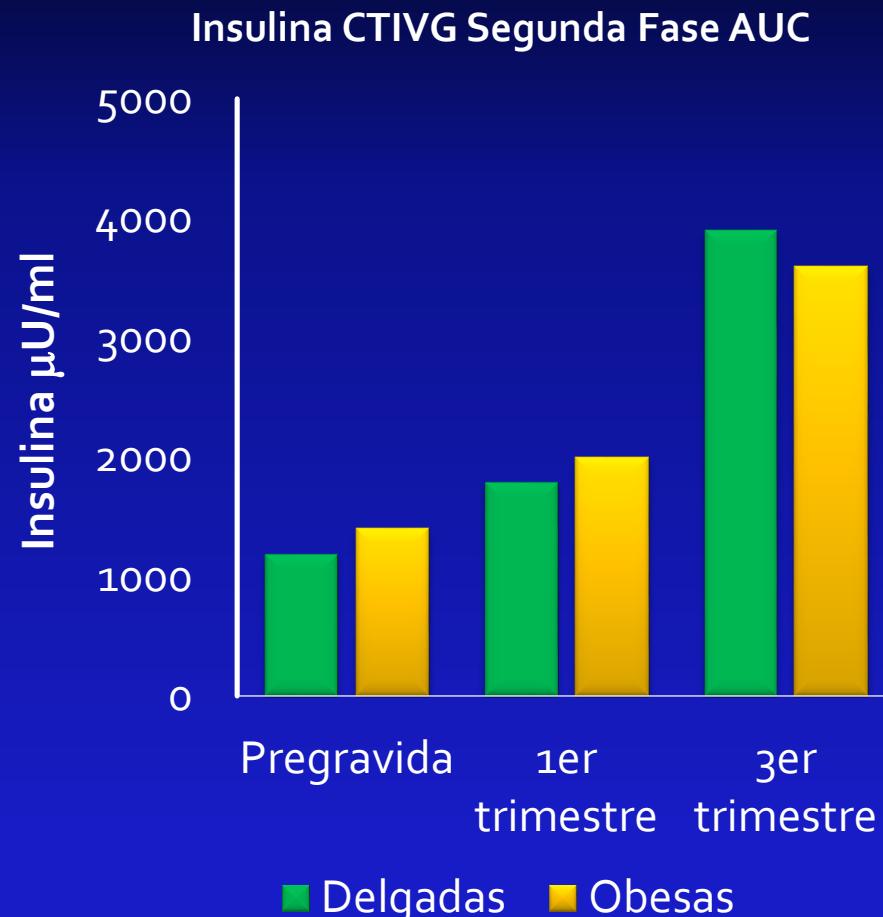
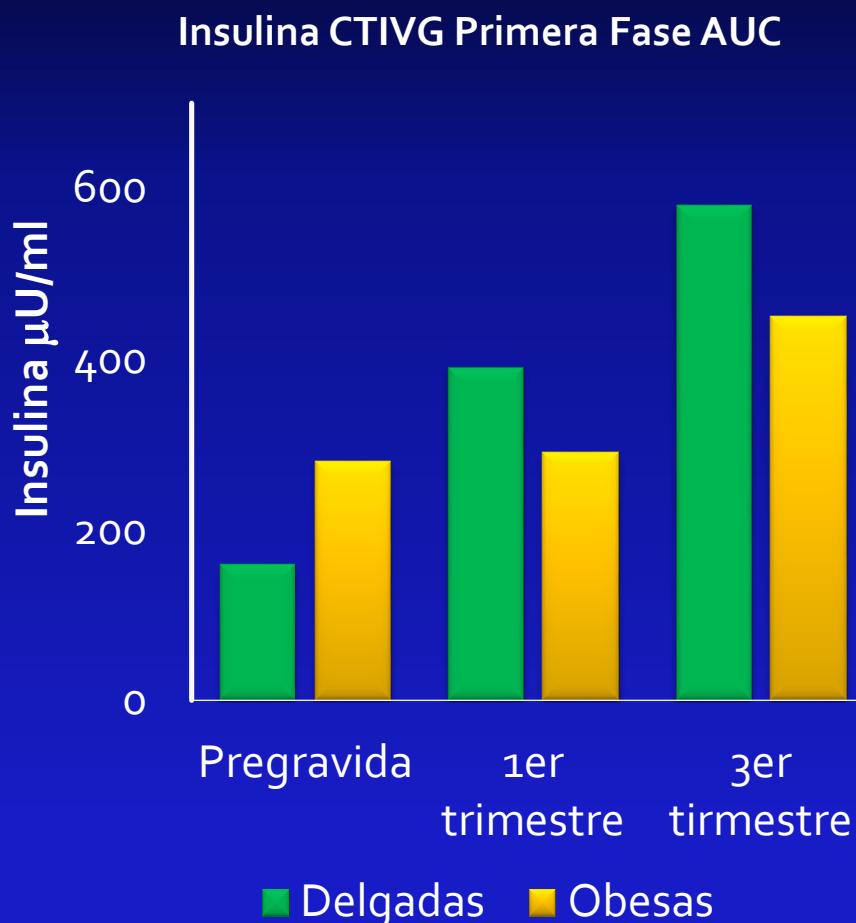
# Embarazo = Estrés Metabólico



# Adaptación Metabólica Materna al Embarazo: Metabolismo Carbohidratos

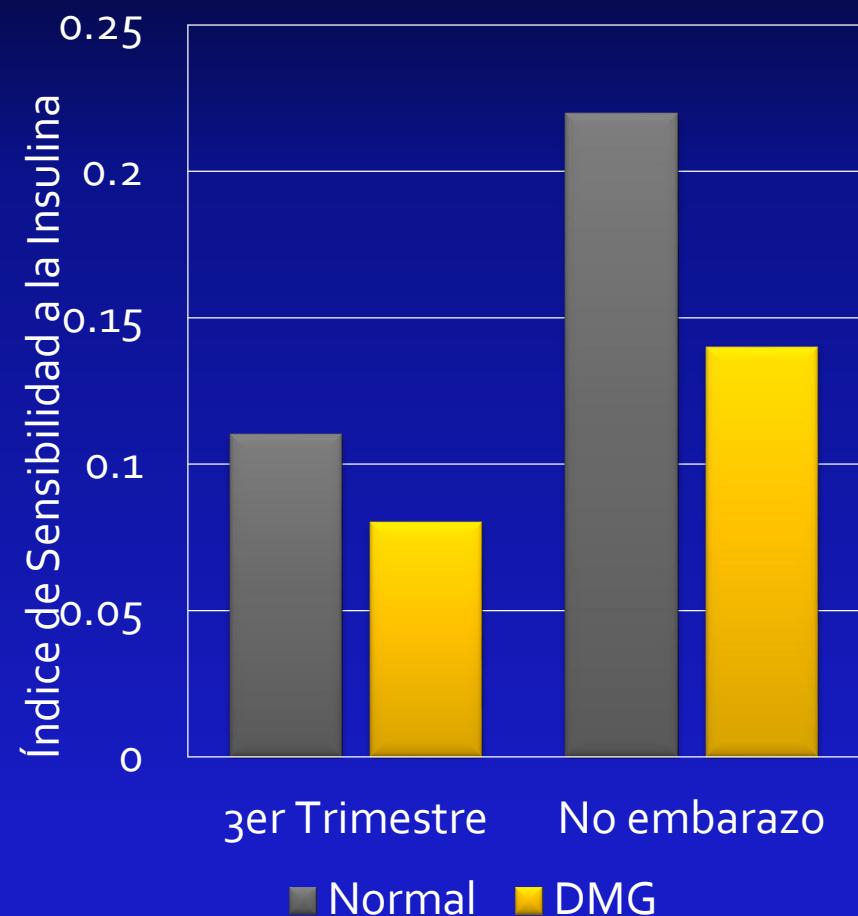
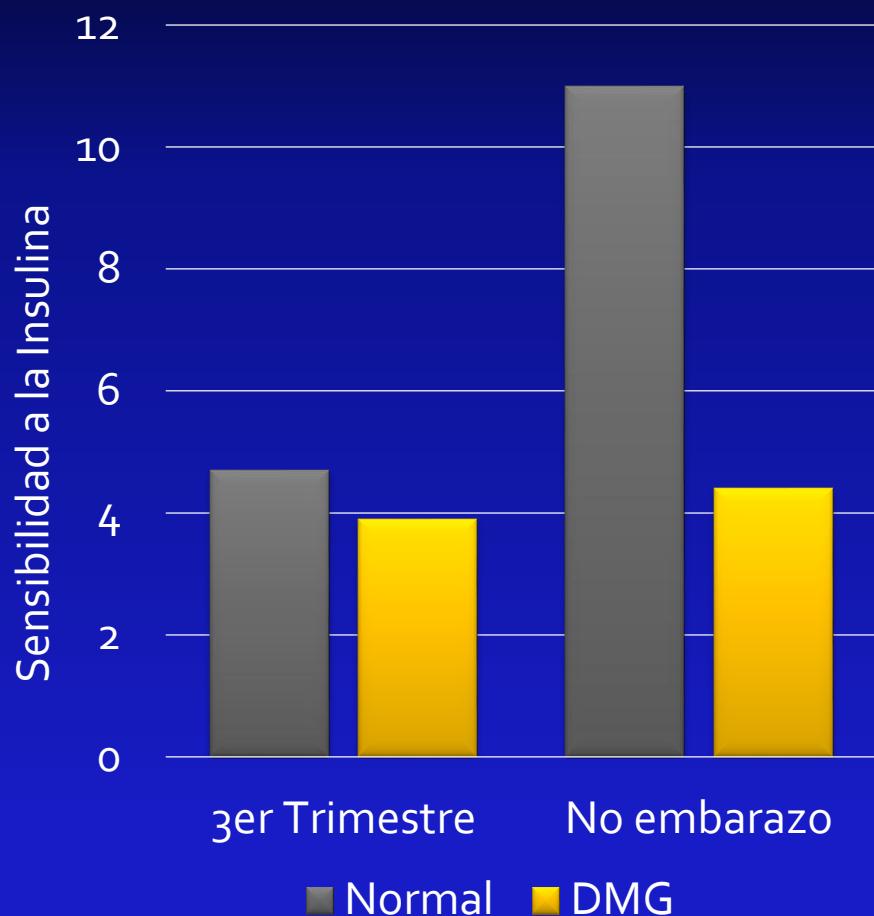


# Adaptación Metabólica Materna al Embarazo: Metabolismo Carbohidratos



# Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes

Thomas A. Buchanan

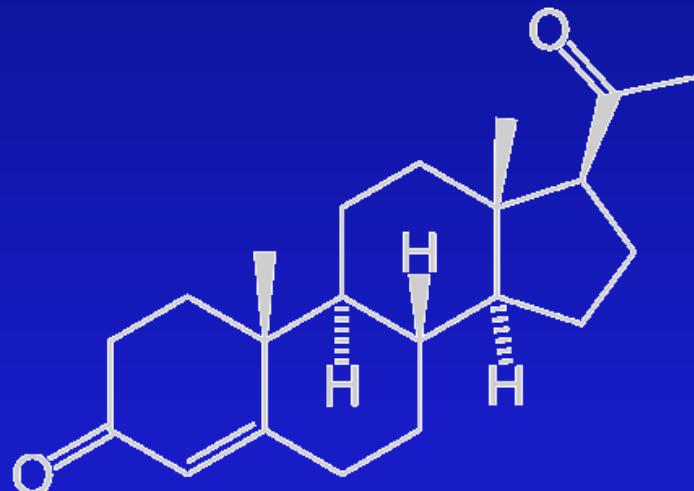


# Efectos del Embarazo sobre la Tolerancia a la Glucosa:

- Una serie de adaptaciones maternas aseguran un aporte constante y suficiente de sustratos para el crecimiento, desarrollo y diferenciación fetal.
- La insulina es clave en esto, tanto en la regulación de Hidratos de Carbono, como en la de proteínas, lípidos, agua y electrolitos.
- Esta serie de cambios maternos son:

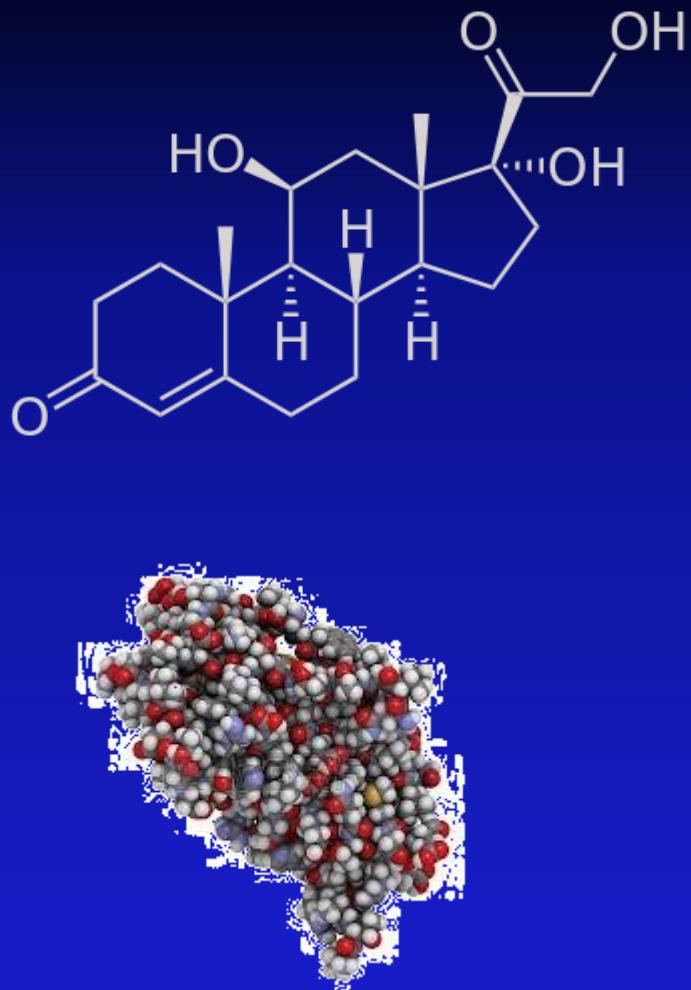
# Efectos Del Embarazo Sobre La Tolerancia A La Glucosa:

- ↑Estrógenos y Progesterona :
  - Hiperplasia de las células  $\beta$
  - Aumenta Sensibilidad de cel  $\beta$  a la glucosa
  - ↑Oxidación de glucosa
  - Depósitos de glucógeno, antes de semana 12
  - (antes de que el feto tenga un consumo importante de nutrientes).



# Efectos Del Embarazo Sobre La Tolerancia A La Glucosa:

- ↑Cortisol y Lactógeno placentario (2º trimestre)
  - Resistencia periférica a la insulina
  - ↑ Secreción de insulina ( 1.5-2.5 veces la secreción pre-gestacional),
  - ↓ Glucemia en ayuno , y
  - ↑ Respuesta post prandial.
- En el periodo post prandial se favorece vía lipogénica; niveles séricos de TG, ácidos grasos libres y depósitos de lípido en el tejido adiposo.



# Diabetes Gestacional Fisiopatología

Embarazo



Prueba de Tolerancia  
a la glucosa

↓ Cambios  
hormonales

↑ adiposidad



Resistencia  
periférica a  
la insulina



Resistencia a  
la insulina

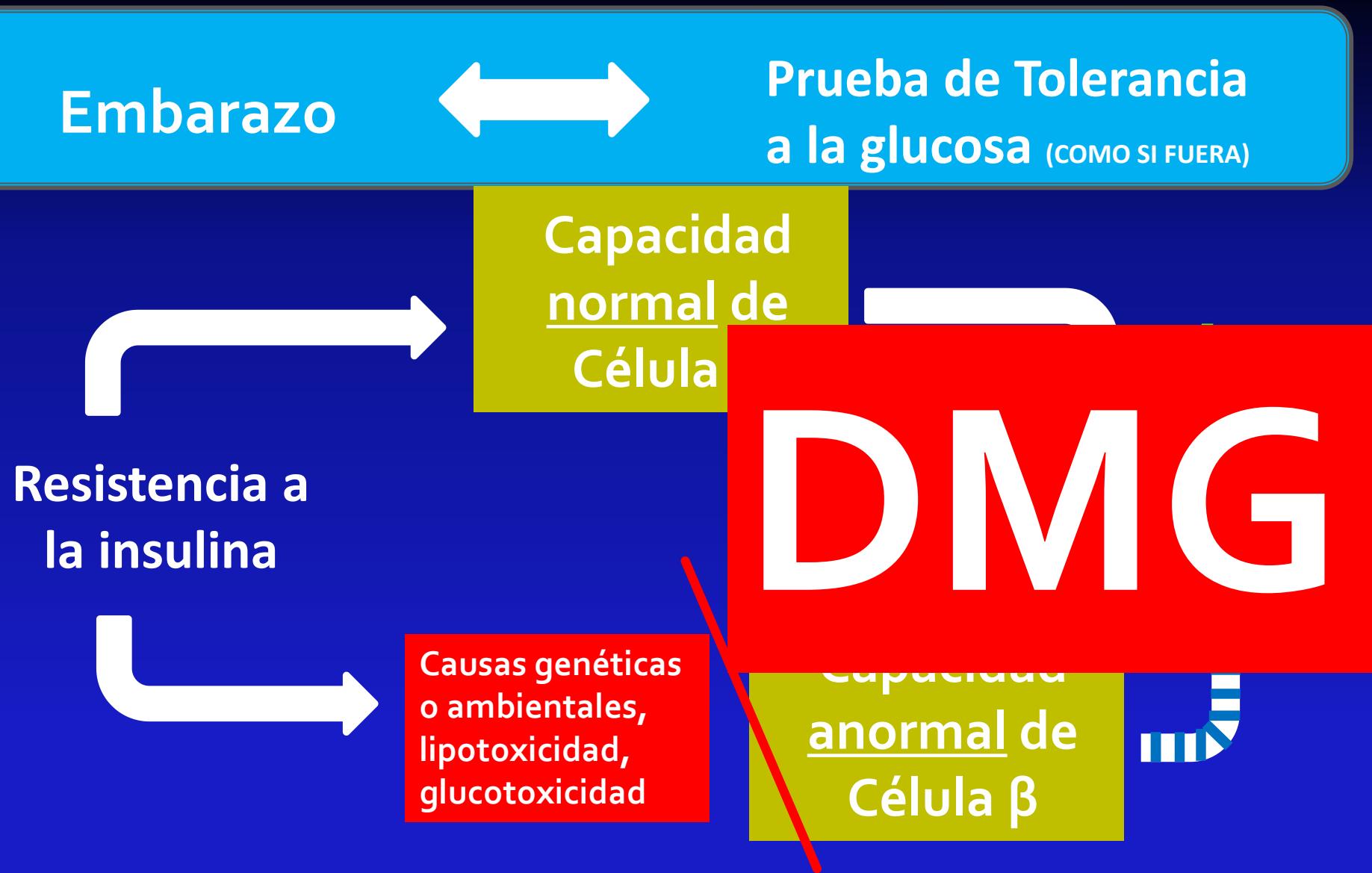
hiperinsulinemia



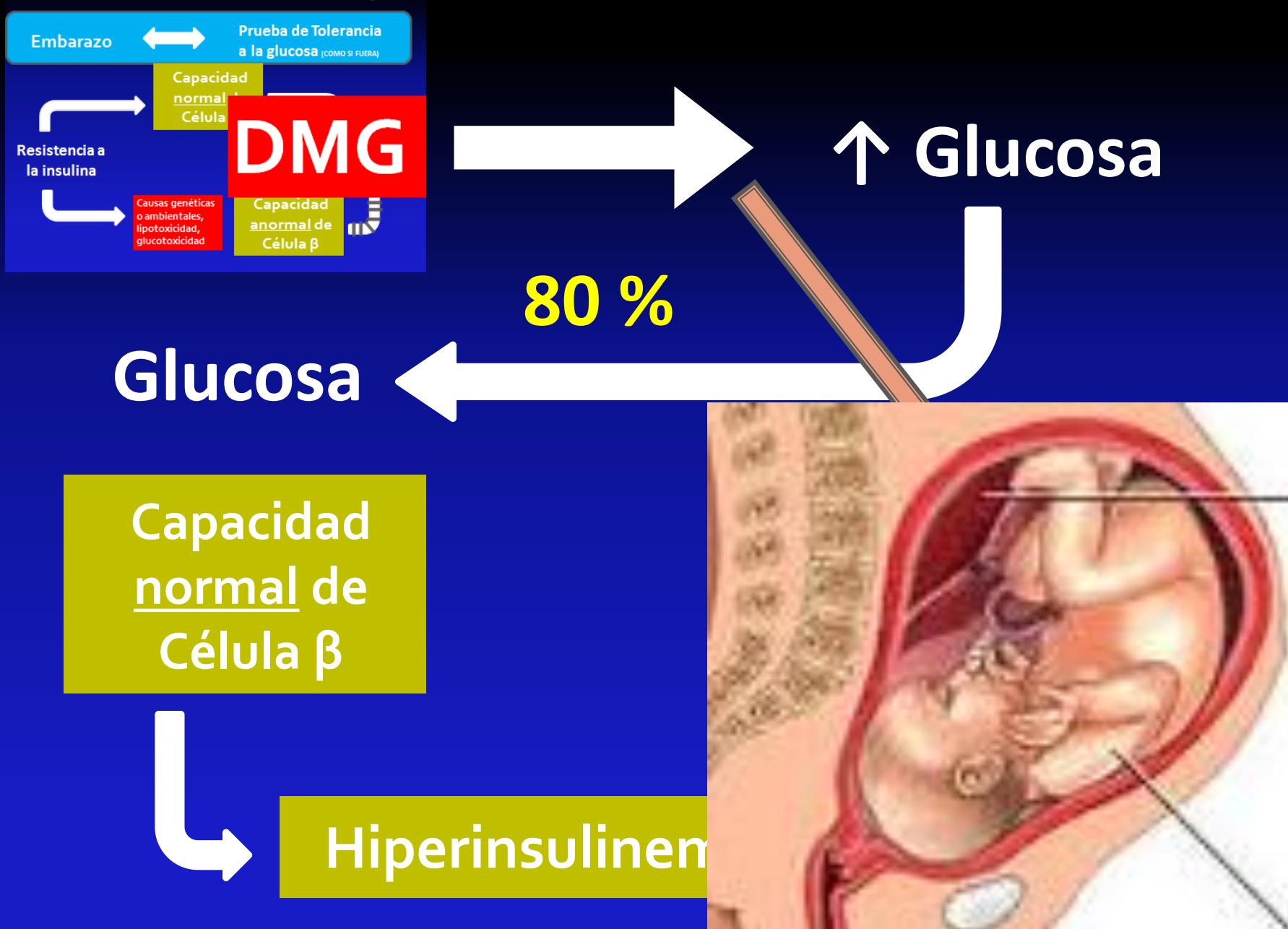
Ayuno

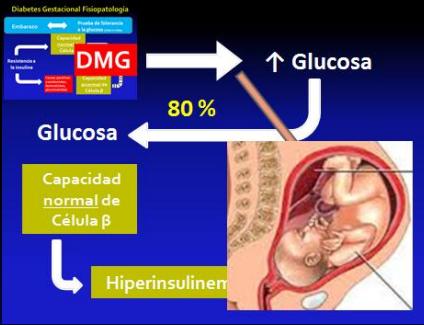
Posprandial

# Diabetes Gestacional Fisiopatología



## Diabetes Gestacional Fisiopatología





# Efectos fetales de la DMG

- **Malformaciones congénitas**
- **Hipoglucemias**
- **Hipocalcemia**

- **Macrosomía**
- **Enf. de membrana hialina**
- **Parto traumático**

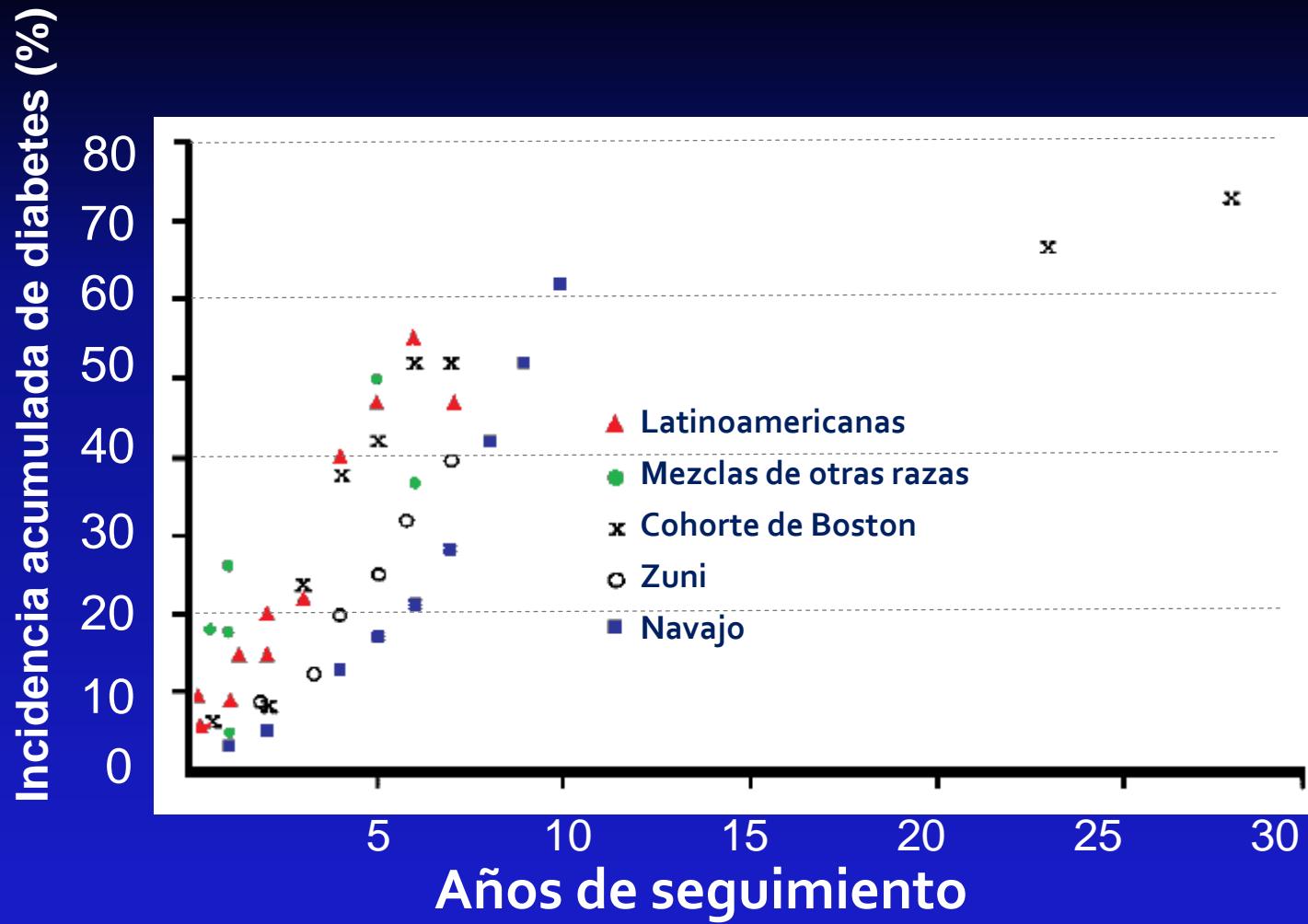


# Efectos de la diabetes gestacional

- Efectos sobre el feto:
  - Incremento del riesgo de macrosomía (peso al nacer > 4.000 g),
  - con los problemas obstétricos asociados (parto distóxico, muerte intrauterina)
- Efectos sobre la madre:
  - A corto, medio y largo plazo riesgo incrementado de padecer
    - Diabetes mellitus y
    - Hipertensión
    - Dislipidemia
    - Enfermedad cardiovascular
  - Aumento del número de cesáreas y complicaciones obstétricas

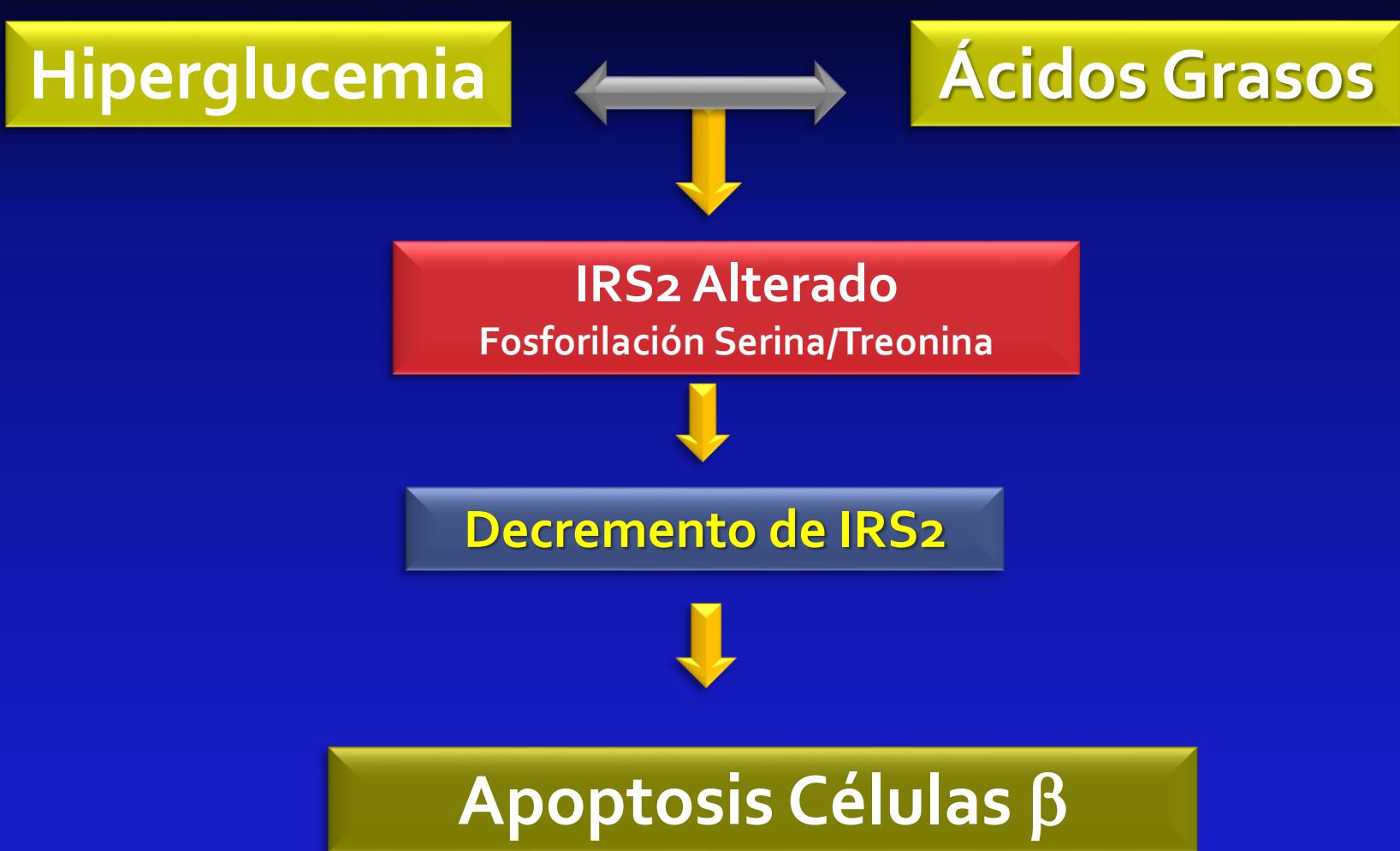
# Riesgo de Diabetes tipo 2 después de DMG

Incidencia acumulada de diabetes mellitus después de la DMG (5 estudios)



Diabetes Care 2002, 25: volume 25: 1862  
Diabetes Care, 2007 30 (Suppl2): 105

# Respuesta Fisiológica al Embarazo



# Diabetes y Embarazo Fisiopatología de la Acción Diabetogénica Hormonal

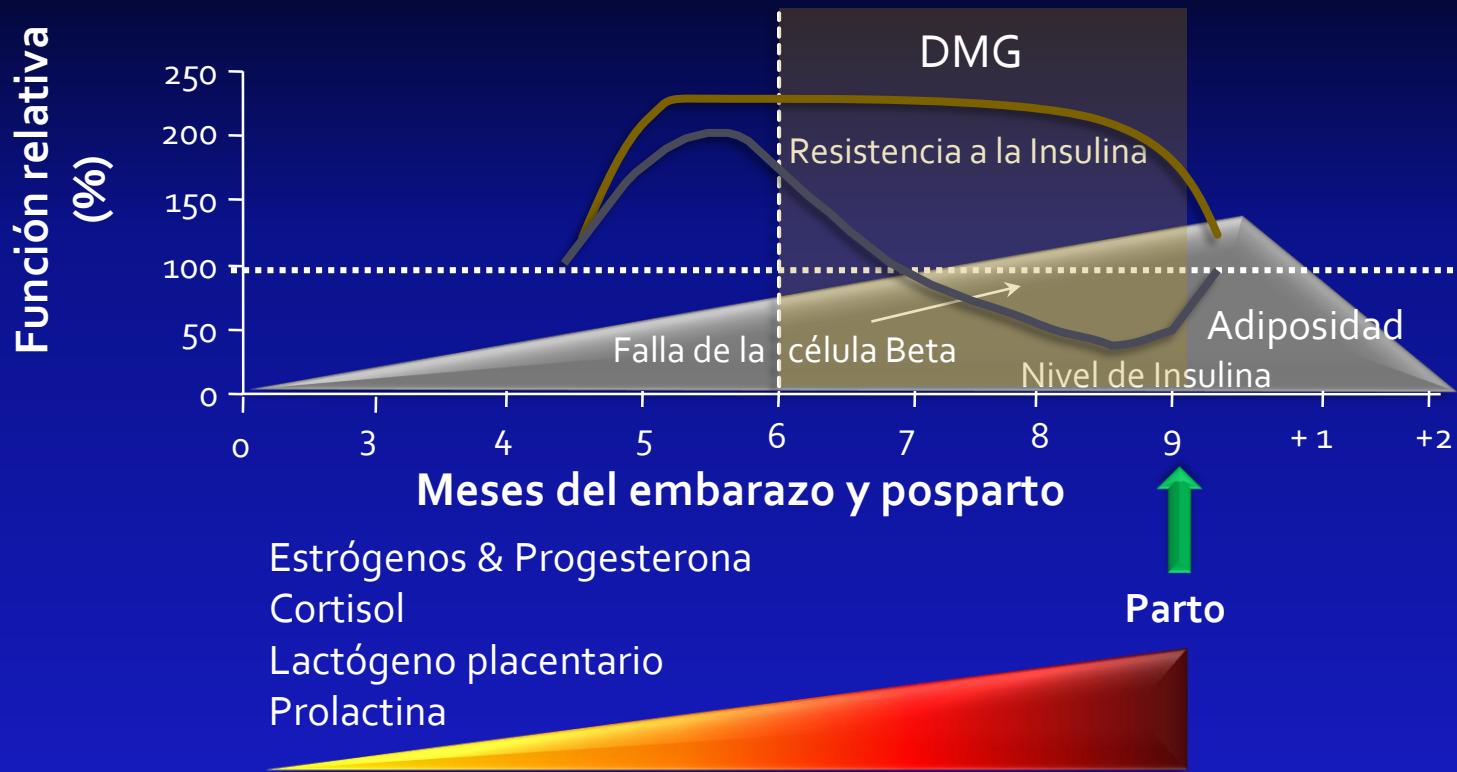
- El Lactógeno placentario (HLP) o somatomamotrofina es el que tiene la acción diabetogénica individual más importante mediante la estimulación de la lipólisis materna. Ésta produce:
  - ahorro de glucosa a la madre
  - glicemias más elevadas
  - RI periférica.

# Embarazo Normal Adaptaciones Fisiológicas

- Anabolismo Facilitado :
- La hiperinsulinemia junto con la supresión relativa del glucagon, acentúa todos los fenómenos anabólicos , lo que asegura una nutrición adecuada para el feto y la placenta pero también provoca una situación diabetogénica en la madre

# ¿Historia Natural de la DMG ?

Resistencia a la Insulina & Disfunción de Células  $\beta$ :  
Esenciales para desarrollar Diabetes Mellitus



# What Is Gestational Diabetes?

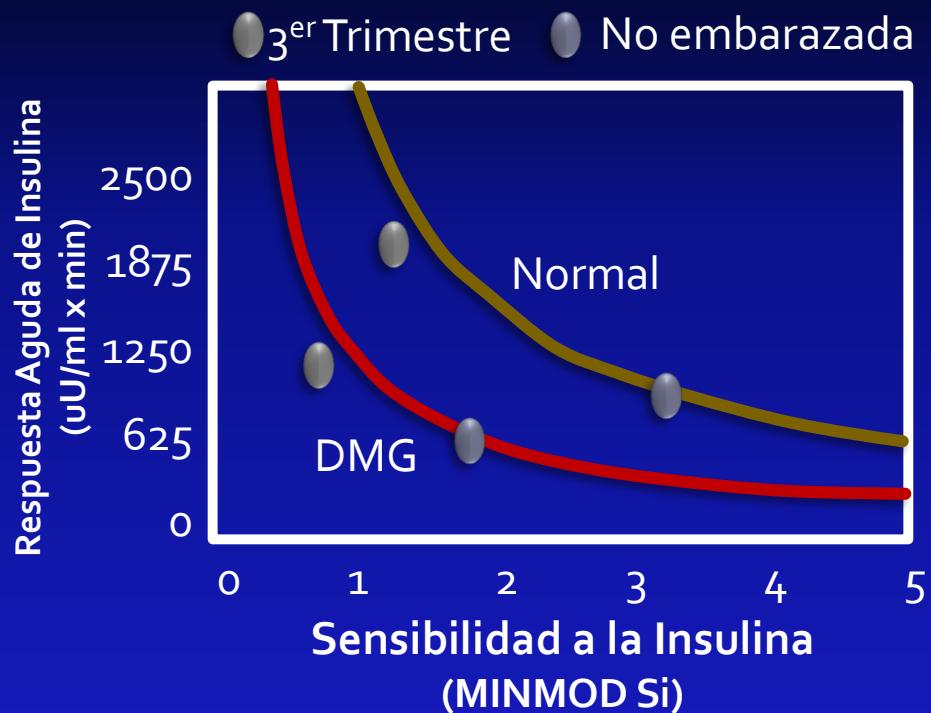
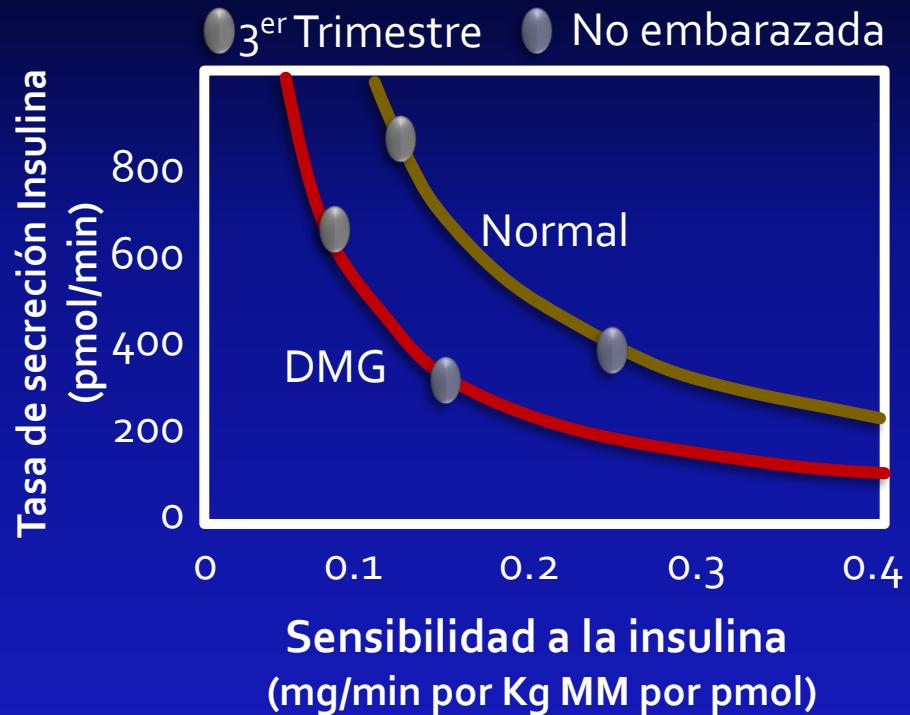
# ¿Qué es la Diabetes Gestacional?

Thomas A. Buchanan, Md, Anny Xiang, Phd, Siri L. Kjos, Md Richard Watanabe, Phd

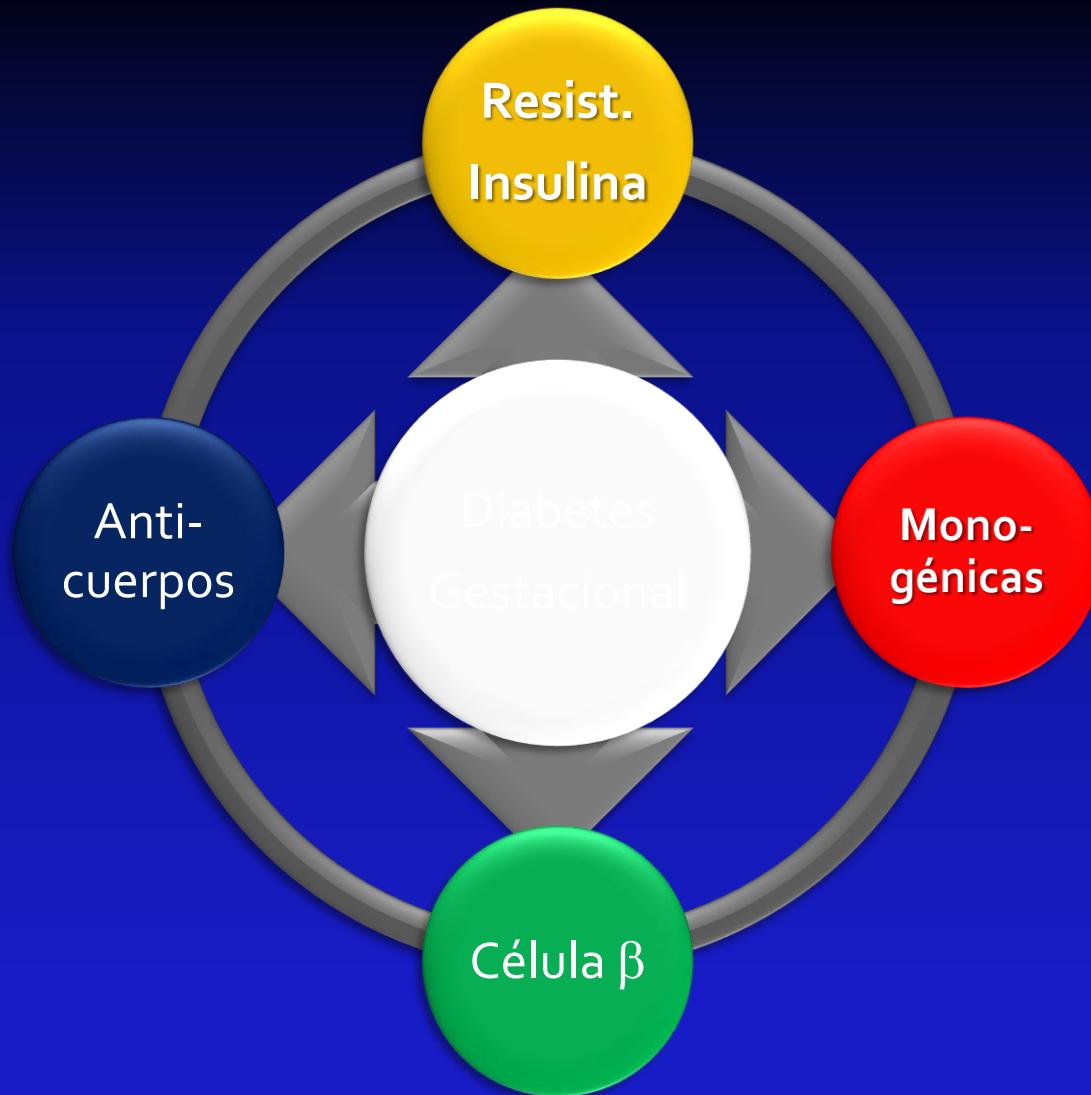
- Al igual que otras formas de hiperglucemia la DMG se caracteriza por una función insuficiente de las células pancreáticas para lograr proveer las necesidades de insulina.

# What Is Gestational Diabetes?

Thomas A. Buchanan, Md, Anny Xiang, Phd, Siri L. Kjos, Md Richard Watanabe, PhD



# Mecanismos que causan Hiperglucemia Diabetes Mellitus Tipo 2 & Diabetes Gestacional



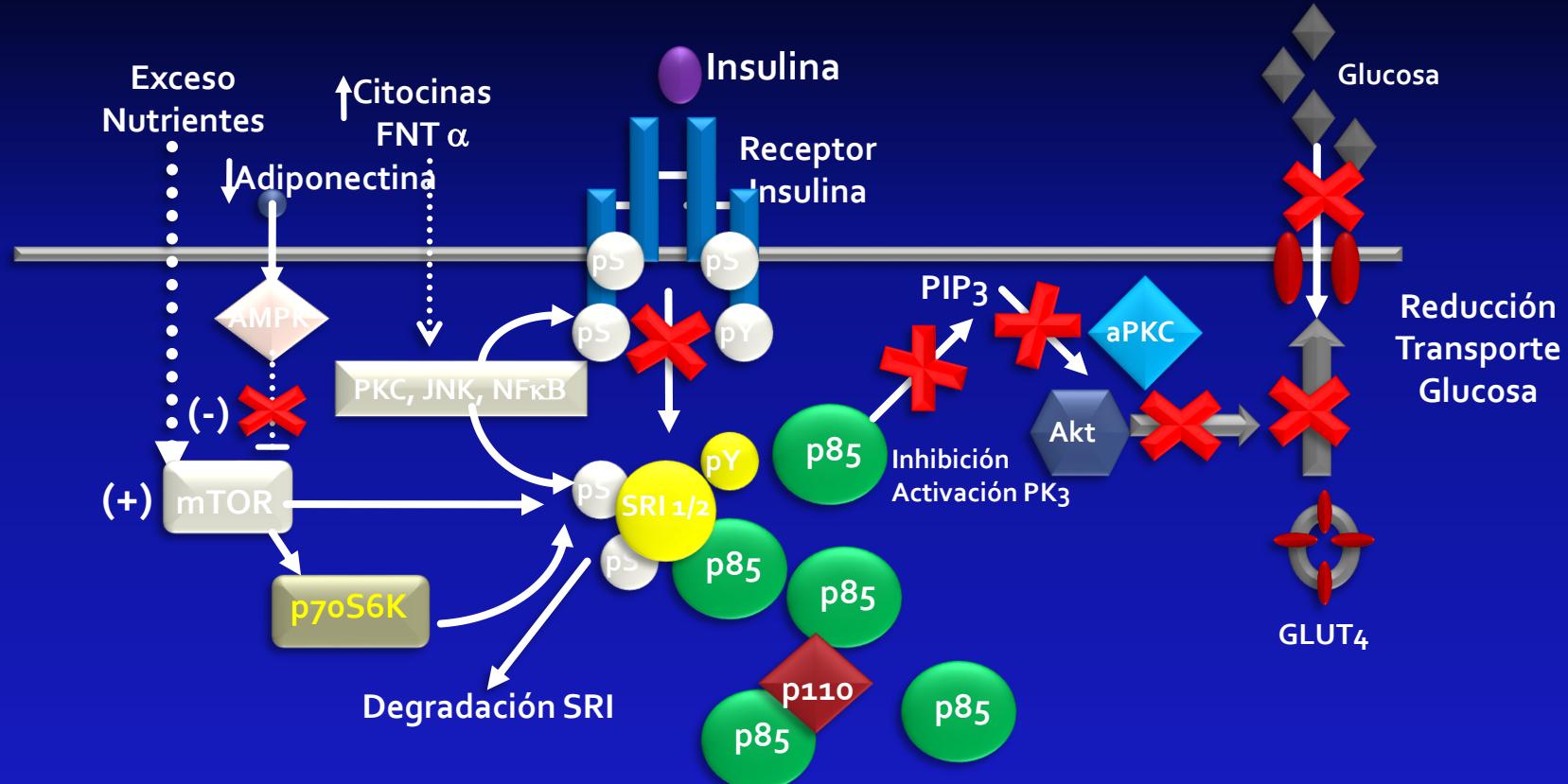
# **Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes**

**Linda A. Barbour, Md, Msph, Carrie E. Mccurdy, Phd, Teri L. Hernandez, Rn, Ms**

- El embarazo humano se caracteriza por una serie de cambios metabólicos que promueven la acumulación de tejido adiposo en la gestación temprana, seguida de resistencia a la insulina y lipólisis facilitada al final del embarazo.
- Al principio del embarazo, aumenta la secreción de insulina, mientras la sensibilidad a la insulina no se modifica, disminuye, e incluso puede aumentar (1,2).
- Sin embargo, al final de la gestación, los depósitos maternos de tejido adiposo, disminuyen, mientras que aumentan los ácidos grasos libres (AGL) postprandiales y empeoran los niveles de eliminación de glucosa mediada por insulina en un 40-60% en comparación antes del embarazo.

# Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes

Linda A. Barbour, Md, Msph, Carrie E. Mccurdy, Phd, Teri L. Hernandez, Rn, Ms



# **The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network**

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd

- Órgano complejo que cumple funciones pleiotrópicas en el crecimiento fetal.
- Separa a madre y circulación fetal, haciendo contacto con ellos a través de:
  - Sincitiotrofoblasto con la circulación materna
  - Endotelio con la sangre fetal.
- Se expone a la regulación e influencia de
  - Hormonas
  - Citocinas
  - Factores de crecimiento
  - Sustratos presentes en las dos circulaciones
  - Moléculas que afectan a la madre y el feto de forma independiente.

# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd

- Órgano complejo que cumple funciones pleiotrópicas en el crecimiento fetal.
- Separa a madre y circulación fetal, haciendo contacto con ellos a través de:
  - Sincitiotrofoblasto con la circulación materna
  - Endotelio con la sangre fetal.
- Se expone a la regulación e influencia de
  - Hormonas
  - Citocinas
  - Factores de crecimiento
  - Sustratos presentes en las dos circulaciones
  - Moléculas que afectan a la madre y el feto de forma independiente.

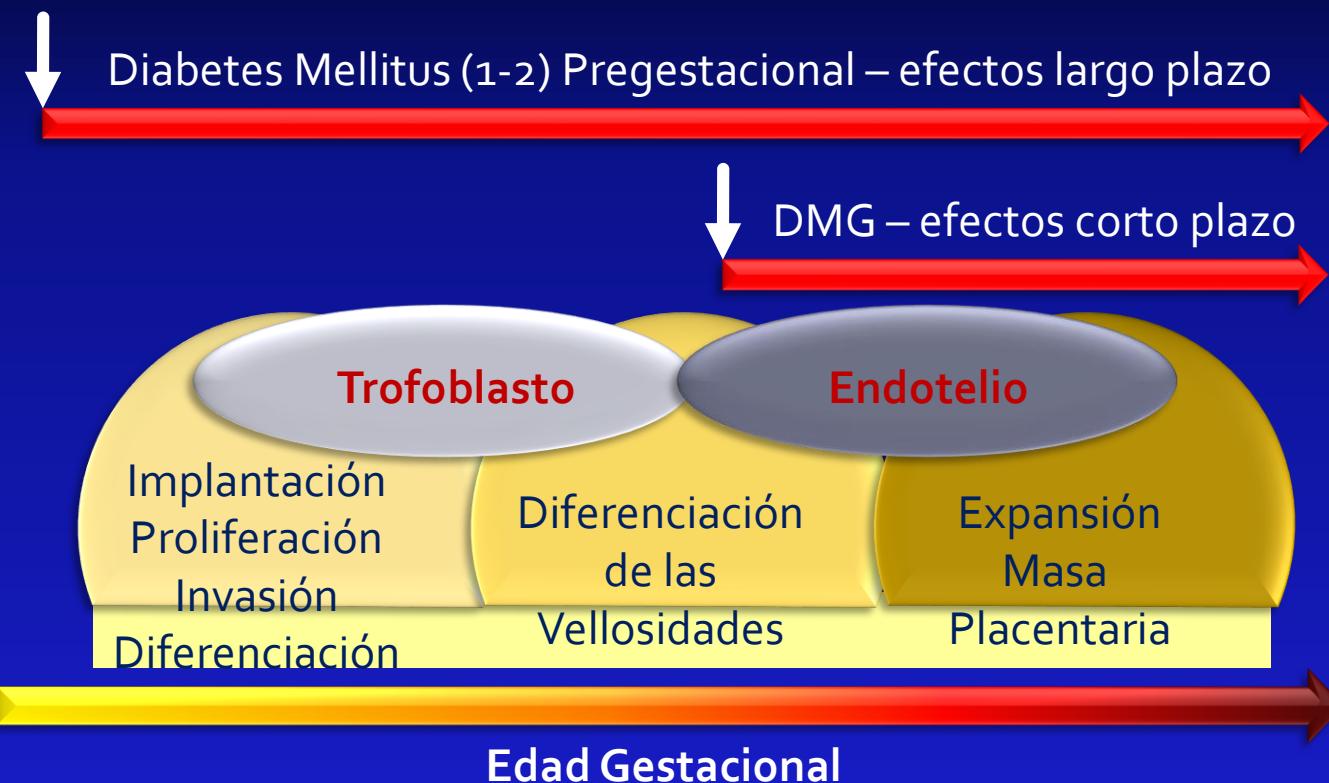
# **The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network**

**Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd**

- La placenta humana expresa diversas citocinas conocidas que tambien son producidas en el tejido adiposo
  - TNF - $\alpha$
  - Resistina
  - leptina
- Algunas adipoquinas son clave en la regulación de la acción de la insulina
- Esto ha sugerido nuevas interacciones Placenta-Tejido adiposo que expliquen la resistencia a la insulina del embarazo.
- La interacción es más evidente en la DMG.

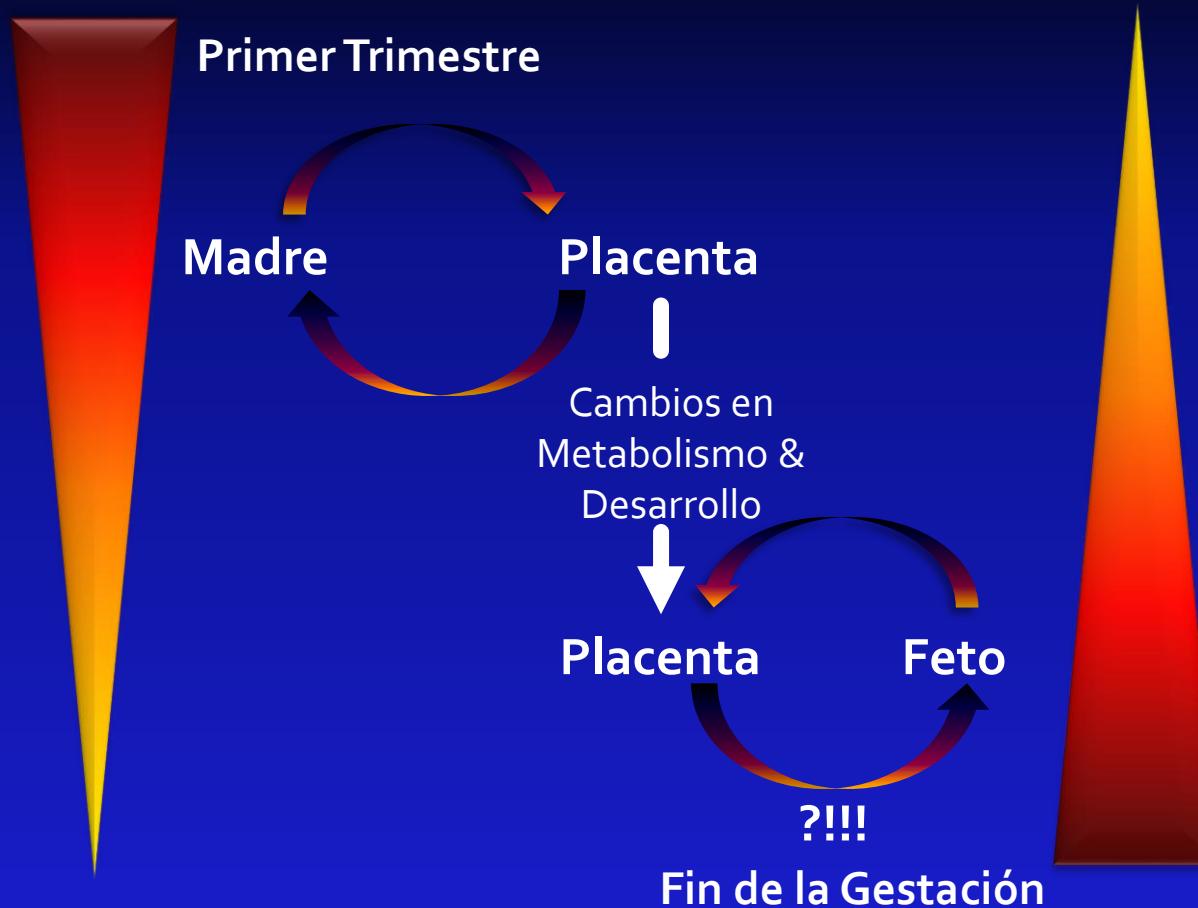
# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd



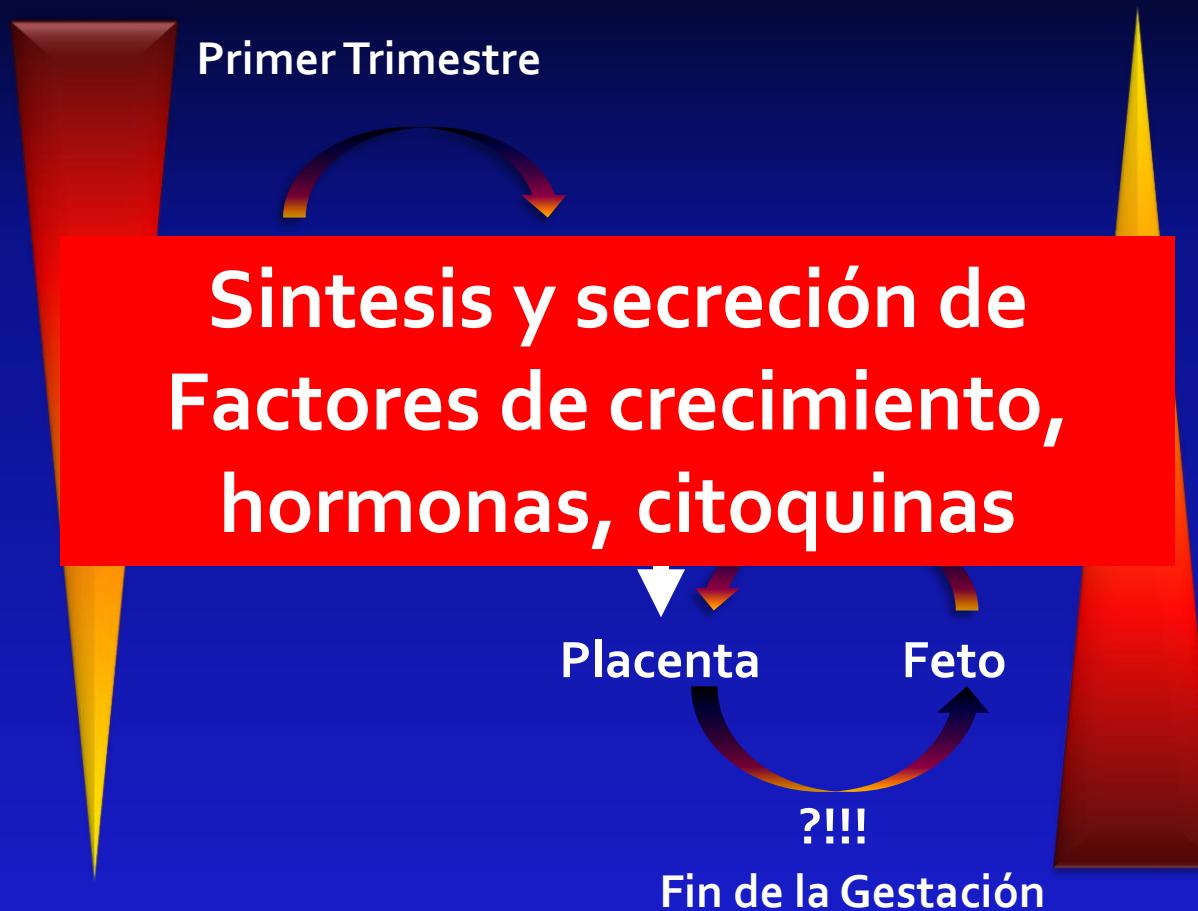
# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd



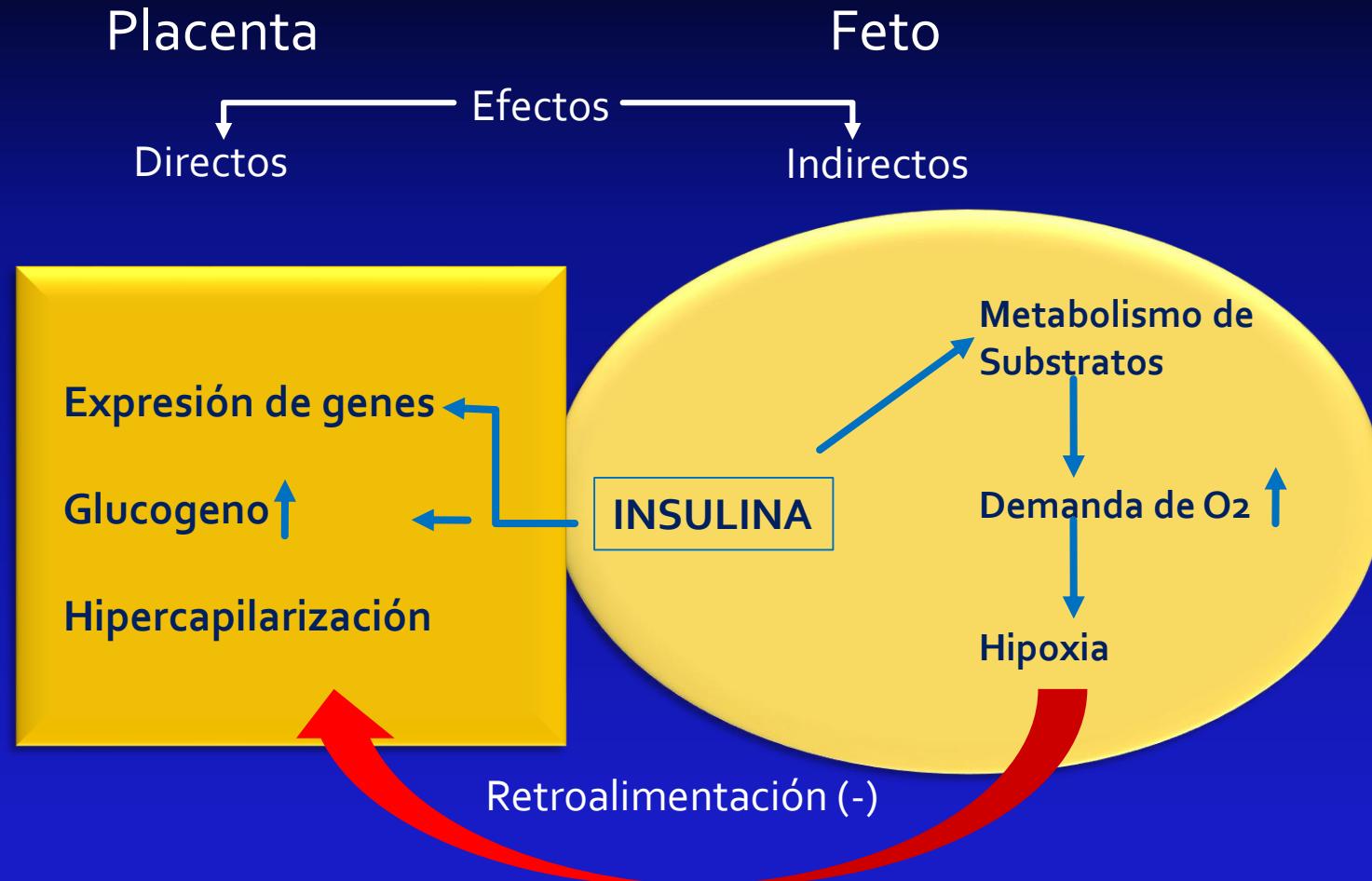
# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd



# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

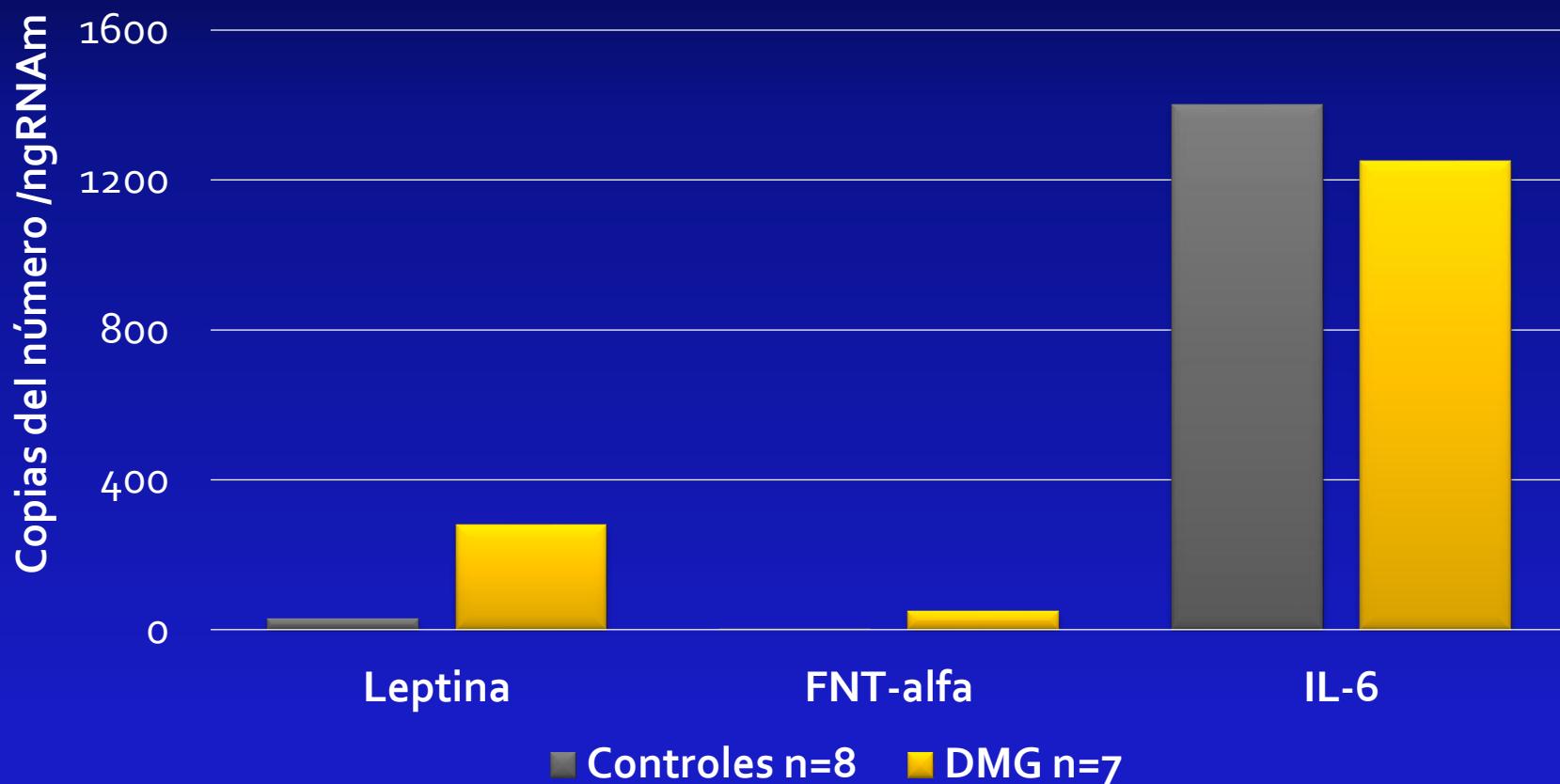
Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd



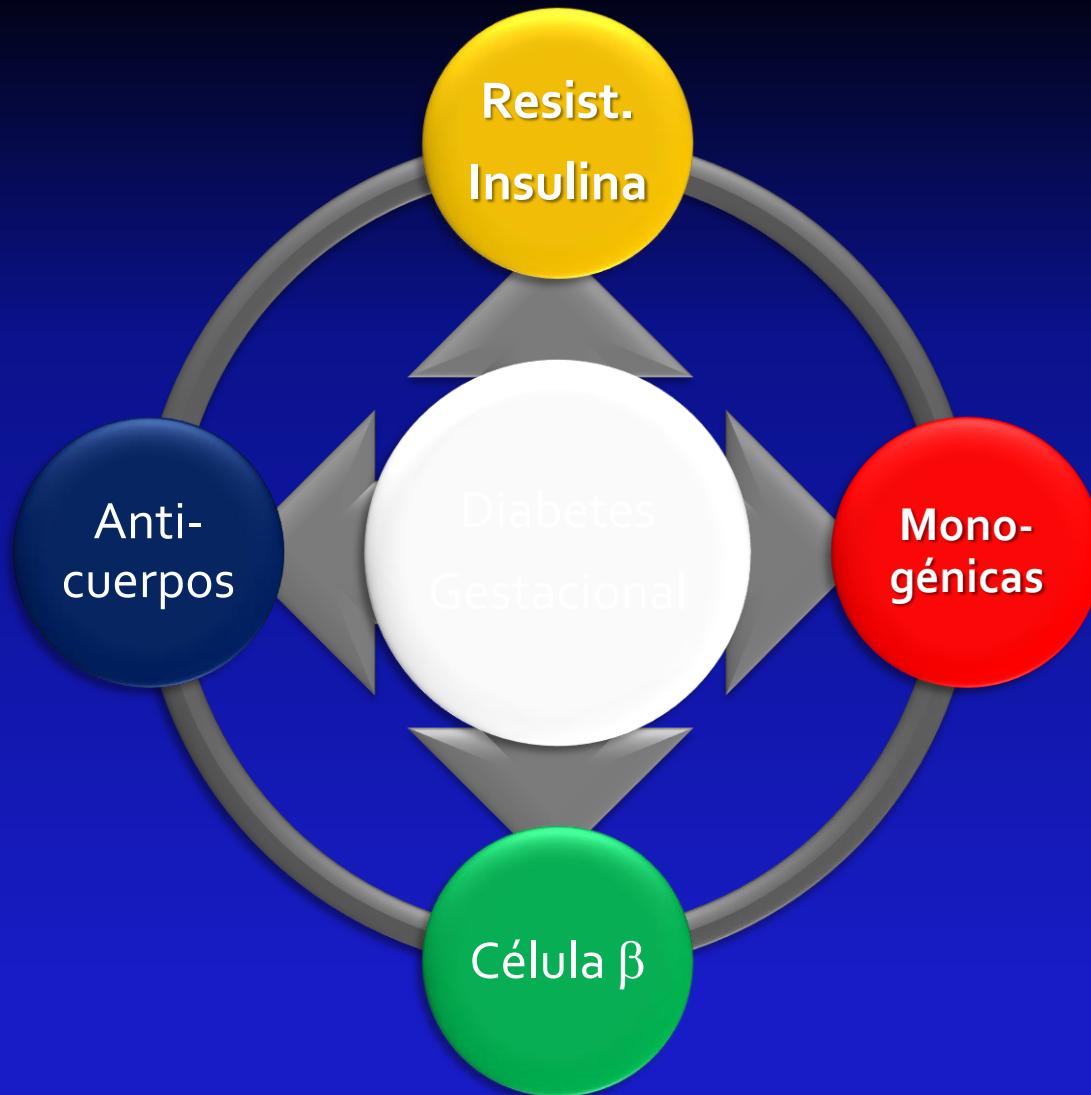
# The Human Placenta in Gestational Diabetes Mellitus. The insulin and cytokine network

Gernot Desoye, Phd, Sylvie Hauguel-de Mouzon, Phd

## Sobre expresión de Leptina, FNT-alfa, IL-6



# Mecanismos que causan Hiperglucemia Diabetes Mellitus Tipo 2 & Diabetes Gestacional



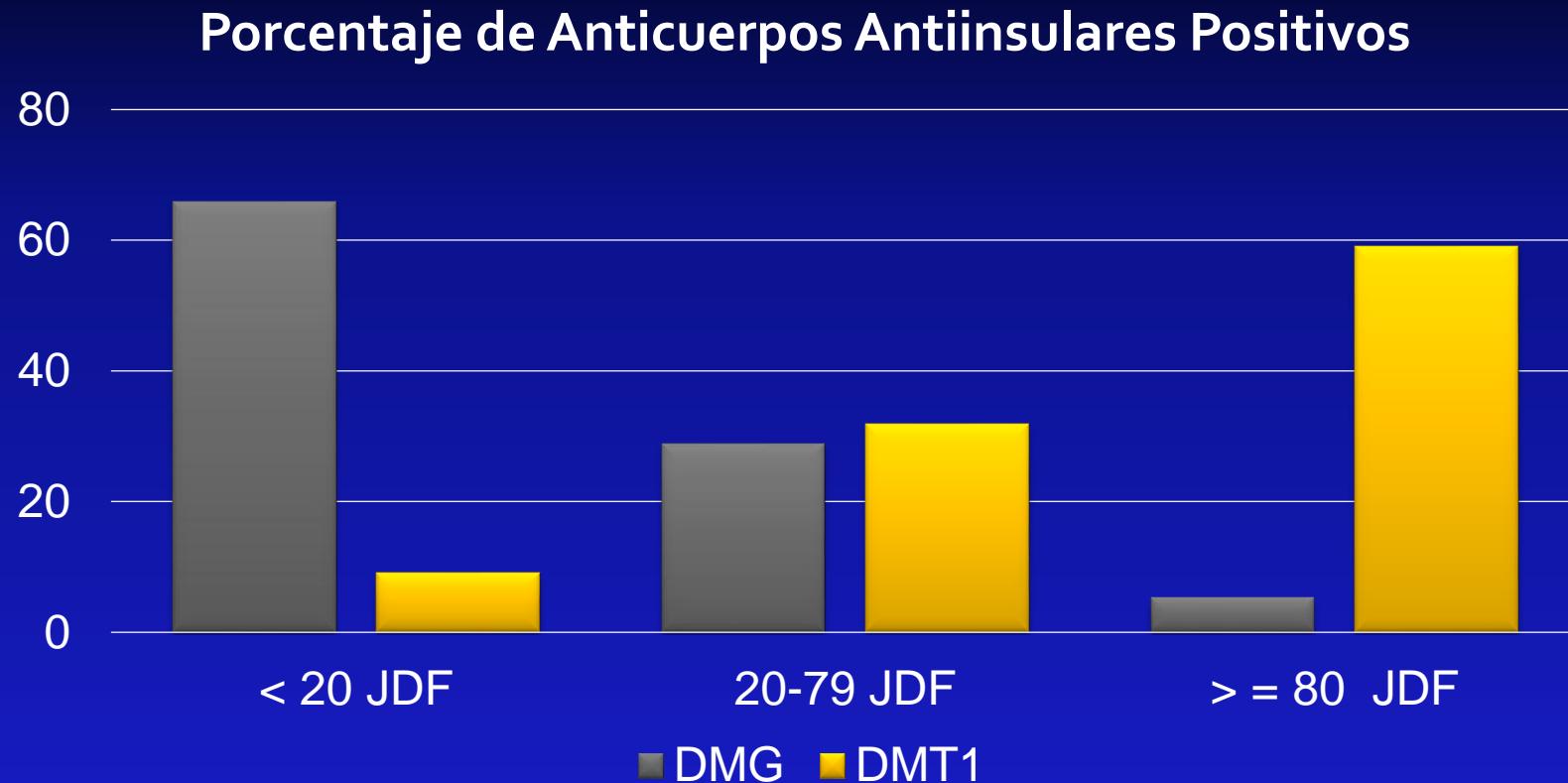
# Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes

Alberto De Leiva, Md, Phd, Mhe, Face , Didac Mauricio, Md, Phd, Rosa Corcoy, Md, Phd

- Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) ha sido reconocida como un trastorno heterogéneo, con un subset pequeño de pacientes en las cuales la autoinmunidad es la causa contribuyente.

# Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes

Alberto De Leiva, Md, Phd, Mhe, Face , Didac Mauricio, Md, Phd, Rosa Corcoy, Md, Phd



JDF = Unidades de la Juvenil Diabetes Foundation

# Cuando y como diagnosticar DMG

# **Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement**

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

**Description:** Update of the 2008 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendation on screening for gestational diabetes mellitus (GDM).

**Methods:** The USPSTF reviewed the evidence on the accuracy of screening tests for GDM, the benefits and harms of screening before and after 24 weeks of gestation, and the benefits and harms of treatment in the mother and infant.

**Population:** This recommendation applies to pregnant women who have not been previously diagnosed with type 1 or 2 diabetes mellitus.

**Recommendation:** The USPSTF recommends screening for GDM in asymptomatic pregnant women after 24 weeks of gestation. (B recommendation)

The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of screening for GDM in asymptomatic pregnant women before 24 weeks of gestation. (I statement)

*Ann Intern Med.*

[www.annals.org](http://www.annals.org)

For author affiliation, see end of text.

\* For a list of USPSTF members, see the Appendix (available at [www.annals.org](http://www.annals.org)).

This article was published online first at [www.annals.org](http://www.annals.org) on 14 January 2014.

# Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

Population	Asymptomatic pregnant women <u>after</u> 24 wk of gestation
Recommendation	Screen for GDM. Grade: B
Population	Asymptomatic pregnant women <u>before</u> 24 wk of gestation
Recommendation	No recommendation. Grade: I statement

# Factores que aumentan el Riesgo de DMG

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

## Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

- Obesidad
- Edad
- Historia de DMG
- Historia familiar de DM
- Grupo étnico de riesgo
  - (Hispanos, Nativos, Sur asiáticos o Asia del éste, Afro-americano, Islas del pacífico sur)

# Factores que Reducen el Riesgo de DMG

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

## Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

- IMC  $\leq 25$
- Edad  $< 25$  ó  $< 30$  años
- Raza blanca No Hispano
- No diabetes en familiares de primer grado
- Sin historia de IG
- Sin historia de DMG

# Diabetes Gestacional

- Factores de Riesgo :
  - Antecedente familiar DM
  - Edad Materna > 30 años
  - Obesidad
  - DMG en embarazos anteriores
  - Mortalidad Perinatal inexplicada
  - Macrosomía Fetal en embarazo actual o anterior  
(R.N. > 4,000 gr)
  - Malformaciones Congénitas (actual o anterior)

# Diabetes gestacional factores de riesgo más importantes

- Edad.
- ICM > 25 previo al embarazo.
- Antecedentes familiares de primer grado



# Pruebas de escrutinio

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

## Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

Prueba	Corte	Sens (%)	Esp (%)	Estudios (n)	Standard de oro	
Glucosa poscarga 50 g (mg/dl)	140	85	86	9	Carga de glucosa de 100 gramos de 3 horas (Carpenter y Coustan)	
	130	99	77	6		
Glucosa de ayuno (mg/dl)	95	54	93	7		
	92	76	92			
	90	77	76			
	85	87	52			
Hb Hb A1C (%)	5.5	82	21	1		
	7.2	64	64	1		

# Escrutinio y Diagnóstico

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

## Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

### Prueba de dos pasos

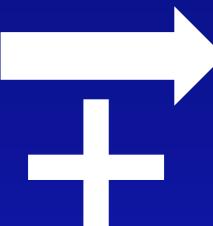
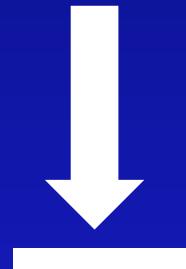
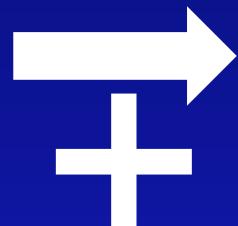
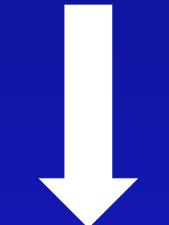
1

Glucosa (mg/dl)  
postcarga de 50 g  
glucosa V.O.  
(sin ayuno)

2

Carga de glucosa  
• 100 gramos  
• 75 gramos

DMG



Ann Intern Med; Online Version 14 Ene 2014

# Escrutinio y Diagnóstico

Annals of Internal Medicine

CLINICAL GUIDELINE

## Screening for Gestational Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement

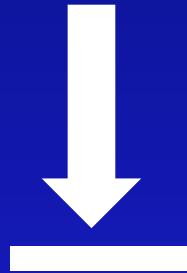
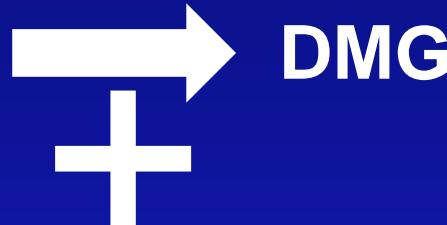
Virginia A. Moyer, MD, MPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force\*

### Prueba de Un paso

1

#### Carga de glucosa

- 100 gramos
- 75 gramos



# Tratamiento de la DMG

- Dieta
  - Control de peso mediante dieta equilibrada que no deber ser
  - hipocalórica ni restrictiva en hidratos de carbono
  - Aporte calórico e incremento de peso similar al de las embarazadas no diabética
    - Dieta de 35-38 kcal/kg de peso ideal pregestacional y día:
      - 48-55% de hidratos de carbono
      - 20% de proteínas
      - 25-30% de lípidos
- Ejercicio
  - Moderado y diario

# Tratamiento de la DMG

- Farmacológico
  - Insulina
    - Normalmente la dosis de insulina requerida para el control
    - glucémico está entre 0,25 y 0,3 U/kg de peso/día
    - Pautas de dosis múltiples (3 dosis de insulina regular antes de las principales ingestas y 1 ó 2 de insulina intermedia) son las que ofrecen mejores resultados

# Mensajes Claves

- DMG predispone a DMT<sub>2</sub>
- Embarazo de una sensibilidad aumentada a la insulina a un estado de resistencia a la insulina
- Hiperglucemia en el embarazo:
  - Resistencia a la insulina
  - Disminución secreción de insulina
  - Enfermedad autoinmune

**Gracias por su  
atención**

# Pancreatic B-Cell Defects in Gestational Diabetes: Implications for the Pathogenesis and Prevention of Type 2 Diabetes

Thomas A. Buchanan

- Estos resultados indican que la resistencia a la insulina y la disfunción de las células  $\beta$  tanto se presentan en personas que desarrollan diabetes tipo 2.
- Ellos no revelan si la disminución de la función de células  $\beta$  es un evento independiente que no es más que coincidente con la resistencia a la insulina en algunos miembros de la población o si los dos anomalías están causalmente relacionados.
- La resistencia a la insulina causa la disfunción de las células  $\beta$  en individuos susceptibles como las mujeres con diabetes gestacional.