
Revisión

Aborto recurrente y diabetes

Recurrent Miscarriage and Diabetes

Dra. María Jimena Soutelo y Dr. Gabriel Faraj

Servicio de Endocrinología, Complejo Médico (PFA) Churrucá-Visca, Buenos Aires, Argentina

E-mail: jimesoutelo@arnet.com.ar

Resumen

Se define como aborto recurrente (AR) la pérdida de 3 o más embarazos antes de la semana 20 y a la diabetes (DBT) como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, resultante de un defecto en la secreción, la acción insulínica o ambas.

Poco se sabe sobre la relación entre DBT y AR, ya que los trabajos son discordantes, aunque se acepta que un mal control metabólico con niveles elevados de hemoglobina glicosilada (HbA1c) aumenta el riesgo de aborto.

Múltiples son las alteraciones que produce la hiperglucemia en diferentes etapas del embarazo. En la DBT mal controlada, se ve afectada la placentación e implantación, las etapas tempranas del embarazo e incluso el adecuado desarrollo folicular, por lo que se sabe que la hiperglucemia tiene efectos nocivos sobre la evolución normal del embarazo. Sólo un adecuado tratamiento y control multidisciplinario pre e intraembarazo evitará las complicaciones que produce la DBT.

Palabras clave: aborto recurrente, aborto espontáneo, diabetes, hiperglucemia.

Abstract

Recurrent miscarriages (RM) is defined as the lost of 3 or more pregnancies before week 20; and diabetes (DBT) as a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia, resulting from the defective secretion or activity of insulin.

Little is known about the relationship between DBT and AR. Even though literature is discordant in this aspect, it is considered that high glycated-Hb levels increase miscarriage risk.

There are several alterations produced by hyperglycemia in different stages of pregnancy. In badly traced DBT, placentation and implantation are affected, as well as early stages of pregnancy and follicular development. Thus, hyperglycemia has harmful effects over normal pregnancy development. An adequate treatment and multifactorial pre-pregnancy control and pregnancy tracing are of the utmost importance to prevent complications due to DBT.

Key words: recurrent miscarriage, spontaneous abortion, diabetes, hyperglycemia.

Introducción

Se define al aborto recurrente (AR) como la pérdida de tres o más embarazos en forma consecutiva antes de las 20 semanas. Se estima una prevalencia de AR en la pareja fértil del 1%¹.

Se define a la diabetes como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia, resultante de un defecto en la secreción, acción insulínica o ambas. La hiperglucemia crónica está asociada a lesiones tardías, disfunción y falla de diversos órganos vitales².

Dentro de la clasificación de diabetes, se encuentran la **diabetes tipo 1** (DBT 1), caracterizada por una destrucción de células β del páncreas que conduce a un déficit absoluto de insulina, y la **diabetes tipo 2** (DBT 2), caracterizada por una resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular, con un relativo déficit de insulina que conduce a un defecto en su secreción².

Denominamos **diabetes pregestacional** a aquella mujer con diabetes (tipo 1 ó 2) que se embaraza, en tanto que la **diabetes gestacional** se define como una intolerancia a los hidratos de carbono de severidad variable que comienza o se diagnostica durante el embarazo².

Hay un considerable debate acerca de si las mujeres con diabetes presentan un incremento de la incidencia de abortos espontáneos en el primer trimestre. Los primeros trabajos sugieren que el porcentaje fue casi igual al de la población no diabética³. Estudios más recientes, sin embargo, muestran un porcentaje mayor de abortos en las pacientes diabéticas.

La mujer con diabetes mellitus con buen control glucémico en el primer trimestre no tiene mayor riesgo de aborto espontáneo que la población general⁴. Apoyando estos datos, Pearson y cols. demostraron que una HbA1c óptima presenta 5 veces menos riesgo de resultados desfavorables (aborto) en comparación con mujeres con HbA1c no óptima⁵.

Lorenzen y cols.⁶ hallaron una frecuencia de abortos espontáneos del 17,5% (95% IC 15,5-19,9%) en

mujeres embarazadas con DBT tipo 1; este porcentaje fue mayor que en la población no diabética (10-12%); estos autores no pudieron asociar esta tasa de abortos con la edad materna ni con la duración de la diabetes, como se demostró en otros estudios.

Menos conocida es la prevalencia de abortos espontáneos en mujeres con diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 pregestacional es un problema emergente, especialmente porque se ha transformado en una epidemia que aparece en edades más tempranas y afecta a mujeres fértiles.

Además las pacientes con DBT tipo 2 presentan asociada hipertensión y dislipidemia y son generalmente tratadas con antidiabéticos orales, antihipertensivos e hipolipidemiantes, medicación que tiene potencial acción teratogénica.

Valk y cols. estudiaron mujeres con DBT tipo 2 pregestacional y encontraron el 13,6% de abortos espontáneos⁷.

Fisiopatogenia

Dentro de la fisiopatogenia, el mal control glucémico es la principal causa de aborto espontáneo. Esto fue demostrado por el DIEP (*The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy*) donde se evaluaron 386 pacientes con diabetes tipo 1 vs. mujeres controles en la semana 21 de embarazo. Los autores concluyen que un incremento de 1 (un) desvío estándar (DS) de HbA1c en el primer trimestre se asocia con un incremento del 3,1% de aborto en DBT tipo 1. Es más, un aumento de 4 DS de HbA1c en el primer trimestre se asocia con un incremento del 40% de aumento de abortos en comparación con el 14% de la población no diabética⁸.

En situaciones generales, se sabe que la hiperglucemia estimula diferentes vías, como la vía aldolasa reductasa, de los productos de glicación avanzada (AGE), estrés oxidativo y proteína quinasa C, que, como consecuencia final, producen daño y disfunción celular, con anomalías en la angiogénesis, crecimiento y apoptosis anormal, hiperpermeabilidad, engrosamiento de membranas basales, incremento de la adhesión leucocitaria, trombosis, etc.⁹ (FIGURA 1).

Pero, ¿qué influencia tiene la hiperglucemia en el embarazo? ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales favorece el aborto?

Los modelos de roedores diabéticos han ayudado a entender un poco más la fisiopatogenia del aborto en mujeres diabéticas.

La hiperglucemia afecta el desarrollo embrionario durante la periimplantación, al incrementar la fragmentación y disminuir la masa celular del blastocito. También disminuye el transporte de glucosa y favorece

la sobreexpresión de proteínas proapoptóticas, como el *BAX*, lo que conduce a un incremento de la apoptosis¹⁰.

Por otra parte, Chang y cols.¹¹ estudiaron el efecto de la hiperglucemia en ratones y hallaron que, en comparación con ratones no diabéticos, la hiperglucemia produce incremento de la apoptosis de células de la granulosa, disminuye el tamaño de los ovocitos y retrasa su maduración.

Además, la mala calidad de los folículos podría contribuir a la etiología del aborto. El desarrollo del folículo ovárico requiere de una compleja interacción célula-célula, la comunicación entre las células germinales y somáticas involucra vías endocrinas, autocrina, paracrina y de unión *gap*, en la cual es esencial la comunicación bidireccional.

Colton y cols.¹² demostraron una pérdida de comunicación metabólica entre las células de la granulosa y el ovocito en estados hiperglucémicos. Los niveles elevados de glucosa disminuyen la expresión de *conexina-43*, lo cual impactaría sobre la comunicación de las células de la granulosa, disminuyendo la comunicación por uniones *gaps* entre ambas células; esto produce cambios en las comunicaciones paracrinas que favorecen la apoptosis.

También se ha observado que la hiperglucemia retrasa la maduración del ovocito en ratas diabéticas. Los niveles elevados de glucemia en la madre podrían alterar el curso normal del desarrollo del ovocito y su primera manifestación sería el retraso de la maduración. Algunos autores¹³ han encontrado un mayor porcentaje de detención en el desarrollo de blastocitos en ratas diabéticas que en no diabéticas.

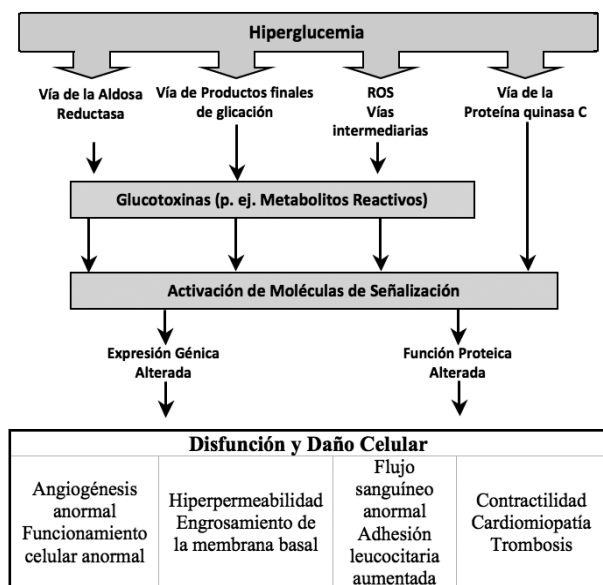


Figura 1. Vías metabólicas involucradas en las complicaciones diabéticas. (Modificado y adaptado de 9).

Kezele y cols.¹⁴ han mostrado que la insulina actúa como un factor paracrino facilitando el pasaje de folículo primordial a primario. Los autores han sugerido que las anomalías en los niveles de insulina, como las observadas en las pacientes con DBT 1, podrían inhibir o retrasar el pasaje de folículo primordial a primario. Otros investigadores¹⁵ han sugerido que tanto la insulina como el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) incrementan la proliferación de células de la granulosa y favorecen el crecimiento del diámetro folicular. Por todo lo mencionado, la hiperglucemia y la hipoinsulinemia materna podrían favorecer la apoptosis de células de la granulosa y el retraso del crecimiento del ovocito.

Por otra parte, un proceso clave en el desarrollo temprano de la placenta involucra la *placentación e implantación*. Estos procesos requieren la proliferación, migración e invasión de las células trofoblásticas, así como la remodelación del tejido uterino. La invasión del trofoblasto es un proceso finamente controlado de manera autocrina y paracrina¹⁶.

Las metaloproteasas de la matriz (MMP) han sido implicadas en la remodelación de tejidos y varias MMP están aumentadas en el primer trimestre de embarazo.

Hiden y cols.¹⁶ estudiaron placentas de diabéticas tipo 1 que habían abortado en el primer trimestre y las compararon con placentas de abortadoras no diabéticas. Encontraron que durante el primer trimestre, la concentración de MMP estaba notoriamente disminuida en las abortadoras no diabéticas. También demostraron que la hiperglucemia no afectó la expresión de las MMP. Los autores concluyen que el mecanismo de aborto en mujeres con diabetes no estaría asociado a las MMP.

Por último, Jovanovic y cols. hallaron que tanto los niveles extremadamente altos como bajos de glucemia crónica medidos por HbA1c están asociados a un incremento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres diabéticas y no diabéticas. Dicha asociación fue demostrada por una *curva tipo J*. Esto se debería a que la hiperglucemia severa es altamente tóxica y podría impactar en la viabilidad fetal, mientras que la hipoglucemia alteraría la nutrición fetal¹⁷ (FIGURA 2).

Conclusiones

El aborto en mujeres diabéticas es mayor que en la población no diabética.

Se desconoce la prevalencia de aborto recurrente en pacientes con diabetes.

La fisiopatogenia exacta aún es incierta, pero no hay dudas de que el mal control glucémico favorece la pérdida del embarazo.

Por lo tanto, el buen control metabólico es esencial para el normal desarrollo del embarazo.

Kitzmilller y cols.¹⁸ sugieren en toda mujer con diabetes (tipo 1 y tipo 2) en edad fértil:

- Educación diabetológica y planificación familiar.
- Evaluación multidisciplinaria.
- Contemplar el buen control metabólico y las complicaciones de la hiperglucemia (micro y macroangiopatías).

Previo a la decisión de embarazo:

- Lograr excelente control metabólico (HbA1c $\leq 6,0\%$) 6 meses antes del embarazo y durante el primer trimestre.
- Hasta lograr el buen control glucémico, se requiere de un tratamiento anticonceptivo efectivo.
- Evaluar, previo al embarazo, medicaciones preexistentes que podrían ser teratogénicas (antihipertensivos, hipolipidémicos).
- En diabéticas tipo 2, considerar la rotación de agentes orales a insulina.

Como profesionales de la salud, ante toda paciente con diabetes, es una obligación informar, sugerir e intentar un buen control glucémico previo al embarazo y sólo podemos lograrlo trabajando en conjunto con la paciente y un equipo multidisciplinario que incluye al ginecólogo, obstetra, diabetólogo, nutricionista, enfermeras y psicólogos.

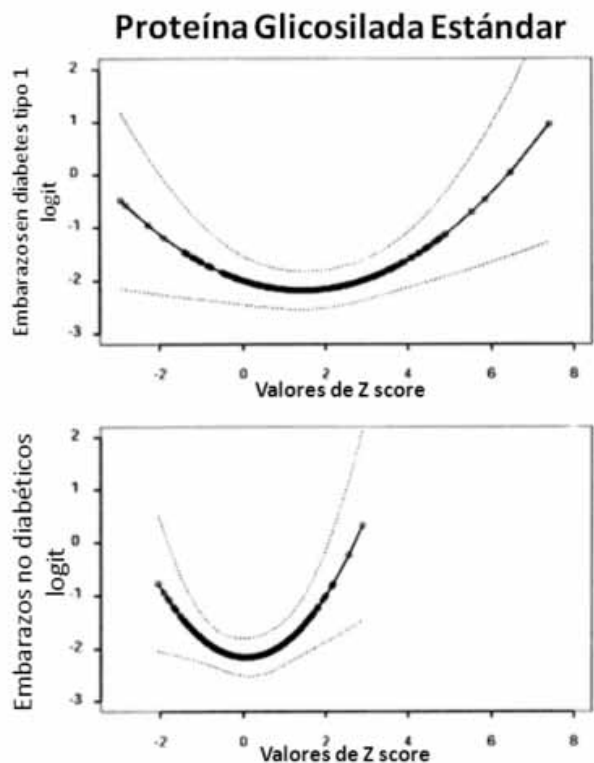


Figura 2. El gráfico muestra la relación entre la pérdida del embarazo y valores de HbA1c en diabéticas y no diabéticas (Z-score). (Modificado y adaptado de 17).

Referencias

1. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based Guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human Reprod* 2006; 21(9):2216-2222.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 (Sup 1).
3. Greene MF. Spontaneous Abortions and Major Malformations in Woman with Diabetes Mellitus. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1999; 17(2):127-136.
4. Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortions among insulin-dependent women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:372-376.
5. Pearson DWM, Kernaghan D, Lee R, Penney GC. The relationship between pre-pregnancy care and early pregnancy loss, major congenital anomaly or perinatal death in type 1 diabetes mellitus. *BJOG* 2007; 114:104-107.
6. Lorenzen T, Pociot F, Johannsen J, Kristiansen OP, Nerup J and Danish Idd M. Population-based survey of frequencies of self-reported spontaneous and induced abortions in Danish women with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999; 16(6):472-476.
7. Valk HW, van Nieuwal NHG, Visser GHA. Pregnancy Outcome in Type 2 Diabetes Mellitus: A retrospective Analysis from the Netherlands. *Rev Diabetic Stud* 2006; 3(3):134-142.
8. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, Metzger B, Bieber FR, Knopp RH, Holmes LB y cols. Incidence of Spontaneous Abortion among normal women and insulin-dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *N Engl J Med* 1988; 319:1617-23.
9. Sheetz MJ, King GL. Molecular Understanding of Hyperglycemia's adverse effects for Diabetic Complication. *JAMA* 2002; 288(20):2579-2588.
10. Keim AL, Chi MM, Moley KH. Hyperglycemia - induced apoptotic cell death in the mouse blastocyst in dependent on expression of p53. *Mol Reprod Dev* 2001; 60(2):214-224.
11. Chang AS, Dale NA, Moley KH. Maternal Diabetes Adversely Affects Preovulatory Oocyte Maturation, development, and Granulosa Cell Apoptosis. *Endocrinology* 2005; 146(5):2445-2453.
12. Colton SA, Humpherson PG, Leese HJ, Downs SM. Physiological changes in oocyte-cumulus cell complexes from diabetic mice that potentially influence meiotic regulation. *Biol Reprod* 2003; 69:761-770.
13. Moley KH. Diabetes and preimplantation events of embryogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:137-151.
14. Kezele PR, Nilsson EE, Skinner NK. Insulin but not insulin-like growth factor-1 promotes the primordial to primary follicle transition. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192:37-43.
15. Demeestere I, Gervy C, Centner J, Devreker F, Englert Y, Delbaere A. Effect of insulin-like growth factor-1 during preantral follicular culture on steroidogenesis, in vitro oocyte maturation, and embryo development in mice. *Biol Reprod* 2004; 70:1664-1669.
16. Hiden U, Glitzner E, Ivanisevic M, Djelms J, Wadsack C, Lang U and Desoye G. MT1-MMP Expression in First-Trimester Placental Tissue Is Upregulated in Type 1 Diabetes as a Result of Elevated Insulin and Tumor Necrosis Factor- α Levels. *Diabetes* 2008; 57(1):150-157.
17. Jovanovic L, Knopp RH, Kim H, Zhu XD, Lee YJ, Simpson JL, Mills JL for the Diabetes in Early Pregnancy Study Group. Elevated Pregnancy Losses at High and Low Extremes of Maternal Glucose in Early normal and Diabetic Pregnancy. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1113-1117.
18. Kitzmiller JL, Block JM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing Preexisting Diabetes for Pregnancy. *Diabetes Care* 2008; 31 (5) 1060-1079.