

Instituto Superior de Ciencias Médicas-Habana
Facultad "Cmdte. Manuel Fajardo"
Hospital "Ramón González Coro"

ANTICUERPOS ANTIISLOTES PANCREÁTICOS EN DIABÉTICAS GESTACIONALES: PROBLEMAS MATERNOS Y COMPLICACIONES NEONATALES

Dr. Davide Casagrandi Casanova,¹ Dra. Ana Mary Sanabria Arias,² Lic. Eduardo Cabrera Rode³ y Dra. Julia Pérez Piñero⁴

RESUMEN: Diferentes investigaciones han evidenciado en los últimos años la presencia de anticuerpos anti-islotas pancreáticas (ICA = islet cell antibodies) en pacientes con diabetes gestacional. Con el objetivo de identificar la posible relación entre la presencia de ICA durante la gestación con factores de riesgo de diabetes gestacional, el uso de insulina y algunas complicaciones puerperales y neonatales se realizó un estudio retrospectivo de 58 pacientes con diabetes gestacional, a quienes se les determinó la presencia o no de ICA inmediatamente después de establecido el diagnóstico. En cada una de las pacientes se estudiaron variables como: presencia de ICA, presencia de factores de riesgo de diabetes gestacional, uso de insulina durante la gestación y presencia de complicaciones puerperales y neonatales. La determinación de ICA fue positiva en 9 pacientes (15,5 %) y los factores de riesgo de diabetes gestacional tuvieron asociación estadísticamente significativa con el antecedente de macrosomía fetal ($p = 6,874 \times 10^3$), y la relación con otros factores no fue significativa. Se usó más frecuentemente insulina en las pacientes con ICA positivo y en este grupo fueron más frecuentes las complicaciones puerperales y neonatales, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Se concluyó que el antecedente de hijo macrosómico se asocia estadísticamente con la presencia de ICA durante la gestación y se requieren ulteriores estudios con muestras mayores para identificar otras posibles asociaciones.

DeCS: AUTOANTICUERPOS; ISLOTES DE LANGERHANS/inmunología; EMBARAZO EN DIABETES/inmunología; EMBARAZO EN DIABETES/epidemiología; FACTORES DE RIESGO; COMPLICACIONES DEL EMBARAZO; MACROSOMIA FETAL; INSULINA/efectos adversos.

¹ Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Instructor.

² Residente de 3er. Año de Ginecología y Obstetricia. Profesora Asistente.

³ Licenciado en Biología. Investigador Auxiliar del Instituto Nacional de Endocrinología.

⁴ Especialista de II Grado en Bioestadística.

Diferentes investigaciones realizadas en los últimos años han demostrado que la diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) es una enfermedad autoinmune específica.^{1,2} Asimismo, ha quedado definido que durante un intervalo prolongado de tiempo, que puede durar hasta varios años antes del diagnóstico clínico de la enfermedad, es decir, la fase hiperglicémica, pueden detectarse alteraciones inmunológicas y metabólicas. Entre las primeras se cita la presencia de diferentes tipos de autoanticuerpos, y entre las segundas, un deterioro gradual de la tolerancia a la glucosa y de la secreción de insulina.^{3,4}

Algunos marcadores inmunológicos han sido considerados útiles como indicadores del desarrollo futuro de DMID. Hasta la fecha se considera la determinación de la presencia de anticuerpos anti-isletos pancreáticos (ICA: *islet cell antibodies*) como uno de los mejores métodos para la identificación de individuos con riesgo de desarrollar DMID.^{5,6} Estos son autoanticuerpos circulantes de naturaleza IgG, dirigido contra elementos citoplasmáticos de la totalidad de las células que constituyen los isletos pancreáticos. Según algunos estudios, la presencia de ICA está fuertemente asociada con el desarrollo posterior de diabetes tipo I. En efecto, estos anticuerpos se encuentran entre el 60 % y el 90 % de los pacientes diabéticos de diagnóstico reciente⁷ y en el 10 al 15 % de los diabéticos caracterizados inicialmente como tipo II.^{7,8} Otros investigadores han demostrado la prevalencia de tipo I, oscilando esta frecuencia entre el 0,8 y el 9 %.⁶

La elevada prevalencia de ICA observada por algunos autores en la diabetes gestacional indica la participación, hasta ahora poco investigada, de mecanismos de base autoinmune en la génesis de esta entidad.⁹⁻¹¹ La evolución de los títulos de ICA y de la tolerancia a la glucosa en el pos-

parto son objeto de análisis en la actualidad. *Didac M* y colaboradores^{12,13} plantean que las pacientes con diabetes gestacional y presencia de ICA muestran una mayor frecuencia de DMID en el posparto a corto plazo, con un mayor deterioro global de la tolerancia hidr carbonada, sobre todo si presentan títulos altos de ICA en el suero. Igualmente otros autores afirman que la presencia de ICA durante una diabetes gestacional incrementa el riesgo en el 60 % de padecer diabetes mellitus posterior al parto.⁹⁻¹⁴ Incluso algunos plantean que el valor predictivo de la presencia de ICA durante una diabetes gestacional es mayor cuando se asocia con otros marcadores inmunológicos como anticuerpos anti-insulina (IA) o anticuerpos antiácido glutámico descarboxilasa.¹⁴⁻¹⁶

Considerando todo lo anterior y teniendo en cuenta que en el Hospital "Ramón González Coro" existe un Servicio de Diabetes y Embarazo, se consideró oportuno realizar esta investigación para estudiar algunos aspectos relacionados con la epidemiología y la inmunología de la diabetes gestacional.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 60 pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, atendidas en la Sala de Diabetes y Embarazo del Hospital Ginecoobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre 1997 y 1998.

Se estudiaron las gestantes que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de diabetes gestacional según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Edad entre 18 y 50 años.

Se consideraron como criterios de exclusión los siguientes:

- Tratamiento con agentes inmunosupresores durante los últimos 6 meses.
- Afecciones crónicas severas como enfermedades del colágeno y hepatopatías.
- Trastornos nutricionales y metabólicos severos.

Para el diagnóstico de la diabetes gestacional se utilizó la prueba de tolerancia a la glucosa oral y se realizaron 2 determinaciones de glicemia, según el método de la glucosa oxidasa. La primera determinación se hizo en ayunas y la segunda, 2 horas después de la ingestión de 75 g de glucosa. Se consideraron patológicos valores de glicemia iguales o superiores a 7,8 mmol/L en sangre venosa a las 2 h de la ingestión de la glucosa.

A todas las pacientes se les determinó la presencia de anticuerpos antiislotes pancreáticos (ICA) inmediatamente después de establecido el diagnóstico. Se empleó la técnica de inmunofluorescencia indirecta y se consideró positivo cuando el resultado fue superior a 10 unidades JDF (*Juveniles Diabetes Foundation*).

De acuerdo con la presencia o ausencia de ICA se definieron 2 grupos y en cada uno de ellos se estudiaron algunas variables que fueron recogidas en un formulario confeccionado.

Estas variables quedaron definidas y clasificadas de la siguiente forma:

- Presencia de anticuerpos antiislotes pancreáticos.
- Presencia de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional.
- Uso de insulina durante la gestación.
- *Complicaciones puerperales*: se consideraron como presentes si la paciente

padeció al menos alguna de las siguientes: anemia, endometritis, infección de la herida quirúrgica, síndrome febril.

- *Complicaciones neonatales*: se consideraron como presentes si el recién nacido tuvo al menos alguna de las siguientes: macrosomía, hipoglicemia, hiperbilirrubinemia, trauma obstétrico, síndrome de dificultad respiratoria.

La fuente primaria de información estuvo constituida por la historia clínica de las pacientes estudiadas y los datos fueron llevados a un formulario creado al efecto. Para el procesamiento de la información se confeccionó una base de datos en el sistema de base de datos Microsoft Access 1997. La información fue resumida en tablas mediante porcentajes.

Para la identificación de las diferencias entre los grupos definidos de acuerdo con la positividad de ICA y según los factores de riesgo de diabetes gestacional se aplicó la prueba Z para comparación de proporciones. Para la identificación de la relación entre ICA y uso de insulina y las complicaciones puerperales y neonatales se aplicaron las pruebas de Chi-cuadrado y Fisher. La última se empleó cuando por las limitaciones de las frecuencias esperadas no fue posible aplicar la primera. El nivel de significación definido *a priori* fue $p=0,05$.

Resultados

La distribución de las pacientes estudiadas según la positividad de los anticuerpos antiislotes pancreáticos se muestra en la tabla 1. Se puede observar que la determinación fue positiva en 9 pacientes, que representan el 15,5 % del total de la muestra.

El porcentaje encontrado en este estudio es superior a lo reportado por autores

TABLA 1. Distribución de los grupos estudiados, según positividad de anticuerpos antiislotos pancreáticos

Anticuerpos antiislotos pancreáticos	No.	%
Positivo	9	15,5
Negativo	49	84,5
Total	58	100,0

como *Füchtenbusch*,¹⁴ quien al investigar retrospectivamente un total de 437 pacientes con diabetes gestacional, encontró el 8,5 % de ICA positivo en el momento del parto. Igualmente *Dozio y colaboradores*¹⁰ al determinar la positividad o no de ICA en 145 diabéticas gestacionales, encontraron que estas eran positivas en el 10 % de los pacientes, cifra inferior a la encontrada en el presente trabajo.

En la tabla 2 se muestran los grupos de estudio según la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional. El factor de riesgo más frecuentemente encontrado en ambos grupos de estudio fue la glicemia elevada en ayunas (mayor o igual a 4,4 mmol/L), ya que este antecedente estuvo presente en todas las pacientes estudiadas. Con excepción del antecedente familiar de diabetes, que fue más frecuente en las pacientes con ICA negativo, los restantes factores de riesgo

fueron más frecuentes en el grupo de ICA positivo y se encontró diferencia altamente significativa sólo en el caso del antecedente de hijo macrosómico ($p=6,87 \times 10^3$).

Diferentes autores coinciden en señalar que la glicemia elevada en ayunas es uno de los factores de riesgo más fuertemente asociados con el desarrollo de diabetes gestacional,¹⁷⁻¹⁹ como una expresión de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado presente en estas pacientes. Igualmente, la macrosomía previa puede ser expresión de una intolerancia a los carbohidratos en gestaciones anteriores que determine un estado de hiperinsulinismo fetal con lipogénesis aumentada. Sin embargo, no se encontraron en la revisión bibliográfica trabajos previos que buscaran una posible relación entre la presencia de factores de riesgo y anticuerpos antiislotos pancreáticos.

Vemos en la tabla 3 que el uso de insulina fue más frecuente en el grupo con ICA positivo (33,3 % vs. 24. 5 %), aunque esta diferencia no resultó ser significativa ($p=0,8865$).

En nuestro medio, y en concordancia con lo planteado por otros autores,^{17,18} el uso de insulina en pacientes con diagnóstico de diabetes gestacional, queda reservado para aquellos casos en los que el tratamiento con régimen dietético calculado no permite un adecuado control metabólico

TABLA 2. Distribución de los grupos estudiados, según ICA y factores de riesgo de diabetes gestacional

Factor de riesgo	ICA positivo		ICA negativo		p
	No.	% n=9	No.	% n=49	
Edad materna	6	66,7	30	61,2	0,3786
Antecedentes patológicos familiares	4	44,4	31	63,3	0,1444
Sobrepeso corporal	3	33,3	9	18,4	0,1542
Macrosomía	3	33,3	3	6,1	$6,874 \times 10^{-3}$
Glicemia >4,4	9	100	49	100	—
Muerte fetal	0	0	3	6,1	0,2229

TABLA 3. Distribución de los grupos estudiados, según ICA y uso de insulina durante la gestación

Uso de Insulina	ICA positivo		ICA negativo	
	No.	% n=9	No.	% n=49
Sí	3	33,3	12	24,5
No	6	66,7	37	75,5
Total	9	100,0	49	100,0

$X^2=0,020$ 1gl $p=0,8865$

y se utiliza este medicamento para mejorar dicho control y disminuir la ocurrencia de complicaciones maternas y neonatales. *Falluca*⁹ encontró que las pacientes diabéticas gestacionales con ICA positivos tienen una peor tolerancia a la glucosa cuando se las comparó con aquellas cuya determinación de ICA fue negativa, requiriendo utilizar insulina con mayor frecuencia. Un resultado similar al de este estudio encontraron *Lapolla y colaboradores*,¹¹ quienes no pudieron evidenciar correlación entre la presencia de anticuerpos antiisletos pancreáticos y el uso de insulina durante la gestación. *Beischer y colaboradores*²⁰ en un estudio retrospectivo de 734 pacientes con diabetes gestacional, encontró que estos anticuerpos eran positivos en las pacientes que utilizaron insulina para control metabólico durante la gestación.

La ocurrencia de complicaciones durante el período puerperal y su relación con la presencia o ausencia de ICA se muestra en la tabla 4. Las complicaciones puerperales fueron más frecuentes en las pacientes con ICA positivos (44,4 % vs. 26,5 %), pero estas diferencias no resultaron ser significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,4922$).

La presencia de complicaciones puerperales en las pacientes con diabetes gestacional se ha relacionado con el grado de control metabólico durante la gestación:

TABLA 4. Distribución de los grupos estudiados, según ICA y ocurrencia de complicaciones puerperales

Complicación puerperal	ICA positivo		ICA negativo	
	No.	% n=9	No.	% n=49
Sí	4	44,4	13	26,5
No	5	55,5	36	74,5
Total	9	100	49	100

$X^2=0,472$ 1gl $p=0,4922$

las probabilidades de complicaciones aumentan si existe descontrol metabólico.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, en relación con estas variables no se encontraron otros estudios con diseño similar al actual, que permitieran conocer la posible asociación entre ellos.

Por último, la presencia de complicaciones neonatales y su relación con la presencia o ausencia de ICA se muestra en la tabla 5. Dentro de las complicaciones neonatales se incluyeron: macrosomía, trauma obstétrico, ictericia y síndrome de dificultad respiratoria. Como puede apreciarse en el grupo con ICA positivo ningún neonato presentó complicaciones, mientras que en el grupo de los ICA negativo, 10 neonatos (20,4 %) presentaron al menos alguna complicación durante el período neonatal. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, según lo evidencia el resultado de $p=0,1575$, obtenido tras aplicación de la prueba de Fisher.

TABLA 5. Distribución de los grupos estudiados, según ICA y ocurrencia de complicaciones neonatales

Complicaciones neonatales	ICA positivo		ICA negativo	
	No.	% n = 9	No.	% n =49
Sí	0	0	10	20,4
No	9	100	39	79,6
Total	9	100	49	100

Fisher $p = 0,1575$

En relación con estas variables, ocurre una situación análoga a la presentada con las complicaciones puerperales: no se dispone de otros estudios que relacionen la presencia o ausencia de ICA con las complicaciones neonatales. Existen en la literatura numerosos reportes¹⁷⁻²¹ que evidencian una estrecha relación entre el control metabólico y la ocurrencia de complicaciones en este período. Para algunos,^{17,18,21} el descontrol metabólico y la hiperinsulinemia fetal resultante son las principales causas de complicaciones como la macrosomía, encontrada con cierta frecuencia en hijos de pacientes con diabetes gestacional.

Podemos concluir que la frecuencia de ICA fue alta en comparación con otros estudios; que la presencia de ICA y el antecedente de macrosomía estuvieron asociados; que no se pudo demostrar asociación entre la presencia o ausencia de ICA y el uso de insulina; y que tampoco se pudo demostrar asociación entre la presencia o ausencia de ICA y la ocurrencia de complicaciones puerperales y neonatales.

Recomendaciones

Teniendo en cuenta los resultados anteriores y las características de este estudio, se recomienda seguir investigando la posible asociación entre estas variables e incrementar la muestra a estudiar.

Considerando además la relación planteada por diferentes autores entre la presencia de ICA durante la gestación y el desarrollo posterior de diabetes mellitus insulín dependiente, se recomienda realizar estudios inmunológicos (determinación de ICA y anticuerpos antiinsulina) posteriores al parto para identificar las pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A la Ca. Selkys Caraballo López por su participación en este trabajo.

SUMMARY : In the last few years, a number of research studies have shown the presence of islet cell antibodies in patients with gestational diabetes. With the objective of identifying the possible relationship between the presence of ICA in pregnancy and the gestational diabetes risks, use of insulin and some puerperal and neonatal complications, a retrospective study of 58 patients with gestational diabetes was conducted. These patients were determined the presence of ICA immediately after the diagnosis. Variables such as presence of ICA, presence of gestational diabetes risk factors, use of insulin during pregnancy and occurrence of puerperal and neonatal complications were studied in every patient. ICA was positive in 9 patients (15.5%). Among the gestational diabetes risk factors, the association with the fetal macrosomia antecedent ($p=6.874 \times 10^3$) was statistically significant whereas it was not significant with the other factors. Insulin was more frequently used in patients with positive ICA who also had more frequent puerperal and neonatal complications, even if differences were not statistically significant. It is concluded that the history of macrosomic child is statistically associated with the ICA presence in pregnancy; however, further studies with larger samples are required to detect other possible relations.

Subject headings: AUTOANTIBODIES; ISLETS OF LANGERHANS/immunology; PREGNANCY IN DIABETES/immunology; PREGNANCY IN DIABETES/epidemiology; RISK FACTORS; PREGNANCY COMPLICATIONS; FETAL MACROSOMIA; INSULIN/adverse effects.

Referencias bibliográficas

1. Esenbarth GS. Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 1984;314:1360-8.
2. Rossini AA, Mordes JP, Like AA. Immunology of insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Rev Immunol* 1985;3:289-320.
3. Ziegler AG, et al. Predicting type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:762-75.
4. De Leiva A. Caracterización de los estadios precoces de la diabetes mellitus insulino-dependiente. *Avances en Diabetología* 1988;1:39-53.
5. Bonifacio F, et al. Assessment of precision, concordance, specificity and sensitivity of islet cell antibody measurement in 41 assays. *Diabetologi* 1990;33:371-6.
6. Roll U, Christie MR, Fùchtenbusch M, Payton MA, Hawkes ChJ, Ziegler A-G. Perinatal autoimmunity in offspring of diabetes parents. The German Multicenter BABY-DIAB study: detection of humoral immune responses to islet antigens in early childhood. *Diabetes* 1996;Jul;45(7):967-73.
7. Andreani D, DiMario U, Pozzilli P. Prediction, prevention and early intervention in insulin dependent diabetes. *Diabetes Metabolism* 1991;7:61-77.
8. Cabrera R E, et al. Inmunogenética y caracterización metabólica en la diabetes mellitus no insulino dependiente de acuerdo a la presencia de anticuerpos anti-isletos pancreáticos. *Avances en Diabetología* 1995;10:101-10.
9. Falluca F, et al. Autoimmune markers of diabetes in diabetic pregnancy. *Ann Ist Super Sanita* 1997;33(3):425-8.
10. Dozio N, et al. Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; Jan;20(1):81-3.
11. Lapolla A, et al. An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 1996;Jul;33(2):139-44.
12. Mauricio D, Leiva A. Autoinmunidad y gestación diabética. *Avances en Diabetología* 1992; (Supl 1):17-22.
13. Didac M, et al. Islet cell antibodies and beta-cell function in gestational diabetes women: Comparison to first degree relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diab Med* 1995; 12:1009-14.
14. Fùchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG. Prediction of type 1 diabetes post-partum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening: a prospective multicenter study. *Diabetes* 1997 Sep;46(9):1459-97.
15. Wild T, et al. Comparison of a new anti-glutamic acid descarboxylase enzymes linked immunosorbent assay (ELISA) with radioimmunoassay methods: a multicenter study. *Horm Metab Res* 1997 Aug;29(8):403-6.
16. Damm P, et al. Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 1994 Jul; 11(6):568-63.
17. Martin, MC. Diabetes and pregnancy. In: DeCherney AH, Pernoll ML. *Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment*. Appleton and Lange, U.S.A., 1994:996.
18. Complicanze mediche della gravidanza. In: Pescetto S, De Cecis L, Pescorari D, Ragni, N. *Manuale di Ginecología e Ostetricia I-Ginecologia*. Roma, S.E.U; 1992:234.
19. *Manual de Diagnóstico y Tratamiento en Obstetricia y Perinatología*. MINSAP, 1997.
20. Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Mackay IR, Rowley MJ, Zimmet P. Prevalence of antibodies to glutamic acid descarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Nov;173(5):1563-9.
21. Schwartz R, et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the diabetic mother. *Diabetes Care* 1994 Jul;17(7):640-8.

Recibido: 19 de marzo del 2001. Aprobado: 26 de marzo del 2001.

Dr. *Davide Casagrandi Casanova*. Instituto Superior de Ciencias Médicas Habana, Ciudad de La Habana, Cuba.