

# Universidad de Sonora

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

“Aterosclerosis placentaria y algunos marcadores de disfunción  
endotelial en sangre de cordón umbilical de neonatos hijos de madres  
con diabetes gestacional”



Presenta

**Cruz Mónica López Morales**

Hermosillo, Sonora

Octubre de 2013\*

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**




Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess


## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el trabajo de Tesis de **Cruz Mónica López Morales**, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias de la Salud.

  
M.C. Olga Rosa Brito Zurita  
Director Académico

  
Dra. María del Carmen Candía Plata  
Secretario

  
M.C. Norberto Sotelo Cruz  
Vocal

  
Dr. Eduardo Ruiz Bustos  
Suplente

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

A mi Esposo e Hijos ( Ricardo , Ricardo Alonso y la Bebe); por su apoyo y paciencia; a mis Padres (Martha y Lauro) por su respaldo; a mis Hermanas (Martha y Vasty) por estar siempre conmigo; y a todos por su amor.

A mi Directora de tesis (Dra. Olga Brito); Comité Sinodal (Dra. María del Carmen Candía, Dr. Eduardo Ruiz Bustos y Dr. Norberto Sotelo Cruz) Colaboradores del proyecto (Rosa Elena, Miguel Cruz, Aracely, Sandra y Chayito); Jefe ( Dr. Eusebio Rosales); Profesores (Manuel, Gerardo, Ramón, Olivia, Víctor); por confiar en mis proyectos.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Universidad de Sonora e Instituto Mexicano del Seguro Social quien me permitió utilizar sus instalaciones, pacientes y datos para el desarrollo operativo del proyecto.

## CONTENIDO

	Página
<b>Lista de Tablas</b>	v
<b>Lista de Figuras</b>	vi
<b>Objetivos</b>	vii
General	vii
Específicos	vii
<b>Resumen</b>	viii
<b>Introducción</b>	1
<b>Antecedentes</b>	2
Generalidades	2
Diabetes y Embarazo	2
Aterosclerosis	4
Marcadores directos de disfunción endotelial	9
Justificación	14
Planteamiento del problema	15
<b>Materiales y Métodos</b>	16
Criterios de Selección	16
Variables	17
Estudio anatomopatológico de placenta	21
Análisis estadístico	22
Aspectos éticos	23
<b>Resultados y Discusión</b>	24
<b>Conclusiones</b>	36
<b>Bibliografía</b>	37
<b>Apéndices</b>	46

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Frecuencia de Aterosclerosis placentaria (AEP) y Resistencia a la insulina (RI) por grupo de estudio.	30
2	Comparación entre grupos de medias de biomarcadores de disfunción endotelial.	32

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I	Variables definición conceptual y operacional	18
II	Escala de medición de variables	19
III	Variables de control	20
IV	Datos maternos por grupo	26
V	Características placentarias por grupo	27
VI	Bio-marcadores por Grupo	28
VII	Bio-marcadores de disfunción endotelial en diabetes gestacional y aterosclerosis placentaria	31
VIII	Correlaciones significativas calculadas con punto biserial por grupo, aterosclerosis placentaria y disfunción endotelial con bio-marcadores.	34
IX	Correlaciones biserials significativas por grupo entre aterosclerosis placentaria, disfunción y bio-marcadores específicos de disfunción endotelial	35

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Determinar la correlación entre el grado de aterosclerosis placentaria y algunos marcadores de disfunción endotelial en sangre de cordón umbilical de hijos neonatos de pacientes con diabetes gestacional, en comparación con pacientes con embarazo normoevolutivo.

### **Objetivos Específicos**

- Conocer la diferencia entre el grado de aterosclerosis placentaria en embarazos que cursan con diabetes gestacional en comparación con embarazos normoevolutivos.
  
- Determinar y medir la correlación entre el grado de aterosclerosis placentaria y la presencia de algunos marcadores de disfunción endotelial en neonatos.
  
- Determinar la relación entre el grado de aterosclerosis placentaria, los marcadores de disfunción endotelial en neonatos y la presencia de diabetes gestacional.
  
- Conocer características morfológicas de placentas normales, comparadas con pacientes que cursaron con diabetes gestacional.



## RESUMEN

Aterosclerosis es un estado inflamatorio crónico que afecta las arterias. La placenta controla el paso de sustancias y moléculas esenciales de la madre al feto, separa la circulación materna de la fetal, siendo susceptible a afectarse por alteraciones en el producto y/o la madre. Las células endoteliales mantienen la homeostasis, al ser activadas da pie a la disfunción endotelial, asociándose con estados pre-patogénicos de la diabetes e hipertensión. La diabetes gestacional origina cambios en la circulación y producción de citosinas que unen la inflamación a cambios metabólicos propios de la madre con afección al feto y placenta.

Justificación: los padecimientos crónico-degenerativos aparecen a edad más temprana y su patogenia se asocia a un estado inflamatorio, por lo que el conocer alteraciones placentarias al momento del nacimiento y correlacionarlas con marcadores de disfunción del endotelio serán la base para determinar el estado inflamatorio en el que se encuentra el recién nacido al momento del nacimiento.

Objetivo: determinar la correlación entre el grado de aterosclerosis placentaria y la presencia de algunos marcadores de disfunción endotelial en sangre de cordón umbilical de neonatos hijos de madres con diabetes gestacional, en comparación con neonatos de embarazo normoevolutivo.

Es un estudio transversal analítico, con una muestra de 78 casos, de inclusión consecutiva considerando la aterosclerosis placentaria como variable independiente y alteraciones en marcadores de disfunción endotelial (PCR, Fibrinógeno, Perfil lipídico, ECAM, VCAM, IL-6, Adiponectina) como variables dependientes, otras serán: edad de la madre, número de gestas, ganancia de peso en el embarazo, tipo de tratamiento de la madre, peso, talla y valoración de Capurro del recién nacido.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, peso inicio, peso final, peso placentario, glucosa, fibrinógeno, insulina, índice de HOMA, colesterol, triglicéridos, HDL, PCR y aterosclerosis placentaria.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente las enfermedades cardiometabólicas y el cáncer, son enfermedades con alta prevalencia en nuestra región, y debido al impacto, individual, familiar, social y económico son objeto de múltiples estudios conducidos a conocer causalidad y riesgo. Con la finalidad de diseñar estrategias enfocadas para aminorar o eliminar dicho impacto basándose en los resultados; esta investigación se centra en la búsqueda de afectaciones como la diabetes gestacional, que se puede generar durante la vida intrauterina condicionando un ambiente materno desfavorable, y que al contrastarlo con individuos desarrollados en un ambiente materno aparentemente favorable; arrojan diferencias en la salud del producto a corto y a largo plazo.

En este trabajo el principal objeto de estudio es la placenta; órgano fetal presente en el embarazo cuyo desarrollo va acorde al del feto y es blanco de afectaciones directas de la madre, al término del embarazo su función biológica es nula y se considera un desecho; en este estudio se correlacionó aterosclerosis en las placentas y algunos marcadores de disfunción endotelial presentes en la sangre de cordón umbilical en embarazos normales comparados con embarazos en los que se cursó con diabetes.

## **ANTECEDENTES**

### **Generalidades**

Una de las enfermedades que se presentan durante el embarazo es la Diabetes gestacional, cuya prevalencia varía del 1 al 14% (ADA, 2011) dependiendo de la población estudiada así como de los criterios diagnósticos utilizados. La Asociación Americana de Diabetes calcula que la diabetes gestacional ocurre en aproximadamente 7% de todos los embarazos en Estados Unidos, lo que equivale a más de 200,000 casos anuales (ADA, 2011).

En México se han realizado varios estudios para determinar la prevalencia de diabetes gestacional la cual ha va del 4.3% (Forsbach y col., 1988) al 11% en las regiones del norte del país (Meza y col., 1995).

La resistencia a la insulina es el mecanismo que precede la aparición de diabetes mellitus tipo 2 (ADA, 2007) y debido al aumento de la incidencia y prevalencia de las enfermedades metabólicas en las últimas décadas, así como el aumento de diagnósticos de manera temprana que se hacen de diabetes en niños (cuyo aumento se ha presentado desde un 8 hasta un 45%) (Neesha, 2004), estima que se está igualando la prevalencia del tipo 1 con el tipo 2 y que posiblemente la rebase (ADA, 2000); actualmente se están desarrollando investigaciones, con la finalidad de explicar el porqué de este fenómeno, los resultados preliminares reportan que se presentan alteraciones en el desarrollo del feto en las cuales influyen factores genéticos y ambientales (Cataláno y col., 2003).

### **Diabetes y Embarazo**

Dentro de los factores maternos a los que está expuesto el producto durante su formación es la hiperglucemia que se presenta cuando la madre desarrolla diabetes gestacional, dichos picos provocan hiperestimulación de las células

beta, lo cual conlleva a un aumento en la producción de insulina, la constancia de este estímulo produce hiperplasia de las células beta a nivel del páncreas fetal (Sobngwi y col., 2003; García, 2003) y en tejidos periféricos una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina (Fetita y col., 2006; Hunter, 2004).

Un órgano fetal trascendental es la placenta, siendo una de sus funciones básicas el control del paso de sustancias y moléculas esenciales entre la madre y el feto, además de separar la circulación de ambos, por lo cual es susceptible a afectarse por alteraciones en cualquiera de los dos; pero también puede suceder el efecto contrario y la placenta producir cambios y afecciones en ellos, como en la preeclampsia-eclampsia.

La superficie del lado materno está compuesta por sincitiotrofoblasto y la del lado fetal de endotelio, numerosos estudios han revelado que la placenta expresa todas las citocinas conocidas hasta el momento (Bowen y col., 2002) incluyendo las que participan en la patogénesis de la aterosclerosis (Vogel, 2003).

El papel principal en la producción de aterosclerosis en general lo tiene el endotelio, el cual es un tejido parácrino activo que se encuentra en toda la superficie vascular, el cual se encarga de la liberación y producción de múltiples sustancias así como del control de la inflamación, vasorregulación y en parte del metabolismo y la coagulación (Vogel, 2003; Aird, 2007; Bonett y col., 2003).

Las células endoteliales normales, mantienen la homeostasis regulando el equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes; pero cuando son activadas inicia un fenómeno llamado disfunción endotelial en el cual hay activación de distintas sustancias y moléculas que intervienen en la inflamación, y se inicia el estado pre aterogénico y trastornos vasomotores (Bonett y col., 2003; Luther y Muckman., 2001; Saadi y col., 2000).

En la disfunción endotelial, el endotelio es incapaz de mantener la vasodilatación fisiológica, promoviendo la vasoconstricción, aumentando la permeabilidad de la pared vascular, promoviendo estados pro-inflamatorios y pro-trombóticos, primeras etapas de la aterosclerosis.

Estados de hiperglucemia y resistencia a la insulina, presentes en la diabetes gestacional (tomando en cuenta que la placenta es un órgano fetal rico en endotelio) producen anomalías en la función endotelial, células musculares lisas y función plaquetaria, a través de tres mecanismos principales como el estrés oxidativo, la activación de la proteincinasa C y la estimulación de los receptores de productos de la glicosilación avanzada, los cuales convergen hacia la vasoconstricción debido a la menor disponibilidad de óxido nítrico, liberación de agentes vasoactivos como la endotelina y angiotensina II, mediadores inflamatorios y ambiente protrombótico por aumento de la liberación del factor tisular. La vasoconstricción, inflamación y trombosis son los ingredientes básicos para el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica (Salden y col., 2002).

### **Aterosclerosis**

La aterosclerosis se define como un estado inflamatorio crónico que afecta a las arterias de los diferentes lechos vasculares, el cual se caracteriza por engrosamiento de la capa íntima y media con pérdida de la elasticidad; la lesión básica está compuesta por lípidos, tejido fibroso así como células inflamatorias (Stary y col., 2005; Lahoz Mostaza, 2007).

Además es el estado previo de distintas patologías como las cardiovasculares incluyendo hipertensión; donde las citocinas participantes en este proceso durante el embarazo son el factor de necrosis tumoral alfa, resistina, leptina, así como las interleucinas 1 y 6 (Salden y col., 2002).

El embarazo manifiesta cambios fisiológicos previos de la aterosclerosis entre las cuales tenemos la insulinoresistencia fisiológica, la cual al rebasar los mecanismos de retroalimentación y compensación se manifiestan diabetes gestacional (Lahoz Mostaza, 2007; Hu y col., 2001; Grundy y col., 1999).

El desarrollo placentario durante el embarazo es el siguiente: en la primera mitad durante el inicio de la gestación predomina la proliferación y diferenciación, principalmente en trofoblasto, la formación de estructuras vellosas y extravelosas y remodelación de las arterias uterinas espirales a vasos de menor resistencia; en la segunda mitad hay un predominio de la angiogénesis y vasculogénesis, así como de extensión y crecimiento placentario predominando los procesos a nivel del endotelio (Kaufmann y col., 2004; Mayhew, 2002).

El metabolismo de hidratos de carbono se altera en el curso del embarazo normal, y el estado de embarazo se ha caracterizado como un estado diabetógeno. En ayunas, la glucosa se transfiere al feto desde la circulación materna, por medio de difusión pasiva produciendo una disminución en los niveles de glucosa en suero materno, y como mecanismo de defensa los tejidos maternos inician una resistencia relativa a la insulina (Ryan y Enss, 1998).

En un estudio realizado por Butte (2000), 18 de los valores promedio de glucosa en plasma en las mujeres antes del parto ( $75.2 \pm 2.8$  mg/dL) fueron significativamente más bajos que en las mujeres después del parto ( $92.5 \pm 2.7$  mg/dL). Este fenómeno ocurre porque el feto utiliza casi exclusivamente la glucosa como combustible metabólico. La tasa de entrega de la glucosa a la circulación fetal, es controlada por la diferencia en las concentraciones séricas entre los niveles de suero materno y fetal; independiente de los niveles de insulina en los dos seres.

La glucosa, aminoácidos y cetonas circulan libremente de la circulación materna a fetal y viceversa a través de la placenta, por medio de difusión

facilitada lo cual no sucede con la insulina, glucagón y ácidos grasos (Haggarty y col., 2002; Osmond y col., 2002), por lo que podemos concluir que la hiperglucemia y cetonemia se manifestarán en el feto, produciendo en el mismo un aumento en la producción de insulina (Osmond y col., 2002) la cual se produciría después de la semana 13 cuando inicia el funcionamiento del páncreas fetal (Verhaeghe y col., 1993).

Otro dato importante que tenemos que tomar en cuenta es el desarrollo pancreático fetal, cuyo funcionamiento inicia entre las semanas 12 y 19, periodo en el cual se ha detectado insulina fetal (Verhaeghe y col., 1993; Wiznitzer, 1998; Holemans y col., 2003).

En la diabetes que se presenta o que ya existía en la paciente embarazada la placenta sufre varios cambios estructurales y funcionales. La naturaleza y su extensión dependerán de la calidad del control glucémico que se logre durante periodos críticos en el desarrollo placentario, el tipo de tratamiento y el periodo de tiempo que dura de pasar de un control metabólico excelente de un ambiente no diabético (Desoye, 2007).

Cambios diabéticos en el inicio de la gestación como en muchos embarazos diabéticos pregestacionales pueden tener un efecto a largo plazo en el desarrollo placentario. Estas respuestas adaptativas de la placenta al ambiente diabético como al amortiguamiento del exceso de glucosa materno o al incremento en la resistencia vascular pueden ayudar a limitar el crecimiento fetal en un rango normal. Si la duración del insulto diabético el cual incluye la hiperglucemia materna, hiperinsulinemia o dislipidemia excede la capacidad placentaria para remontar una respuesta adecuada entonces el crecimiento fetal- placentario excesivo se hará presente (Leach y Mayhew, 2005; Jirkovska y col., 2002; Babawale y col., 2000).

La diabetes gestacional aparece en cualquier momento de la gestación lleva a cambios a corto plazo de varias moléculas de funciones clave entre las que se



encuentra la expresión genética, no dando tiempo a los mecanismos de adaptación, por lo cual se considera que se presentarán más alteraciones tanto en la madre como en el producto (Radaelli y col., 2003).

Actualmente se conoce que un ambiente metabólico materno anormal puede generar estimulación dentro del tejido adiposo y células placentarias especialmente en las endoteliales, cuya acción predomina en el tercer trimestre provocando un aumento en la producción de citocinas inflamatorias las cuales se expresan en pequeña cantidad en un embarazo normal contrario a un embarazo patológico donde los niveles detectados aumentan hasta en un 80%. En el caso de la diabetes gestacional se producen cambios en la circulación del factor de necrosis tumoral alfa, adiponectina, leptina, y resistina y unen inflamación a cambios metabólicos al aumentar la resistencia insulínica en la madre. Igualmente el ambiente fetal también cambia y los niveles elevados de insulina, leptina y otras citocinas están bien documentados (Kirwan y col., 2002; Keelan y col., 1999).

Aunque algunos estudios no han demostrado, que la diabetes gestacional aumenta el riesgo de padecer obesidad y sobrepeso en la infancia (García, 2003) otros artículos si la han demostrado de manera significativa, haciendo énfasis en los mecanismos de resistencia a la insulina, hiperglucemia e hipertensión teniendo como base los 10 principios del desarrollo publicados en el 2007 (Ghattu y col., 2005; Pettit y col., 1991; Silverman y col., 1998; Wroblewska-Seniuk y col., 2006).

Resultados de estudios relacionados a lo anterior han demostrado diferencias significativas respecto a la secreción de insulina y resistencia a la misma, siendo de 8.8% en hijos de madres portadoras de diabetes gestacional, a diferencia de 3.4% en hijos de madre con embarazo normoevolutivo (Nelson y col., 2007; Keskin y col., 2005).

Clausen y col. (2009) manifestaron que los factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares en adultos pueden aparecer durante la infancia y etapa intrauterina en pacientes con el antecedente materno de diabetes tipo 1.

El estudio Bogalusa donde midieron variables relacionadas con la homeostasis de glucosa y algunos marcadores de disfunción endotelial demostró que la exposición intrauterina a la diabetes materna tiene efectos de por vida en la descendencia incluyendo un mayor riesgo de obesidad, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en paciente con el antecedente materno de diabetes (Nguyen y col., 2010).

Se ha demostrado que los recién nacidos hijos de pacientes que cursan con diabetes tipo 1, presentan aumento de insulina, leptina y disminución en adiponectina y HDL, dichas muestras tomadas del cordón umbilical del paciente (Nelson y col., 2007).

Osgood y col. (2011) en una cohorte seguida a 28 años cuantificó la contribución de la diabetes gestacional para la aparición de casos nuevos de diabetes tipo 2 en la descendencia documentando que es del 19 al 30%.

Respecto a los marcadores de disfunción endotelial, West y col. (2011) manifestaron que biomarcadores relacionados con las etapas preclínicas de la aterosclerosis y la diabetes se encuentran aumentados en hijos de 7 a 15 años de edad con el antecedente materno de diabetes gestacional como variable independiente controlando el peso, índice de masa corporal y desarrollo (Escala de Tanner).

Como se mencionó anteriormente; el daño se lleva a cabo en todo el lecho vascular, por lo que consideramos que durante el embarazo, se produce cierto grado de disfunción endotelial en el feto, el cual va aumentando conforme el desarrollo y crecimiento del producto extrauterinamente y sumando los factores ambientales que también contribuyen a la disfunción endotelial resulta una serie manifestaciones clínicas.

Existen marcadores directos y específicos de disfunción endotelial como las interleucinas 1,6 y 8, moléculas de adhesión y propias de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad la cual es una proteína plasmática producida en hígado que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, su aumento se debe a una elevación de la interleucina 6 producida por las células endoteliales además de macrófagos, linfocitos T (Pepys y Hirschfield, 2003) y los adipocitos, también de interleucina 1 y factor de necrosis tumoral alfa las cuales estimulan a nivel hepático la producción de PCR, la cual estimula la expresión endotelial de moléculas de adhesión como E-selectina, moléculas de adhesión vascular 1 y molécula de adhesión intercelular 1, favoreciendo así el desarrollo acelerado de aterosclerosis (Yeh y col., 2001; Hartge y col., 2007).

La PCR-us es considerada el mejor predictor de enfermedad cardiovascular; al final de la gestación sus valores suelen oscilar entre 10-40 mg/dL, en la madre, en el recién nacido no debe pasar los 2 mg/dL (Clyne y Olshaker, 1999).

Otra molécula involucrada en la inflamación es el fibrinógeno, un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular directamente asociado a aterosclerosis y trombosis. El aumento de los niveles de fibrinógeno incrementa el riesgo cardiovascular, especialmente por que juega un papel importante en la agregación plaquetaria, en la viscosidad plasmática y en la formación de fibrina, además de ser un reactante de fase aguda (Lowe, 2005).

### **Marcadores Directos de Disfunción Endotelial**

En la disfunción endotelial también tenemos la actuación de las moléculas de adhesión; éstas son proteínas específicas que se encuentran en la superficie de las células endoteliales y sus receptores en la superficie de los linfocitos; actúan en la regulación de la migración de los leucocitos de la sangre a la pared vascular. La expresión de la parte soluble de moléculas de adhesión reflejan un daño directo a nivel endotelial, especialmente las moléculas de adhesión

vascular (VCAM-1), moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y E-selectina. En presencia de daño constante e insuficiencia de regulación las células endoteliales y algunas relacionadas como macrófagos y linfocitos inician con la secreción de estas moléculas en su forma soluble, las cuales al viajar por el torrente sanguíneo para atraer plaquetas y otras células con la finalidad de limitar el daño.

El endotelio inflamado expresa las Selectinas E y P, así como las moléculas de la superfamilia de las Ig VCAM-1 e ICAM-1, que se unen a los receptores correspondientes expresados en gran cantidad por células efectoras y de memoria.

La E-selectina no se expresa de novo en células endoteliales, su inducción es consecuencia del efecto de lipopolisacáridos bacterianos o de citocinas tales como interleucina-1 o factor de necrosis tumoral-alfa; y se encarga de mediar la adhesión de leucocitos a la superficie endotelial, así como el paso de la superficie endotelial a la pared vascular.

Tanto las ICAM-1 como las VCAM-1, participan en el arresto y la migración de leucocitos hacia la pared vascular.

Las ICAMs involucradas en la interacción leucocito-endotelio son glicoproteínas, este receptor se puede detectar en diversas células del organismo (leucocitos, queratinocitos, células endoteliales). En condiciones basales, la mayor parte de estas células muestran una expresión débil o nula de ICAM-1, pero bajo condiciones de activación celular, tanto células leucocitarias como endoteliales presentan una fuerte expresión de esta molécula; en su forma soluble se ha asociado como un factor de riesgo independiente de futuros eventos cardiovasculares en individuos aparentemente sanos (Hajilooi y col., 2004; O'Malley y col., 2001).

VCAM -1, se expresa en la membrana de células endoteliales activadas. Se ha reportado que las formas solubles de VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina están

asociadas con la mortalidad en pacientes con aterosclerosis coronaria (Blankenberg y col., 2001).

La IL-6, una citocina proinflamatoria secundaria, la cual establece comunicación entre citosinas primarias y secundarias, involucradas en el reclutamiento de monocitos (Montavi, 1997), es producida por diversos tipos celulares, como las células del endotelio, del músculo liso, los linfocitos y los macrófagos, y uno de sus principales papeles es la regulación de la respuesta inmunitaria humoral, que afecta a la producción de inmunoglobulinas en las células B, y de tipo celular al regular la actividad citotóxica de la célula T34. Evidencias experimentales indican que esta molécula tiene un papel medular en muchas afecciones crónicas inflamatorias y en el daño tisular (Lotz, 1993) también estimula la producción de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR), la proteína amiloidea sérica A (SAA) y el fibrinógeno, en el hígado (Castell y col., 1989; Gabay y Kushner, 1999). Actualmente, ambas proteínas (IL-6 y PCR) se usan como marcadores de inflamación.

La IL-6 (interleucina 6) actúa como citosina inductora de proteínas de fase aguda, así como de otras citosinas, factores de crecimiento, activadores de plaquetas, regulación de procesos procoagulantes y de la actividad mitogénica de las células de músculo liso; en las placas ateroscleróticas humanas se han encontrado valores elevados de la IL-6 y varios estudios han reportado una asociación directa entre la IL-6 y el desarrollo de aterosclerosis (Saadeddin y col., 2002; Martins y col., 2006).

Actualmente, se sabe que la IL-6 es un factor de riesgo independiente de futuros eventos de infarto agudo al miocardio (Ridker y col., 2000; Pai y col., 2004) ya que se ha encontrado que los valores elevados de IL-6 en circulación son un marcador predictor que incrementa la mortalidad en individuos con aterosclerosis coronaria e independiente de otros como la troponina T y la PCR (Lindmark y col., 2001).

La medición de glucosa radica en que la hiperglucemia es el primer mediador de disfunción endotelial diabética al estimular la excesiva producción de especies reactivas de oxígeno como el anión superóxido ya que inhibe el efecto vasodilatador de la insulina, además que posibilita la glicación no enzimática favoreciendo la formación de productos avanzados de la glicación los cuales al unirse a proteínas celulares endoteliales modifican su función, estabilidad, aumentando la permeabilidad vascular, también afectando ácidos nucleicos y lípidos (González, 2007).

La hiperglucemia además inhibe la función plaquetaria al modificar la homeostasis del calcio lo que altera su activación, agregación e incluso deformación y liberación de gránulos (Vinik y col., 2001).

Los tres componentes de la dislipemia aterogénica de la resistencia a la insulina son: incremento de las concentraciones de triglicéridos, descenso de las lipoproteínas de alta densidad y aumento de las lipoproteínas de baja densidad. Los triglicéridos y las VLDL (Lipoproteínas de muy baja densidad) promueven la inflamación a través del factor nuclear kappa beta el cual promueve la expresión de genes proinflamatorios relacionados con la aterogénesis. Los ácidos grasos libres circulantes por un exceso de su liberación de tejido adiposo y su menor recaptación por el músculo esquelético suele estar presente años antes del desarrollo de la diabetes mellitus siendo su base fisiopatológica una compleja relación entre hiperglucemia y estado de resistencia a la insulina (González, 2007).

Se ha postulado que el trastorno inicial en la resistencia a la insulina ocurre en el adipocito y consiste en una incapacidad para almacenar ácido graso secundario a una alteración genética. Esto genera un flujo aumentado de ácidos grasos hacia el hígado, con el subsiguiente incremento en la formación de VLDL (Ginsberg, 2000; Vinik y col., 2001).

El intercambio de triglicéridos y ésteres de colesterol entre las VLDL con las HDL y las LDL puede enriquecer de triglicéridos a estas dos últimas lipoproteínas. La consecuente hidrólisis mediada por la lipoproteinlipasa y la lipasa hepática (la trigliceridemia aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa) (Blades y col., 1993) genera partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas, junto con una menor cantidad de HDL (Grundý, 1998).

El tejido adiposo es un órgano secretor de citocinas bioactivas con funciones contrapuestas como la leptina la cual induce liberación de endotelina que promueve la vasoconstricción y adiponectina la cual mejora la función endotelial y sensibilidad a la insulina, por lo cual su medición resulta benéfica para la determinación de la función endotelial (González, 2007).

Estudios epidemiológicos han demostrado que la PCR y otros marcadores de inflamación se asocian independientemente con la resistencia a la insulina y con marcadores de disfunción endotelial, etapa inicial del proceso aterogénico (Saito y col., 2000; Festa y col., 2000).

Es importante resaltar el papel del tejido adiposo y, por tanto, la obesidad, en el mantenimiento de un estado de inflamación crónico, al secretar una variedad de moléculas biológicamente activas como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ), la leptina y la adiponectina, que son determinantes en la regulación del proceso aterogénico y la resistencia a la insulina (Yudkin y col., 1999; Hotamisligil y col., 1996; Nilsson y col., 1998; Hotta y col., 2000), razón por la cual es importante determinar las cifras de insulina las cuales serán determinadas en el cordón umbilical y determinar el índice de HOMA (the homeostatic model assessment) el cual es el más factible de determinar resistencia a la insulina.

## **Justificación**

Cambios metabólicos durante el embarazo, provocan también alteraciones de la misma naturaleza en el feto, las cuales pueden reflejarse en la placenta considerada como un órgano fetal y que tiene limitada utilidad como tejido terapéutico posterior al alumbramiento. Esta particularidad de la placenta después del parto o cesárea, nos ofrece la posibilidad de estudio, sin necesidad de invadir al producto; así obtenemos información acerca del estado en el cual se puede encontrar el producto y la predisposición al desarrollo de enfermedades metabólicas.

Consideramos que el correlacionar marcadores de disfunción endotelial con el grado de aterosclerosis placentaria, brindará información valiosa y nos permitirá poder caracterizar a una población de riesgo desde el nacimiento, sin necesidad de procedimientos invasivos. Ofreciendo la posibilidad futura de diseñar intervenciones desde el nacimiento o bien desde la vida intrauterina para prevención de alteraciones metabólicas.

Nuestra región, tiene una prevalencia mayor a la media nacional de enfermedades cardio-metabólicas, particularmente consecutivas a Diabetes; la mujer embarazada y la población infantil no están exentas de padecerla ; por otro lado la mayoría de las estrategias encaminadas a prevenirlas se inician desde la edad escolar y en muchos de los casos la resistencia a la insulina ya está presente.

Existe la factibilidad para la realización del mismo ya que existe un número importante de enfermedades metabólicas en la población, en la mujer embarazada se registra una prevalencia local aproximada del 11%.



## **Planteamiento del Problema**

La Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) tiene una prevalencia de hasta 11% en nuestra región; provocando complicaciones a corto plazo, en la madre como descontrol glicémico, terminación de embarazo por cesárea, etc. y en el producto como la macrosomía fetal, hipoglucemia al nacer y resistencia a la insulina en edades tempranas.

La disfunción endotelial es el mecanismo que precede a la aparición de aterosclerosis, así como enfermedades cardio-metabólicas; es importante determinar a partir de qué momento inician, así como los factores que contribuyen a dicha disfunción.

La placenta un órgano fetal esencial es afectada en los embarazos con diabetes gestacional, debido a que es rica en endotelio y al igual que el feto se encuentra en formación, por lo que además del papel que juega en el embarazo consideramos que el estado histopatológico del endotelio placentario es similar al estado endotelial del recién nacido.

Existen evidencias de que alteraciones maternas durante el embarazo, afectan al feto, de manera que después del nacimiento, presenta un mayor riesgo de padecer enfermedades cardio-metabólicas.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General Regional 1 parte del Centro Médico del Noroeste del IMSS, ubicado en la calle Sahuaripa entre Guerrero y Allende en Cd. Obregón, Sonora. Bajo un diseño transversal analítico, en una muestra de 84 pacientes, 42 del grupo de estudio y 42 del grupo control, obtenidas mediante una fórmula de comparación de correlaciones y seleccionadas mediante un muestro no probabilístico por casos consecutivos

### **Criterios de Selección**

Como criterios de selección se utilizaron los siguientes: para inclusión al grupo estudio (Diabetes Gestacional) se solicitó que las placentas e hijos de pacientes que durante su embarazo hayan cursado con diabetes gestacional, independientemente del tratamiento establecido, que se hayan consignado en el expediente clínico los criterios diagnósticos y el manejo establecido de diabetes gestacional, aceptaran y firmaran el consentimiento informado, que la conclusión del embarazo a término (igual o mayor de 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación o menor de 42 semanas) y que no tuvieran malformaciones, enfermedades congénitas o crónicas conocidas en la paciente previo al embarazo o descubiertas durante el mismo que pudieran modificar las variables a consignar como por ejemplo lupus eritematoso, hipertensión previa al embarazo, diabetes tipo 1 o 2, artritis reumatoide; no se consideraron a las pacientes que se encontraban participando en algún otro tipo de investigación, que contaran con antecedentes previos de diabetes gestacional, así como hipertensión o preeclampsia en embarazos previos, así como la existencia de diabetes mellitus tipo 1 o 2, malformaciones congénitas, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos o hipertensión previos al embarazo y se eliminaron a quienes desearon abandonar el estudio a cualquier momento, si la

atención de nacimiento o cesárea se llevó a cabo en otra unidad de salud, a las que posterior a inicio de estudio se le diagnosticaron malformaciones congénitas y otras enfermedades crónicas, que pudieran tener repercusión en los resultados, así como muestras sanguíneas inadecuadas o con errores durante su procesamiento o tejidos que tuvieron excesiva manipulación placentaria o extracción fraccionada de la misma. Para el grupo control se consideraron los mismos criterios exceptuando los relacionados a DMG.

### **Variables**

Las variables que se midieron fueron definidas de la siguiente manera: la Aterosclerosis placentaria como variable independiente la cual se definió de manera conceptual como un proceso inflamatorio crónico que afecta a las arterias de los diferentes lechos vasculares, y de manera operacional al observarse mediante microscopio de luz de tres muestras de tejido de vasculatura placentaria del lado fetal, mediante la siguiente escala; 0: Normal, I (inicial): Engrosamiento de la íntima menor de 25% de diámetro luminal o presencia de macrófagos aislados y/o células espumosas, II (estría grasa): Engrosamiento de la íntima del 25-50% del diámetro luminal, con acumulación intracelular de lípidos, III (intermedia): Engrosamiento de la íntima mayor al 50%, con acumulación intracelular de lípidos y pequeños depósitos de lípidos extracelulares, IV: Ateroma, acumulación intracelular de lípidos con núcleos de lípidos extracelulares, V (fibroateroma): núcleos de lípidos y capa fibrosa, depósitos de calcio y/o fibrosis, VI: Defecto de la superficie, hematoma. Hemorragia, trombo.

La variable dependiente fue la disfunción endotelial, la cual se determinó por medio de la medición de una serie de marcadores bioquímicos que son sustancias biológicas que se producen o inducen la disfunción endotelial, ver

tabla I y II; en la tabla III se resumen las variables que se consideraron como control.

Al obtener las muestras sanguíneas de manera inmediata se determinaron todos los componentes excepto, los marcadores propios de disfunción endotelial y la insulina, para ello la muestra se colocó en un tubo de ensaye con citrato sódico al 0.3% como anticoagulante, posteriormente se llevó a una centrifuga y el plasma que se obtuvo se colocó en alícuotas las cuales fueron congeladas a -78°C, se esperó a recolectar el número total de muestra y mediante el kit indicado se determinaron los resultados.

### **Estudio Anatomopatológico de Placenta**

Para el examen macroscópico primero se examinó en fresco verificando que se encontraran la totalidad de sus elementos y que se mantuviera integra, se inició el examen con las membranas, seguido de cordón y posteriormente placenta, la cual se midió en su diámetro materno y fetal con una cinta flexible en centímetros; se procedió a examinar el sitio de inserción, la existencia de necrosis o datos de hemorragia, se investigó la presencia de meconio, se capturo el color y la transparencia para determinar el grado de maduración.

Al terminar el examen se procedió a fijar el espécimen 24 horas con formol al 10%. Y a medir longitud del cordón, inserción, número de vasos, color, trombos, torsión, estenosis, hematoma. De la cara fetal se examinó color, opacidad, fibrina, quistes, coágulos corangioma. 24 horas después se procedió a realizar secciones seriadas donde se verifico la presencia de trombos intervellosos, depósitos de fibrina, consistencia, calcificación, quistes, tumores. Y se obtuvieron las siguientes secciones para el examen histológico:

- 3 de placenta región para-basal, intermedia y subcoriónica.
- 2 secciones membrana 1 central y otra con amnios, corion y decidua.

**Tabla I. Variables consideradas en el estudio.**

<b>Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>
Proteína C reactiva	Proteína plasmática producida por el hígado en respuesta a procesos inflamatorios.	Se medirá mediante Nefelometría cinética: Normal: 0-0.6-0.8 mg/dL
Adiponectina	Citoquina secretada por el tejido adiposo, regula el metabolismo energético, estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa.	ELISA kit B-Bridge, valor normal: 5-10 µg/dL.
Insulina	Hormona polipeptídica formada por 51 aminoácidos, que regula la concentración de glucosa.	Se medirá mediante Inmunoensayo quimioluminescente, Human RIA Kit en inmunolite DPC, valor normal ≤33 µgU/mL.
Glucosa	Monosacárido soluble en agua presente en las células del organismo, principal fuente de energía.	Se procesa con la Técnica Hexoquinasa Espectrofotometría. Valor normal en recién nacido de 45-90 mg/dL.
Lipoproteína de muy baja densidad	VLDL: Sintetizados por el hígado, transportan triglicéridos, esteres de colesterol y fosfolípidos hacia los espacios extra hepáticos.	Se calculará mediante la fórmula de Friedewald (VLDL=TC-HDL-LDL), valores normales: 25-45 mg/dL.
Lipoproteína de alta densidad	HDL: Lipoproteínas que transportan colesterol de distintos tejidos del cuerpo hacia el hígado.	Se medirá por espectrofotometría, valor normal: 22-24 mg/dL.
Triglicéridos	Molécula de glicerol en la que los tres grupos hidroxilo se encuentran esterificados por ácidos grasos.	Se medirán mediante espectrofotometría, valores normales hasta 160 mg/dL.
Fibrinógeno	Complejo polipeptídico que por acción enzimática se convierte en fibrina, formará con las plaquetas la red del coágulo de sangre. Es un reactante de fase aguda que aumenta en procesos de daño tisular o inflamación.	Se determinará con el Método de Clauss, valores normales: 125-300 mg/dL.
Resistencia a la insulina	Alteración de los tejidos en respuesta a la insulina.	Índice de HOMA: mediante la fórmula 0061: glucosa (mg/dL)x insulina (µU/L) /405, normal un índice ≤3.16; ≥3.17 resistencia a la insulina.
Disfunción endotelial	Función anormal del endotelio en respuesta a un estímulo.	Elevación de VCAM-1, ECAM-1 e IL-6 del valor máximo.

**Tabla II.** Escala de medición de variables.

<b>VARIABLES DEPENDIENTE</b>		
<b>Variable</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala de medición</b>
Proteína C reactiva	mg/dL	Cuantitativa continua
Adiponectina	µg/mL	Cuantitativa continua
Insulina	µU/mL	Cuantitativa continua
Glucosa	mg/dL	Cuantitativa continua
Colesterol	mg/dL	Cuantitativa continua
Triglicéridos	mg/dL	Cuantitativa continua
Fibrinógeno	mg/dL	Cuantitativa continua
VCAM-1	ng/mL	Cuantitativa continua
ICAM-1	ng/mL	Cuantitativa continua
E-selectina	ng/mL	Cuantitativa continua
IL-6	pg/mL	Cuantitativa continua
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>		
Aterosclerosis placentaria	Porcentaje de obstrucción de la íntima	Cualitativa ordinal

**Tabla III.** Variables de control.

Edad de la madre	Tiempo transcurrido de nacimiento de la madre al momento actual	Años cumplidos manifestados en identificación oficial o consignada en expediente clínico
Tabaquismo	Practica de fumar o consumir tabaco en sus distintas formas o modalidades	Se interrogara a la paciente si ha consumido tabaco un año previo al embarazo
Edad gestacional del recién nacido	Edad del momento de la concepción al nacimiento	Escala de Capurro * ver apéndice
Ganancia de peso durante el embarazo	Aumento de peso desde el inicio del embarazo al termino del mismo	Diferencia de kilogramos de peso entre el inicial y el final del embarazo
Peso del recién nacido	Fuerza con la que un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo	Cantidad expresada en kilogramos, por medio de bascula del neonato al momento de nacimiento
Talla del recién nacido	Elevación de un cuerpo sobre cierta superficie	Centímetros que mide el cuerpo del recién nacido utilizando una cinta métrica al momento del nacimiento
Hemoglobina	Heteroproteína presente en los glóbulos rojos que se encarga del transporte de oxígeno	kit ACT 10: 13.5-19 g/dL
Hematocrito	El porcentaje de células transportadoras de oxígeno con respecto al volumen total de sangre	Kit Act 10: 44-56%
Leucocitos	Son células que están principalmente en la sangre y circulan por ella con la función de combatir las infecciones o cuerpos extraños; pero en ocasiones pueden atacar los tejidos normales del propio cuerpo.	Kit act 10, considerando como normal: 10-26 mil/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Fragmentos celulares derivados del megacariocito. Su función consiste en la formación de coágulos.	150-350 mil/mm <sup>3</sup>

- 2 secciones de cordón proximal y distal.

Procesamos el tejido en un histoquinet por 12 horas, que después incluimos en un bloque de parafina, para realizar los cortes con micrótomo, montarlos de laminillas y posterior tinción con técnica de hematoxilina & eosina llevar a cabo la valoración en microscopio para determinar la presencia o ausencia de aterosclerosis y el grado en caso de estar presente. Las valoraciones de placentas se realizaron por el anatomopatólogo Dr. Antonio Matute Briseño matricula 99204370.

### **Análisis Estadístico**

Cuando obtuvimos el total de datos en la hoja de recolección y determinaciones metabólicas, fueron capturadas en el programa PAWS versión 18 para su análisis estadístico el cual se llevó a cabo de la siguiente manera:

Para variables cuantitativas utilizamos medidas de tendencia central y dispersión, como media, mediana, moda, desviación estándar, y T de student, para determinar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos a estudiar, posteriormente para los marcadores de disfunción endotelial cuya naturaleza es cuantitativa continua, las convertimos en cualitativas nominales dicotómicas en (alteración del biomarcador o no), según los puntos de corte. para las variables cualitativas (aterosclerosis placentaria) utilizamos medidas de frecuencia, y como medida de asociación la razón de momios (para ello tomaremos en cuenta la presencia (grados I-VI) o ausencia (grado 0) y la elevación o no de los marcadores de disfunción endotelial, y correlación biserial para correlacionar la aterosclerosis con los valores cuantitativos; disfunción endotelial con valores cuantitativos y correlación de phi para correlacionar las variables convertidas en dicotómicas y la presencia o ausencia de disfunción endotelial y aterosclerosis.



## **Aspectos Éticos**

Durante el estudio fueron considerados los siguientes aspectos éticos:

- Los sujetos decidieron libremente participar en el estudio sin que hubiera persuasión, manipulación ni coerción.
- Se brindó información completa acerca del estudio a realizarse, la cual fue comprensible y se incluyó el objetivo del estudio, su procedimiento, los beneficios y riesgos potenciales y se les brindó la posibilidad de rechazar su participación en el estudio una vez iniciado en cualquier momento, sin que ello le pueda perjudicar en otros tratamientos o bien en su atención dentro de la institución.
- Se cumplieron con los códigos éticos establecidos en la declaración de Helsinki de 1964, en su versión enmendada de 2004, y en las normas mexicanas basándose en el comunicado del 26 de enero de 1962 del diario oficial de la SSA.
- Debido a que no se invadió directamente al recién nacido sino a la placenta la cual posterior al alumbramiento es considerada un producto de desecho no fue necesario consentimiento informado para poblaciones vulnerables.
- se clasificó como una investigación de riesgo II según la LGS materia investigación.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se seleccionaron 84 pacientes (madre e hijo), placentas y muestras de sangre de cordón umbilical, las cuales fueron obtenidas mediante un muestreo no probabilístico por casos consecutivos y que cumplieran los criterios de inclusión; durante el estudio se eliminaron 8 casos, 3 por muestras sanguíneas insuficientes, 1 por conservación inadecuada de placenta, 2 por exceder el tiempo de procesamiento de muestras sanguíneas, 1 por manejo inadecuado de la muestra y 1 por detección de Lupus Eritematoso Sistémico durante el estudio. Quedando un total de 76 para su análisis, 38 del grupo con presencia de diabetes gestacional y 38 con embarazo normoevolutivo.

Del total de 76 pacientes la media de edad fue de  $26.86 \pm 5.04$  (17-38 años), de la talla de  $1.62 \pm 0.06$  m (1.46-1.176), peso inicial de  $73.06 \pm 18.21$  (42-125) Kg, peso final de  $85 \pm 17.06$  (54.50-128) Kg, un IMC inicial de  $27.47 \pm 5.76$  (18.18-42.91), IMC final de  $32.04 \pm 5.08$  (20.80-46.64), la ganancia de peso en el embarazo fue de  $11.9 \pm 1.35$  (1-32) kg, semanas de alumbramiento  $38.76 \pm 1.35$  (35.40-42).

Respecto a los datos placentarios la media de peso fue de  $550.98 \pm 42.76$  (440-650) gramos, diámetro de la cara materna  $10.57 \pm 0.91$  (10-13) cm, diámetro de la cara fetal  $15.34 \pm 0.85$  (11-17) cm; Del recién nacido la media de peso fue de  $3.36 \pm 0.5322$  (1.64-4.60) Kg, de talla  $51.62 \pm 2.90$  (44-66) cm, Capurro de  $38.54 \pm 1.66$  (33-41.50).

Las determinaciones de los biomarcadores arrojaron los siguientes resultados: Glucosa  $76.78 \pm 10.65$  (43-103) mg/dL, Insulina  $12.26 \pm 6.85$  (1.90-31.30)  $\mu$ U/dL, colesterol  $243.27 \pm 79.45$  (90-490) mg/dL, triglicéridos de  $231.73 \pm 95.57$  (54-606) mg/dL, HDL-C  $22.57 \pm 3.62$  (16-33), VLDL-C  $49.61 \pm 21.31$  (13-52) mg/dL, fibrinógeno  $618 \pm 131.53$  (424-934), Pcr-us  $1.61 \pm 1.98$  (0.11-8.41) mg/dL, HOMA-IR  $2.33 \pm 1.38$  (0.34-6.36).

El 15.8% de las pacientes refirieron tener el hábito de tabaquismo; 13.2% de los Recién nacidos requirieron hospitalización; 25% de las placentas analizadas presento Aterosclerosis placentaria y 19.7% resistencia a la insulina.

Los datos maternos por grupo se describen en la tabla IV donde se aprecian diferencias estadísticamente significativas en edad, peso inicial- final, IMC inicial final.

En los datos placentarios (tabla V) se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en el diámetro de la cara materna, lo cual puede explicarse por el aumento en los requerimientos de oxígeno de los hijos de madres con diabetes gestacional para metabolizar el exceso de glucosa, de manera compensadora aumenta la superficie de intercambio madre-hijo. En las características del recién nacido no hubo diferencias estadísticamente significativas en peso, talla y Capurro, contrario a otros estudios en donde los hijos de madres con diabetes gestacional presentan aumento en el peso y en la talla al nacer (Leach y Mayhew, 2005; Jirkovska y col., 2002; Babawale y col., 2000).

Respecto a los biomarcadores (tabla VI), se encontraron diferencias estadísticamente significativas en glucosa, colesterol, triglicéridos, fibrinógeno, HOMA-IR, PCR-us, HDL-C, excepto en VLDL-C. Estos son los principales biomarcadores metabólicos relacionados con la fisiopatología de la diabetes gestacional y los relacionados con inflamación secundaria a daño endotelial (PCR-us y fibrinógeno) (González, 2007; Vinik y col., 2001).

**Tabla IV.** Datos maternos por Grupo.

Grupo		N	Media	(+)DE	*p
Edad (años)	Diabetes Gestacional	38	28.6579	3.94747	0.002
	Normoevolutivo	38	25.0789	5.42956	
Peso Inicial (Kg)	Diabetes gestacional	38	79.8158	19.44897	0.001
	Normoevolutivo	38	66.3211	14.18080	
Peso Final (Kg)	Diabetes gestacional	38	90.8158	18.12100	0.003
	Normoevolutivo	38	79.2000	13.88230	
IMC i	Diabetes gestacional	38	29.8689	6.09016	0.0001
	Normoevolutivo	38	25.0763	4.29582	
IMC f	Diabetes gestacional	38	33.9976	5.32141	0.001
	Normoevolutivo	38	30.0989	4.02862	
Talla (m)	Diabetes gestacional	38	1.6345	0.07043	0.341
	Normoevolutivo	38	1.6205	0.05570	
GPE (Kg)	Diabetes gestacional	38	11.0000	5.76101	0.183
	Normoevolutivo	38	12.8553	6.26042	

\* t de student; DE: Desviación estándar; Kg: Kilogramos; IMCi: Índice de Masa Corporal Inicial; IMCf: Índice de Masa Corporal Final, m: Metros, GPE: Ganancia de Peso en el Embarazo. Fuente: Hoja de recolección de datos, programa PASW v.18.

**Tabla V.** Características placentarias por grupo.

Grupo		N	Media	(±)DE	*p
Peso Placenta (gr)	Diabetes gestacional	38	558.1081	49.31970	0.139
	Normoevolutivo	38	543.2353	33.27758	
Semanas Gestación	Diabetes gestacional	38	38.5395	1.20775	0.157
	Normoevolutivo	38	38.9816	1.47591	
Diámetro (fetal)	Diabetes gestacional	38	15.1974	1.03675	0.124
	Normoevolutivo	38	15.5000	0.60404	
Diámetro (materna)	Diabetes gestacional	38	10.8947	1.09148	0.002
	Normoevolutivo	38	10.2632	0.55431	

\*t de student; DE: desviación estándar; gr: gramos. Fuente: Hoja de recolección de datos, programa PASW v.18.

**Tabla VI. Biomarcadores por Grupo.**

Grupo		N	Media	DE	*p
Glucosa	Diabetes gestacional	38	74.2895	12.58680	0.040
	Normal	38	79.2895	7.67554	
Fibrinógeno	Diabetes gestacional	38	686.6316	139.31229	0.001
	Normal	38	551.0263	78.86783	
Colesterol	Diabetes gestacional	38	261.7368	79.73052	0.042
	Normal	38	224.8158	75.75275	
Triglicéridos	Diabetes gestacional	38	241.9211	102.98921	0.009
	Normal	38	185.5526	79.22315	
Insulina	Diabetes gestacional	38	14.4542	7.49106	0.005
	Normal	38	10.0789	5.41605	
HDL-C	Diabetes gestacional	38	21.2632	3.09039	0.001
	Normal	38	23.8947	3.67452	
VLDL-C	Diabetes gestacional	38	61.7000	84.17401	0.086**
	Normal	38	37.5368	15.32707	
HOMA-IR	Diabetes gestacional	38	2.7011	1.56984	0.020
	Normal	38	1.9684	1.08294	
PCR-us	Diabetes gestacional	38	2.4408	2.45302	0.001
	Normal	38	0.7913	0.77592	
Adiponectina	Diabetes gestacional	38	1.18	0.186	0.149**
	Normal	38	1.25	0.149	
Interleucina 6	Diabetes gestacional	38	153.16	63.333	0.023
	Normal	38	116.76	55.2	
VCAM-1	Diabetes gestacional	38	427.58	72.07	0.111 **
	Normal	38	420.58	97.43	
ECAM-1	Diabetes gestacional	38	80.47	63.73	0.015
	Normal	38	79.40	36.76	
E-Selectina	Diabetes gestacional	38	19.91	8.99	0.486**
	Normal	38	18.53	7.94	

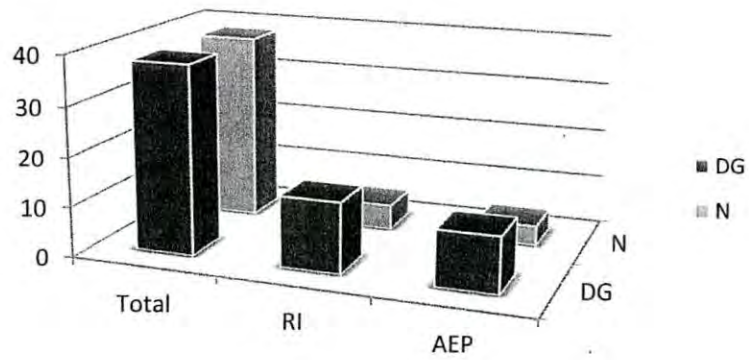
\*t de student; DE: desviación estándar; gr: gramos. Fuente: Hoja de recolección de datos, programa PASW v.18.

La resistencia a insulina (índice de HOMA 3.17 o mayor) se presentó en 36.8% correspondiente a 14 muestras de pacientes con diabetes gestacional contra el 13.1% que representa a 5 pacientes del grupo normoevolutivo, la diferencia entre ambos fue estadísticamente significativa representada por una  $p$ ; 0.017 calculada con  $X^2$ ; lo anterior se explica por qué la resistencia a la insulina es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la diabetes gestacional y un paso necesario para el desarrollo clínico de la enfermedad.

La aterosclerosis placentaria se presentó en 28.94% (11 casos) del grupo que curso con diabetes gestacional contra 10.52% (4 casos) del grupo con embarazo normo-evolutivo, dicha diferencia fue estadísticamente significativa ( $p$ :0.044) con  $X^2$  aplicando corrección de Yates (Figura 1) lo cual nos lleva a inferir que el endotelio placentario sufre un daño a consecuencia del exceso de glucosa y que es acelerado durante el embarazo, ocasionando una traducción anatomopatologica de la placenta.

En la tabla VII se consignan los valores medios de los marcadores de disfunción endotelial para las pacientes con diabetes gestacional y con aterosclerosis placentaria, apreciándose diferencias estadísticamente significativas en el grupo con diabetes gestacional en IL-6 y ECAM-1; valores elevados de la IL-6 se han reportado en varios estudios (Saadeddin y col., 2002; Martins y col., 2006; Lindmark y col., 2001) debido a la asociación directa entre esta y el desarrollo de aterosclerosis.

Respecto a la aterosclerosis placentaria encontramos que en el grupo que la presenta existen mayores concentraciones de VCAM-1 siendo esta diferencia estadísticamente significativa; debido a que esta molécula solo se expresa en células endoteliales activadas (Blankenberg y col., 2001) Figura 2.



**Figura 1.** Frecuencia de aterosclerosis placentaria (AEP) y resistencia a la insulina (RI) por grupo de estudio; DG: Diabetes gestacional, N: normoevolutivo.

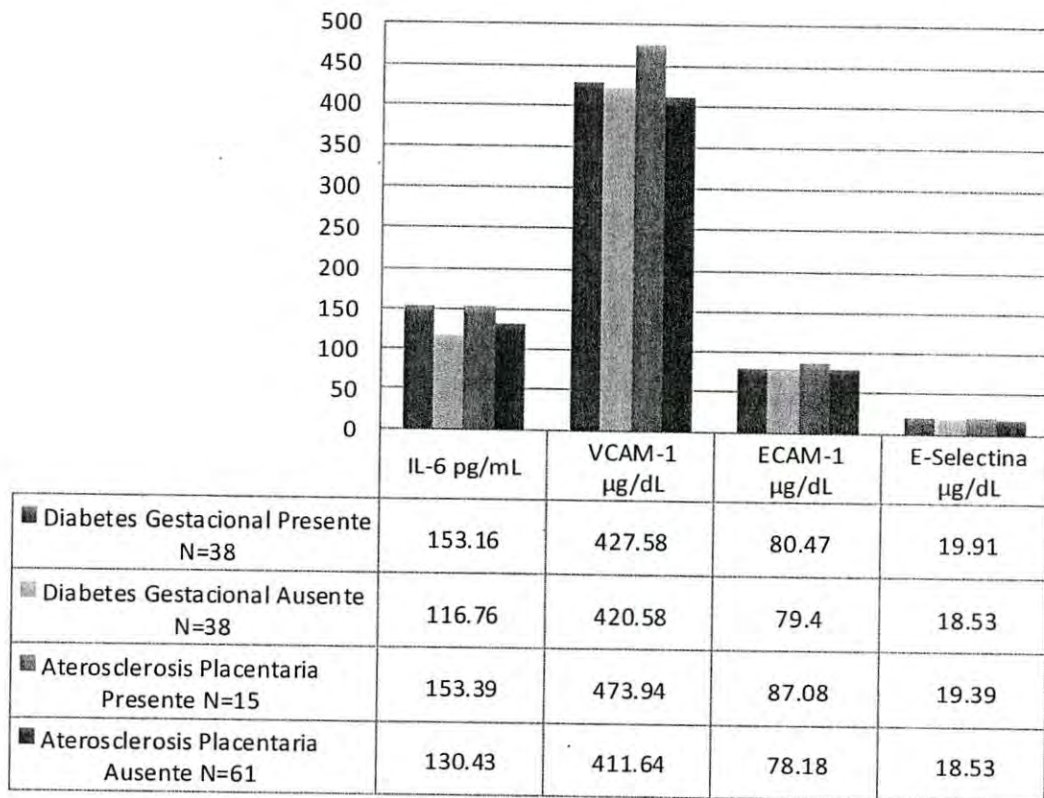


**Tabla VII.** Biomarcadores de disfunción endotelial en diabetes gestacional y aterosclerosis placentaria.

Biomarcador	Diabetes Gestacional		*p	Aterosclerosis Placentaria		*p
	Presente N=38	Ausente N=38		Presente N=15	Ausente N=61	
<b>IL-6 pg/mL</b>	153.16 ± 63.33	116.76 ± 55.2	0.023	153.39 ± 48.60	130.43 ± 23.63	0.668
<b>VCAM-1</b>	427.58 ± 72.07	420.58 ± 97.43	0.111	473.94 ± 76.59	411.64 ± 83.21	0.013
<b>ECAM-1</b>	80.47 ± 63.73	79.40 ± 36.76	0.015	87.08 ± 39.4	78.18 ± 46.66	0.403
<b>E-Selectina</b>	19.91 ± 8.99	18.53 ± 7.94	0.486	19.39 ± 8.5	18.53 ± 8.28	0.714

\*t de student; pg: picogramos; ng: nanogramos; mL: mililitros; dL: decilitro.

Fuente: Hoja de recolección de datos, programa PASW v.18



**Figura 2.** Comparación entre grupos de medias de biomarcadores de disfunción endotelial.

Aplicando la correlación por punto biserial con cada uno de los biomarcadores, si consideramos el grupo (diabetes gestacional-normoevolutivo) (tabla VIII) encontramos que el fibrinógeno presenta una correlación moderada (0.519), la cual es la más alta y significativa; respecto a la presencia o ausencia de aterosclerosis, presenta correlaciones positivas con la insulina, HOMA-IR; PCR-us y fibrinógeno pero débiles; la función del endotelio se correlaciona positivamente con las cifras de E-CAM1, VCAM-1 y E-selectina y negativa con adiponectina.

La aterosclerosis placentaria en el grupo con antecedente de diabetes gestacional, se correlaciona positivamente con las cifras de VCAM-1 y el grupo con embarazo normoevolutivo de manera inversa con las cifras de adiponectina.

La disfunción endotelial en el grupo con antecedente de diabetes gestacional se correlaciona de manera negativa con adiponectina, y fuertemente con las cifras de ECAM-1, seguidos por VCAM-1 y por último con E-selectina; en las determinaciones plasmáticas con embarazo normoevolutivo la aterosclerosis se correlaciona de manera negativa con adiponectina y positiva con los marcadores directos en el mismo orden pero con menor fuerza (tabla IX), esto debido a la ausencia del factor de daño (hiperglucemia) (Salden, 2002).

El resultado refleja la expresión débil o nula de ICAM-1 en condiciones estables, pero bajo condiciones de activación celular, tanto células leucocitarias como endoteliales presentan una fuerte expresión de esta molécula (Hajilooi y col., 2004; O'Malley, 2001).

**Tabla VIII.** Correlaciones significativas calculadas con punto biserial por grupo, aterosclerosis placentaria y disfunción endotelial con biomarcadores.

	Glucosa	Insulina	HOMA-IR	HDL-c	VLDL-c	Pcr-us	Fibrinógeno	Colesterol	Triglicéridos	Adiponectina	VCAM-1	ECAM-1	E-Selectina
Grupo	.236	.321	.265	-.366	0.296	.417	0.519	.234	0.297				
P	.040	.005	.020	0.001	0.009	.001	0.0001	.042	0.009				
IC 95%	.046;.507	.078;.566	.008;.456	0.195;0.531	0.129;.496	.270;.545	0.289;.705	.015;.469	0.119;.490				
Aterosclerosis Placentaria	.236		.256			.253	0.230						.293
P	.040	.026	.030;			0.028	0.046					.010	
IC 95%	.005;.492	.030;.477				0.024;.0599	0.032;.463					.032;.447	
Disfunción endotelial										-0.273		.485	0.634
P										0.017		.001	0.001
IC 95%										-.161;-.439		.145;.639	.123;.684

Pcr: proteína C reactiva, IC: intervalo de confianza, HOMA IR: índice de resistencia a la insulina.

**Tabla IX.** Correlaciones biseriales significativas por grupo entre aterosclerosis placentaria, disfunción y biomarcadores específicos de disfunción endotelial.

DG	Adiponectina	VCAM-1	ECAM-1	E-selectina	Normoevolutivo	Adiponectina	VCAM-1	ECAM-1	E-selectina
Aterosclerosis placentaria		0.407			Aterosclerosis placentaria	-.367			
P		0.011			P	0.027			
Disfunción endotelial	-0.329	0.582	0.707	0.454	Disfunción endotelial		0.371	0.549	0.489
P	0.043	0.001	0.001	0.004	P		0.022	0.001	0.002

DG: Diabetes gestacional, correlación punto biserial.

## CONCLUSIONES

1. Los embarazos que cursan con diabetes presentan:
  - Mayor aterosclerosis en placentas
  - Mayor probabilidad de hospitalización en el Recién Nacido
  - Resistencia a la Insulina y disminución de HDL en sangre de cordón umbilical
  - Elevación de marcadores relacionados con inflamación y disfunción endotelial en sangre de cordón umbilical (PCR-us, fibrinógeno, IL-6, ICAM-1). La aterosclerosis placentaria en sangre de cordón umbilical de neonatos con antecedente materno de diabetes gestacional presenta una correlación positiva moderada con las cifras de VCAM-1 marcador directo de disfunción endotelial.
  
2. Las placentas que presentan aterosclerosis
  - Manifestaron mayor concentración de glucosa y resistencia a la insulina en sangre de cordón umbilical
  - Presentan disfunción del endotelio manifestado en plasma por elevación de VCAM-1.
  - En ausencia de diabetes gestacional, la IL-6 evidencia indirectamente la disfunción del endotelio. La aterosclerosis placentaria en sangre de cordón umbilical de neonatos producto de embarazo normoevolutivo presenta una correlación negativa débil con cifras de adiponectina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aird WC. 2007. Phenotypic Heterogeneity of the Endothelium: Structure, Function and Mechanisms. *Cir Res.*100: 158-173.
- ADA (American Diabetes Association). 2000. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.*23 (1): S77-S79.
- ADA (American Diabetes Association). 2003. Position Statement Gestational Diabetes Mellitus. Definition, Detection, and Diagnosis. *Diabetes Care.* 26:S103-S105.
- ADA (American Diabetes Association).2007.Standards of Medical Care in Diabetes 2007.*Diabetes Care.* 30 (1): s4-s41.
- ADA (American Diabetes Association). 2011. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.*34 (1): S11-S61
- Babawale M.O., Lovat S., Mayhew T.M., Lammiman M.J., James D.K., Leach L. 2000. Effects of gestational diabetes on junctional adhesion molecules in human term placental vasculare. *Diabetologia.* 43: 1185-96.
- Blades B., Vega G.L., Grundy S.M. 1993. Activities of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase in postheparin plasma of patients with low concentrations of HDL cholesterol. *Arterioscler Thromb.*13: 1227-1235.
- Blankenberg S., Rupprecht H.J., Bickel C., Peetz D., Hafner G., Tiret L. 2001. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 104: 1336-42.
- Bonett P.O., Lerman L.O., Lerman A. 2003. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotics risk. *Art Thromb Vasc Biol.*23: 168-175.
- Bowen J.M., Chamley L., Mitchell M.D., Keelan J.A. 2002. Cytokines if the placenta and extra placenta membranes: biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta.* 23: 239-256.
- Butte -Nancy F. 2000. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *AJCN.* 71:1256-1256.

- Castell J.V., Andus T., Kunz D., Heinrich P.C. 1989. Interleukin-6: the major regulator of acute-phase protein synthesis in man and rat. *Ann N Y Acad Sci.*557: 87-101.
- Catalano P.M., Kirwan J.P., Mouzonz S.H., King J. 2003. Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J. Nutr.* 133: 1674-1683.
- CDC growth charts. 2002. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
- Clausen T.D., Mathiesen E.R., Hansen T. 2009. Overweight and the metabolic syndrome in adult offspring of women with diet-treated gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.*94:2464-2470.
- Clyne B., Olshaker J.S. 1999. The C reactive protein. *Journal of Emergency Medicine.* 17(6): 1019-25.
- Desoye G., De Mouzon S.H. 2007. The Human Placental in Gestational Diabetes Mellitus (the insulin and citokine network).*Diabetes Care.* 30: 120-127.
- Festa A., D'Agostino R. Jr, Howard G., Mykkanen L., Tracy R.P., Haffner S.M. 2000. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation.* 102: 42-47.
- Fetita L.S., Sobngwi E., Serradas P., Calvo F., Gautier J.F. 2006. Review: Consequences of Fetal Exposure to Maternal Diabetes in Offspring. *J Clin Endocrinol Metab.* 91: 3718–3724.
- Forsbach G., Contreras-Soto J.J., Fong G., Flores G., Moreno O. 1988. Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a Mexican population. *Diabetes Care.* 11: 235-238.
- Gabay C., Kushner I. 1999. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 340:448-54.
- Garcia-Carrapato M.R. 2003. The offspring of gestational diabetes. *J. Perinat. Med.* 31:5-11.



- Ghattu V.K., Hill J.C., Leary S.D., Sargoor R.V. 2005. Anthropometry, Glucose Tolerance, and Insulin Concentrations in Indian Children: Relationships to maternal glucose and insulin concentrations during pregnancy. *Diabetes Care*. 28:2919-2925.
- Ginsberg H.N. 2000. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 106: 453-458.
- González M.I. 2007. La enfermedad coronaria en el diabético: Diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Rev Esp Cardiol*. (7): 29-41.
- Grundy S.M., Pasternak R., Greenland P., Smith S. Jr, Fuster V. 1999. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation*.100:1481-92.
- Grundy S.M. 1998. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 81: 18B-25B.
- Haggarty P., Allstaff S., Hoad G., et al. 2002. Placental nutrient transfer capacity and fetal growth. *Placenta*. 23(1): 86-92.
- Hajilooi M., Sanati A., Ahmadih A., Ghofraniha A., Massoud A. 2004. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and TNFRII in patients with coronary artery disease. *Immunol Invest*. 3:263-75.
- Hartge M.M., Unger T., Kintscher U. 2007. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res*. 4:84-8.
- Holemans K., Aerts L., Van Assche F.A. 2003. Lifetime consequences of abnormal fetal pancreatic development. *Journal Physiol*. 537:11-20.
- Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A., Ellis R., White M.F., Spiegelman B.M. 1996. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*; 271: 665-668.
- Hotta K., Funahashi T., Arita Y., Takahashi M., Matsuda M., Okamoto Y. et al. 2000. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein,

- adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1595-1599.
- Hu F.B., Stampfer M., Solomon C.G., Liu S., Willett W.C., Speizer F.E., et al. 2001. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 161: 1717-23.
- Hunter W.A., Cundy T., Rabone D., et al. 2004. Insulin sensitivity in the offspring of women with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 27:1148-1152.
- Jirkovska M., Kubinova L., Janacek J., Moravcova M., Krejci V., Karen P. 2002. Topological properties and spatial organization of villous capillaries in normal and diabetic placentas. *J Vasc Res.* 39: 268-278.
- Juárez I., Rivera G. 1999. Perfil de lípidos en recién nacidos y su correlación con los niveles de lípidos maternos. *Salud Pública Méx.* 41 (05): 405-409.
- Kaufmann P., Mayhew T.M., Charnock-Jones D.S. 2004. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. *Placenta.* 25: 114-16.
- Keelan J.A., Marven K.W., Sato T.A., Coleman M., McCowan L.M., Mitchell M.D. 1999. Cytokine abundance in placental tissues: evidence of inflammatory activation in gestational membranes with term and preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 181:1530-36.
- Keskin M., Kurtoglu S., Kendirci M., Atabek M.E., Yazici C. 2005. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics.* 115: 500-3.
- Kirwan J.P., Hauguel- De Mouzon S., Lepercq J., Challier J.C., Huston- Presle L., Friedman J.E., Kalhan S.C., Catalano P.M. 2002. TNF alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 51: 2207-1.
- Lahoz C., Mostaza J. 2007. Enfermedad arterial no coronaria (I) La aterosclerosis como enfermedad sistémica; *Rev Esp Cardiol.* 60(2):184-95

- Leach L., Mayhew T.M. 2005. Vasculogenesis and angiogenesis in the diabetic placental. *Diabetology of pregnancy*.110-126.
- Lewis G.F. 1997. Fatty acid regulation of very low density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol*.8:146-153.
- Lindmark E., Diderholm E., Wallentin L., Siegbahn A. 2001. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary disease. Effects of an early invasive or noninvasive strategy.*JAMA*.286:2107-13.
- Lotz M. 1993. Interleukin-6. *Cancer Invest*.11:732-42.
- Lowe G.D. 2005. Circulating inflammatory markers and risks of cardiovascular and non-cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 3: 1618-27.
- Luther T., Mackman N. 2001. Tissue factor in the heart. Multiple roles in hemostasis, thrombosis and inflammation. *Trends Cardiovasc Med*.11: 307-12.
- Martins T.B., Anderson J.L., Muhlestein J.B., Horne B.D., Carlquist J.F., Roberts W.L., et al. 2006. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay. *Am J Clin Pathol*. 125:906-13.
- Mayhew T.M. 2002. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells. *Placenta*. 23: 742-750.
- Mehmet K., Selim K., Mustafa K.M., Emre A., Cevat Y. 2005. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics*.115: e500-e503.
- Metzger B.E., Coustan D.R. 1998. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the Organizing Committee. *Diabetes Care*. 21:B161– B167.

- Meza E., Barraza L., Martínez G., Fernández V., Ramos E., Cano C., Valdez A., Izaguirre R. 1995. Gestational diabetes in a Mexican-U.S. border population: Prevalence and epidemiology. *Rev Invest Clín.* 47:433-438.
- Montavi A. 1997. The interplay between primary and secondary cytokines. Cytokines involved in the regulation of monocyte recruitment. *Drugs.* 97:15-23.
- Neesha R. 2004. Type 2 Diabetes in Children: A burgeoning health problem among overweight young Americans. *AJN.*104 (3): 65-68.
- Nelson S.M., Sattar N., Freeman D.J., Walker J.D., Lindsay R.S. 2007. Inflammation and endothelial activation is evident at birth in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes.* 56: 2697-2704.
- Nguyen Q.M., Srinivasan S.R, Xu J.H., Chen W., Kieltyka L., Berenson G.S. 2010. Utility of childhood glucose homeostasis variables in predicting adult diabetes and related cardiometabolic risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes Care.* 33:670–675.
- Nilsson J., Jovinge S., Niemann A., Reneland R., Lithell H. 1998. Relation between plasma tumor necrosis factor- $\alpha$ - and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 18: 1199-1202.
- Osgood N., Dyck R., Grassmann W. 2011. The Inter- and Intragenerational Impact of Gestational Diabetes on the Epidemic of Type 2 Diabetes. *AJPH.* 101(1)173-179.
- O'Malley T., Ludlam C., Riemermsa R., Fox K.A. 2001. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). Potential risk factor for acute coronary syndromes. *European Heart Journal.* 22:1226-34.
- Osmand D.T., King R.G., Brennecke S.P., Gude N.M. 2001. Placental glucose transport and utilisation is altered at term in insulin- treated, gestational diabetes patients. *Diabetologia.* 44: 1133-39.

- Pai J.K., Pischon T., Ma J., Manson J.E., Hankinson S.E., Joshipura K., et al. 2004. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and woman. *N Engl J Med.* 351:2599-610.
- Pepys M.B., Hirschfield G.M. 2003. C reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 12:1805-12.
- Pettitt D.J., Bennett P.H., Sadd M.F., Charles M.A., Nelson R.G., Knowler W.C. 1991. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima India women: long- term effect on offspring. *Diabetes.* 40(2): 126-130.
- Radaelli T., Varastehpour A., Catalano P., Hauguel- de Mouzon S. 2003. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes.* 53: 2951-58.
- Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J., Hennekens C.H. 2000. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 101:1767-72.
- Ryan EA, Enss L. 1998. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 67 (2): 341-7.
- Saadeddin S.M., Habbab M.A., Ferns G.A. 2002. Markers of inflammation and coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 8: RA5-12.
- Saadi S., Holzkecht R.A., Patte C.P., Platt J.L. 2000. Endothelial cell activation by pure from structures. Pivotal role for interleukin 1 alpha. *Circulation.* 101: 1867-73.
- Saito I., Folsom A.R., Brancati F.L., Duncan B.B., Chambless L.E., McGovern P.G. 2000. Nontraditional risk factors for coronary heart disease incidence among persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Intern Med.* 133: 81-91.
- Saldeen P., Olofsson P., Laurini R.N. 2002. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 105: 136-142.

- Silverman B.L., Rizzot N.H. Metzger B.E. 1998. Long term effects intrauterine environment; the Northwest University Diabetes in pregnancy Center. *Diabetes Care.* 21(2): 142-149.
- Sobngwi E., Bondou P., Macvais- Jarvis F., Leblan H., Velno G. 2003. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet.* 361:1861-1865.
- Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E., Fuster V., Glagov S., Insull W. Jr, et al.1995. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation.* 92:1355-74.
- Verhaeghe J., Van Bree R., Van- Herck E., Laureys J., Bouillon R., Van Assche E.A. 1993. C peptide, insulin- like growth factors I and II and insulin- like growth factor binding protein I and II, and insulin- like growth factor binding protein- I in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *American Journal of obstetrics and Gynecology.*169: 89-97.
- Vinik A.I., Erba T., Parks T.S. 2001. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care.*44: 188-95.
- Vogel R.A. 2003. The endothelial connection. *Circulation.*107: 2766-68.
- West T.L., Crume M.A., Dabelea D. 2011. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia.* 54(3):504-507.
- Wiznitzer A. et al. 1998. Insulin- like growth factors, their binding proteins and fetal macrosomia in offspring of non diabetic pregnant women. *American Journal of Perinatology.*15: 23-28.
- Wroblewska-Seniuk K., Wender-Ozegowska E., Szczapa J. 2006. The incidence of obesity and insulin resistance in offspring of diabetic mothers. *Journal of Maternal - Fetal & Neonatal Medicine.*19: 44.
- Yeh E.T., Anderson H.V., Pasceri V., Willerson J.T. 2001. C-reactive protein: linking inflammation to cardiovascular complications. *Circulation.*104: 974-5.

Yudkin J.S., Stehouwer C.D., Emeis J.J., Coppack S.W. 1999. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 19: 972-97.

## ANEXOS

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO DEL NOROESTE

#### Carta de Consentimiento Informado Para Participación en Protocolos de Investigación Clínica

Ciudad Obregón, Son, a \_\_\_\_\_.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: **Aterosclerosis Placentaria y algunos Marcadores de Disfunción Endotelial en Sangre de Cordón Umbilical de Neonatos de Pacientes Con Diabetes Gestacional.**

Registrado ante el Comité Local de Investigación # 2601, con número de registro R-03-2601-2012

El objetivo del estudio es saber si el daño que se presenta en la placenta, en las pacientes que cursan diabetes durante su embarazo, producen cambios o inflamación en lo vasos sanguíneos del recién nacido que pudieran traer complicaciones tanto como a corto u a largo plazo. Se me ha explicado que mi participación ayudará a conocer que antecedentes pueden ser iguales en otros niños con el mismo problema y poder prevenirlo al tratarlos de forma adecuada y temprana en otros niños que lo puedan presentar después.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, teniendo como desventajas mínimas, ya sólo se determinara peso, talla y toma de muestras sanguíneas en mi hijo; así como la obtención y manejo de



mi placenta, que entiendo al termino del embarazo ya es considerado un desecho biológico dichos procedimientos son indispensables para la elaboración del estudio.

El investigador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento de mi hijo, en caso de que se le detectaran marcadores de inflamación temprana, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento de mi hijo.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo

---

Nombre y firma

Dra. Olga Rosa Brito Zurita

Mail: [Olga.brito@imss.gobmx](mailto:Olga.brito@imss.gobmx)

Dra. C. Mónica López M.

Mail: [mmoniccca@hotmail.com](mailto:mmoniccca@hotmail.com)

Tel 044 644 1 01 25 25

## INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Aterosclerosis Placentaria y algunos Marcadores de Disfunción Endotelial en Sangre  
de Cordón Umbilical de Neonatos de Pacientes con Diabetes Gestacional en  
Comparación con Pacientes con Embarazos Normoevolutivos

Nombre: \_\_\_\_\_ Folio: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Adscripción: \_\_\_\_\_

Grupo 1 (estudio) 2 (control) Fecha: \_\_\_\_\_

### Datos maternos:

Gesta: \_\_\_\_ Para: \_\_\_\_ Abortos: \_\_\_\_ Cesáreas: \_\_\_\_

Peso más de 4kg en embarazo previo: \_\_\_\_\_

Peso al inicio del embarazo: \_\_\_\_ kg. Talla: \_\_\_\_

IMC inicial: \_\_\_\_\_

Peso al final del embarazo: \_\_\_\_ kg.

IMC final: \_\_\_\_\_

Semanas de gestación al diagnóstico de DG: \_\_\_\_\_

Tratamiento: Insulina (1) Dieta (2) Ambas (3)

Semanas al momento de alumbramiento: \_\_\_\_\_

Tabaquismo si (1) no(2)

### Datos de placenta:

Peso: \_\_\_\_\_ gramos

Diámetro: \_\_\_\_ cm

Grado: \_\_\_\_\_

Calcificaciones: \_\_\_\_\_

Aterosclerosis I, II, III, IV, V,

**Datos del Recién nacido:**









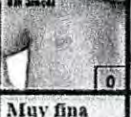





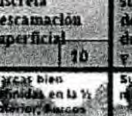
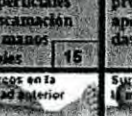
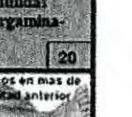
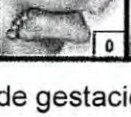
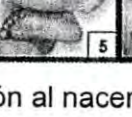
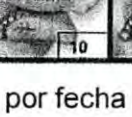
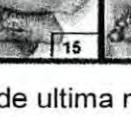
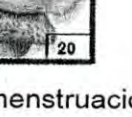
Sexo: Masculino (1) Femenino (2)

Peso: \_\_\_ kg

Talla: \_\_\_ cm

Apgar:

Capurro:

<b>Forma de la OREJA (Pabellón)</b>	 Aplanada sin incurvación 0	 Borde superior parcialmente incurvado 8	 Todo el borde superior incurvado 16	 Pabellón totalmente incurvado 24	_____
<b>Tamaño de GLÁNDULA MAMARIA</b>	 No palpable 0	 Palpable menor de 5 y 10 mm 5	 Palpable entre 5 y 10 mm 10	 Palpable mayor de 10 mm 15	_____
<b>Formación del PEZON</b>	 Areola visible sin areola 0	 Diámetro de 1-3 mm. Areola less than areola 5	 Diámetro de 3-7 mm. Areola past areola 10	 Diámetro de > 7 mm. Areola past areola 15	_____
<b>TEXTURA de la PIEL</b>	 Muy fina gelatinosa 0	 Fina lisa 5	 Mas gruesa discreta desquamación superficial 10	 Gruesa grietas superficiales desquamación de manos y pies 15	 Gruesa grietas profundas apergamadas 20
<b>PLIEGUES PLANTARES</b>	 Sin pliegues 0	 Marcas mal definidas en la mitad anterior 5	 Marcas bien definidas en la 1/2 posterior, marcas en 1/2 anterior 10	 Surcos en la mitad anterior 15	 Surcos en mas de la mitad anterior 20

Semanas de gestación al nacer por fecha de ultima menstruación o ultrasonido transplado:

Destino: Hospitalización (1) Binomio(2)

Determinaciones laboratoriales Recién Nacido

Marcador	Valor	Estado (alto 1, normal 2, bajo 3)
Glucosa		
Colesterol HDL		
Triglicéridos		
Adiponectina		
Leptina		
Insulina		
PCR		

Fibrinógeno		
HOMA		

Observaciones: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

leg. T140060