

Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón"

## **DIABETES MELLITUS, ESTRÉS OXIDATIVO Y EMBARAZO**

*Ing. Sonia Clapés Hernández*

### **RESUMEN**

El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células. La implicación del estrés oxidativo en diversas patologías, ha sido demostrada; entre ellas se encuentran la diabetes mellitus y el embarazo, aunque este último no es un estado patológico sino de adaptación metabólica. En el embarazo se producen modificaciones en el metabolismo de las biomoléculas celulares, en particular en los lípidos y proteínas, junto con modificaciones oxidativas que se incrementan si la embarazada es portadora de diabetes mellitus.

*Descriptor DeCS:* ESTRES OXIDATIVO; EMBARAZO EN DIABETES/ metabolismo; EMBARAZO EN DIABETES/ enzimología.

El estrés oxidativo es un estado que se caracteriza por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad antioxidante de las células. En el paso a la vida oxigenada las células se dotaron de sistemas antioxidantes que pueden ser *enzimáticos* y por lo tanto involucran mecanismos algunas veces complejos, y *no enzimáticos* en los que participan biomoléculas que generalmente poseen menor peso molecular que las enzimas.

La producción de especies reactivas del oxígeno se produce constantemente en la mitocondria. Entre 2 a 5 % del oxígeno que entra en la cadena respiratoria se reduce de forma univalente para dar radical superóxido. Las sustancias que participan en las reacciones de los sistemas de defen-

sa antioxidante se inactivan o deterioran en determinadas situaciones. Este deterioro puede ser causado por alguna enfermedad crónica o transitoria que provoca incrementos sustanciales en la producción de oxidantes y prooxidantes.<sup>1</sup>

La implicación del estrés oxidativo en diversas patologías ha sido estudiada por numerosos investigadores.<sup>2-4</sup> Entre estas patologías se encuentra la diabetes mellitus y el embarazo; aunque este último no es un estado patológico sino de adaptación metabólica.

En los pacientes que padecen de diabetes mellitus se producen cambios en indicadores bioquímicos que evidencian una situación de estrés oxidativo: disminuyen las concentraciones plasmáticas de vitaminas

antioxidantes como la A y E, se incrementa la concentración sanguínea de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (del inglés las siglas TBARS), se incrementa la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) a la oxidación, menor capacidad antioxidante total del plasma y se daña el material genético.<sup>4, 5</sup>

La gestación es una situación que requiere de una adaptación metabólica especial. Durante la gestación la unidad feto placentaria se desarrolla a expensas de la madre. En las diferentes etapas por las que transcurre este episodio hay 2 que desde el punto de vista metabólico se diferencian. La *primera*, que corresponde a los 2 primeros tercios del embarazo es anabólica y el desarrollo de las estructuras feto placentarias es pequeño. Se caracteriza por una hiperfagia que contribuye a que se incrementen los depósitos grasos de la madre. La *segunda* etapa es catabólica; ahora el feto crece a expensas de la madre y se produce una movilización acelerada de las reservas grasas que se incrementaron antes.

El feto no sintetiza glucosa por lo que existe una transferencia constante de este metabolito de la circulación materna a la fetal. La unidad feto placentaria consume hasta 50 % de la glucosa de la madre, por lo que si esta es diabética le proporciona al feto un medio hiperglucémico, que estimulará su páncreas a una mayor secreción de insulina y en general a adaptaciones metabólicas para las cuales puede estar aún inmaduro.

Para la madre diabética el embarazo puede generar serios trastornos que involucran también a su descendencia. Esto se debe a que en las primeras etapas de la gestación cuando aún no se evidencian cambios en la sensibilidad frente a la insulina, el páncreas de la embarazada está produciendo mayor cantidad de esta. La adapta-

ción del tratamiento hipoglucemiante en la embarazada diabética será difícil e imprescindible durante todo el embarazo. En el último tercio de la gestación además se produce una resistencia generalizada a la insulina. Estos cambios se acompañan de incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo, por lo que llega al hígado mayor cantidad de sustratos para la síntesis de triglicéridos, los que salen a la circulación asociados con las lipoproteínas de baja densidad (LDL).<sup>6</sup> También se producen cambios en la lipasa lipoproteica (LPL), la cual disminuye su actividad y en la actividad de la lipasa hepática (HL), de cuya inactivación es responsable el incremento en la cantidad de estrógeno.<sup>7</sup>

El incremento en los triglicéridos circulantes en el embarazo, potenciado también por la diabetes, hace que se incrementen la oxidación de las LDL, y otras fracciones lipídicas y productos derivados de la oxidación de los lípidos. Estos productos derivados de la oxidación de los lípidos pueden afectar la integridad de la membrana celular y causar daños en el material genético y en órganos y sistemas que comprometen la vida de la madre y el feto.<sup>8</sup>

La modificación de las LDL por acetilación, oxidación o glicosilación disminuye la secreción de progesterona de los cultivos de placenta, por lo que se vincula con los daños que puede sufrir la unidad feto placentaria y por lo tanto podrá tener implicaciones negativas para el adecuado término del embarazo, pues la sangre materna está en contacto con los trofoblastos de la placenta por perder esta la cubierta endotelial de sus vellosidades. Se conoce que sustancias procedentes de la peroxidación lipídica (PL) inducen la formación de sustancias con actividad clastogénica y por lo tanto producen roturas cromosómicas.<sup>9</sup>

En general es importante considerar que tanto la diabetes como la gestación pueden producir estrés oxidativo. La unión de estas situaciones de adaptación metabólica pudiera estar relacionada con algunas de las complicaciones que aparecen durante la gestación en las mujeres con diabetes pregestacional como son: preeclampsia, alteraciones de la placenta y malformaciones en la descendencia.

La preeclampsia es una importante causa de morbilidad y mortalidad materna por la que se producen más de 40 % de los partos prematuros iatrogénicos. La teoría de la toxemia es la más utilizada para explicar la fisiopatología de esta enfermedad. En ella se plantea que se produce una disfunción vascular de modo que la circulación uteroplacental permanece en estado de alta resistencia. Contribuye al síndrome de la disminución en la síntesis de prostaciclina, poca disponibilidad de óxido nítrico (NO) y una elevada expresión de moléculas de adhesión celular y factores protrombóticos.<sup>10</sup> Todos estos episodios pueden ser el resultado de un severo estrés oxidativo. Si la producción de radical superóxido se incrementa puede dañarse el endotelio vascular, por lo que la placenta es blanco de este tipo de daño.

Varias vías explican el papel del radical superóxido en la disfunción del endotelio.<sup>11</sup> La activación de las células endoteliales provoca que se liberen factores quimiotácticos y citocinas que incrementan aún más la liberación de esta especie reactiva, que se une al NO para dar peroxinitrito (NOO<sup>·</sup>) y hay menor disponibilidad de NO por lo que se afecta la regulación del tono vascular además de producirse mayor daño, pues el producto de esa reacción es un radical aún más reactivo.

Es importante considerar que la hiperglicemia intracelular genera un incremento del Ca<sup>2+</sup>, lo que activa la señal para el incremento de la cascada del ácido araquidónico (AA) y da lugar a la formación de tromboxanos vasoconstrictores como

el TXA<sub>2</sub>.

En estudios realizados en mujeres con preeclampsia se comprobó que estaban sujetas a estrés oxidativo, pues poseían baja concentración plasmática de vitaminas antioxidantes como las vitaminas C y E. Después de administrarles un suplemento de estas vitaminas mejoraron los síntomas hasta la regresión en algunos casos de la enfermedad con el consecuente beneficio para la salud de las madres y los fetos.<sup>12</sup> La relación entre los niveles de inhibidor del activador plasminógeno *PAI-1/PAI-2* verificados en ese estudio constituyó un buen marcador de daño a la placenta y mostró una excelente correlación negativa con los valores de vitaminas antioxidantes.

Importantes anomalías congénitas ocurren en 8 a 12 % de las embarazadas complicadas con diabetes mellitus pregestacional (DMP). Las dismorfogénesis ocurren principalmente en las primeras 7 semanas después de la concepción.

Varios estudios han aportado evidencias de que la glucosa puede mediar efectos embriotóxicos a través de la generación de ERO o a través de la liberación o catabolismo del AA, prostaglandinas (PG) o mioinositol.<sup>13</sup>

La etiología de los defectos al nacer relacionados con la diabetes es multifactorial. Se ha demostrado que otros factores embriotóxicos además de la glucosa y los cuerpos cetónicos existen en el suero de los pacientes diabéticos. La regulación de los niveles de glicemia en sangre en el período pregestacional disminuye el número de complicaciones en el embarazo de la mujer diabética; sin embargo, estas siguen teniendo entre 2 y 5 % mayor de riesgo que las embarazadas que no padecen de diabetes. Esto sugiere que otros factores o sustancias que se encuentran al nivel sistémico en estas mujeres contribuyen a las dismorfogénesis.

Las malformaciones que en estudios clínicos y experimentales se han encontra-

do como más frecuentes en diabetes son las derivadas de defectos de cierre del tubo neural. Entre ellas se encuentran: anencefalias, exencefalias, microcefalia y espina bífida. Modificación en la expresión de genes como el Pax 3, que se encuentra reprimido está relacionada con los defectos de cierre del tubo neural.<sup>13, 14</sup>

Los efectos negativos principales encontrados en diabetes experimental son:

- Retardo en el crecimiento fetal.
- Reabsorciones.
- Alta incidencia de malformaciones.

En mujeres embarazadas la diabetes causa:

- Alta incidencia en trastornos de la concepción como, la inadecuada implantación y los abortos espontáneos.
- Macrosomías.
- Malformaciones congénitas.
- Muerte fetal intrauterina.

Las macrosomías ocurren en 25 a 42

% de los embarazos diabéticos contra 8 a 12 % en los normales. Esta malformación puede controlarse si la glicemia se normaliza antes de la semana 30, pues luego puede ser inefectivo.<sup>15</sup>

Se han postulado diversos mecanismos causantes de los efectos teratogénicos de la diabetes y que están relacionados con el estrés oxidativo:

#### *Glicosilación de proteínas*

1. Acumulación intracelular de productos de la vía del poliol como sorbitol, lo que altera la diferenciación celular.
2. Descenso del mioinositol, compuesto precursor del fosfatidil inositol (PI), que está implicado en el mecanismo de señales de la célula.
3. Alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico, en particular en la síntesis de prostaglandinas.<sup>16</sup>

## **SUMMARY**

The oxidative stress is a state that is characterized by an unbalance between the production of reactive oxygen species and the antioxidant capacity of the cells. The involvement of oxidative stress in different pathologies has been showed in, among others, diabetes mellitus and pregnancy, although the latter is not a pathological state but a state of metabolic adaptation. During pregnancy, there are modifications in the metabolism of cellular biomolecules, particularly in lipids and proteins, together with oxidative modifications that increase if the pregnant woman is a diabetes mellitus carrier.

*Subject headings:* OXIDATIVE STRESS; PREGNANCY IN DIABETES/metabolism; PREGNANCY IN DIABETES/enzymology.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radical and metal ions in human diseases. En: Free radicals in biology and medicine. 2 ed. Oxford: University. 1989:156-210.
2. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes 1991;40:405-12.

3. Brownlee M, Cerami A. The biochemistry of the complications of diabetes mellitus. *Ann Rev Biochem* 1991;50:385-432.
4. Bucala R, Makita Z, Korschinsky T. Lipid advanced glycosylations; pathway for lipid oxidations *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90: 6434-8.
5. Bonet B, Viana M, Herrera E. Efectos teratogénicos de la diabetes; papel de los radicales libres. *Endocrinología* 1998;45:832-7.
6. Herrera E. Metabolismo lipídico durante la gestación. *Aliment Nutr Salud* 1997;42:43-9.
7. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma LP and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992;41:1651-9.
8. Wickens D, Wilkins MH, Lunec J, Ball G, Dormandy TL. Free radical oxidation products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1991;18:158-62.
9. Emerit I. Clastogenic factors: Detección and assay. *Methods Enzymol* 1990;186:555-64.
10. Chappel LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, *et al*. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
11. Davidge ST. Oxidative stress and altered endothelial function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16: 65-73.
12. Bonet B, Hauce-Gillenwater H, Xiao-dong Z, Knopp RH. LDL oxidation and human placental trophoblast and macrophage cytotoxicity. *PSEBM. Soc Exp Biol Med* 1998;217:203-11.
13. Buchanan TA, Denno KM, Sipos GF, Sadler TW. Diabetic teratogenesis. *In vitro* evidence for a multifactorial etiology with little contribution from glucose per se. *Diabetes* 1994;43:656-60.
14. Phelan SA, Ito M, Loeken MR. Neural tube defects in embryos of diabetic mice. *Diabetes* 1997;46:1189-97.
15. Martin C, Eriksson UJ. Vitamin E decreased the occurrence of malformations in the offspring of diabetic rats. *Diabetes* 1997;46:1054-61.
16. Wertzel P, Welsh N, Eriksson UJ. Developmental damage, increased lipid peroxidation, diminished COX-2 gene expression and lowered PGE2 levels in rat embryos exposed to a diabetic environment. *Diabetes* 1999;48:813-20.

Recibido: 3 de abril del 2000. Aprobado: 27 de junio del 2000.

Ing. *Sonia Clapés Hernández*. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". Avenida 146 No. 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600.