

DIABETES MATERNA Y TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO EN LOS HIJOS

PABLO J. CAFIERO¹, GABRIELA KROCHIK²¹Servicio de Clínicas Interdisciplinarias del Neurodesarrollo, ²Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Profesor Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Resumen La diabetes durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo perinatólogico para los niños. Este puede reducirse significativamente con un control glucémico adecuado en estadios tempranos de la gestación. En la última década nuevos estudios han mostrado los efectos deletéreos de la diabetes materna en la salud de los hijos a largo plazo, como las alteraciones del neurodesarrollo y los efectos sobre el pronóstico educacional y ocupacional. Las mismas pueden ser clasificadas, desde el punto de vista clínico-diagnóstico en tres grupos principales: trastornos del aprendizaje y del desarrollo intelectual, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y trastornos del espectro autista. El presente trabajo tiene como objetivo realizar una actualización no sistemática de la evidencia más reciente en el tema y comprender los mecanismos subyacentes que provocan el daño, con el fin de desarrollar estrategias preventivas.

Palabras clave: diabetes materna, embarazo, neurodesarrollo infantil, trastorno del espectro autista, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, trastorno del desarrollo intelectual

Abstract *Maternal diabetes and neurodevelopmental disorders in offspring.* Diabetes during pregnancy is associated with adverse effects on offspring perinatal outcomes. These could be reduced significantly with an adequate glycemic control in early stages of gestation. In the last decade, new studies have shown the effects of maternal diabetes in the long-term health of the offspring, like impaired neurodevelopment and its impact on educational and occupational outcome. This can be classified, from the clinical and diagnostic perspective, in three main groups: learning and cognitive disorders, attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders. This paper has the objective to give a non-systematic upgrade of the current evidence on the subject, and to understand the underlying mechanisms of adverse neurodevelopmental outcomes which in turn may lead to strategies for its prevention.

Key words: maternal diabetes, pregnancy, child neurodevelopment, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, intellectual disability

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La prevalencia de diabetes mellitus se encuentra en aumento en todo el mundo. Las formas gestacional y pre-gestacional se asocian a peores resultados perinatales, a prematuridad, macrosomía y a un espectro amplio de malformaciones asociadas que incluyen el sistema nervioso central.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Los hijos de madres con diabetes pueden presentar, además, efectos a largo plazo en el neurodesarrollo. Estos abarcan un espectro de alteraciones que incluye trastornos del aprendizaje, por déficit de atención e hiperactividad y del espectro autista. La revisión aborda las asociaciones descritas por la bibliografía reciente, los mecanismos etiopatogénicos propuestos y las implicancias preventivas en el pronóstico educacional y ocupacional.

En la actualidad, se estima que casi 500 millones de personas en el mundo presentan diabetes mellitus (DM), lo que representa alrededor del 9% de la población entre 20 y 79 años. Su prevalencia se encuentra en aumento, previéndose un número cercano a los 700 millones para 2045¹.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud y la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia, la hiperglucemia o diabetes en el embarazo (DE) se clasifica como diabetes mellitus gestacional (DMG), diagnosticada durante el embarazo, o diabetes mellitus pregestacional (DMPG)^{2,3}. Alrededor de un 75% a 90% de las hiperglucemias de embarazo son DMG, y del porcentaje restante, más de la mitad de los diagnósticos, a pesar de tratarse de DMPG, se realizan al comienzo de la gestación⁴.

Para el diagnóstico en esta etapa, se recomienda la realización de una prueba de sobrecarga de glucosa entre las semanas 24^o y 28^o de la gestación, o más tempranamente en mujeres de alto riesgo⁵. A pesar de esto, existen diferentes criterios diagnósticos, lo que dificulta la comparación en los estudios. Independientemente de estas diferencias, el Atlas de la Federación Internacio-

Recibido: 26-V-2020

Aceptado: 31-VIII-2020

Dirección postal: Pablo J. Cafiero, Av. Dr. Honorio Pueyrredón 1132, 1414 Buenos Aires, Argentina

e-mail: pcaf67@gmail.com

nal de Diabetes del año 2019 calcula que un 15.8% de los nacidos vivos ha estado expuesto a diabetes materna durante su gestación, lo que resulta en 20 400 000 niños¹.

Cualquiera sea el tipo de diabetes durante el embarazo, todas se asocian a peores resultados perinatólogicos. Aun los valores de hiperglucemia limitrofes durante esta etapa, presentan mayor asociación con nacimiento pre-término y macrosomía⁶.

En países en desarrollo la frecuencia de defectos congénitos y la morbi-mortalidad materno-fetal continúan siendo elevados debido al inadecuado control de la mujer en edad fértil, a que dos tercios de los embarazos en madres con diabetes no son planificados y la mayoría de éstas no realiza controles pre-concepcionales^{7,8}. Por otro lado, el aumento de la prevalencia de obesidad y diabetes tipo 2 y la edad materna avanzada en el mundo industrializado, convierten al embarazo de "madre diabética" en un desafío para la salud pública.

La DE se asocia a un aumento en la frecuencia de abortos espontáneos, muerte intraútero, retraso de crecimiento intrauterino, asfixia perinatal y anomalías congénitas⁹. El espectro de malformaciones es amplio, e incluye el compromiso cardíaco, el de las estructuras craneofaciales, del sistema nervioso central, gastrointestinal, músculo-esquelético y urogenital¹⁰. Estos efectos nocivos se relacionan directamente con los niveles de glucemia y de hemoglobina glicosilada, por lo que su frecuencia se reduce significativamente con el tratamiento apropiado de la embarazada con diabetes, sobre todo a través del control glucémico adecuado en estadios tempranos de la gestación¹¹.

El incremento de la supervivencia de los niños en el período perinatal ha permitido, en la última década, conocer los efectos de la diabetes materna en la salud de los hijos a largo plazo, sobre todo, los relacionados con la nutrición, la composición corporal y el metabolismo^{12,13}.

Mucho menos numerosos y concluyentes, han sido los estudios que abordan el efecto a largo plazo de la DE en el neurodesarrollo de los niños¹⁴, el que puede tener un efecto directo sobre el pronóstico educacional y ocupacional. Es a este último efecto al que nos referiremos en el presente trabajo.

Alteraciones del desarrollo en niños expuestos a diabetes materna durante la gestación

Ya en 1969, Schulte y col¹⁵, informaron alteraciones funcionales del neurodesarrollo en los primeros cinco años de vida de hijos de mujeres con DE. Estudios posteriores tuvieron resultados controvertidos¹⁶⁻²¹, en un momento en el que aún era frecuente la asociación de DE con anomalías congénitas y complicaciones perinatales, asociadas con diferentes grados de alteración del neurodesarrollo.

Varias décadas después, con el avance en la prevención, el seguimiento y el tratamiento de la DE, se produjo una importante reducción en la frecuencia de estas complicaciones comenzando a reportarse el aumento de la prevalencia de trastornos del neurodesarrollo. Para su análisis, utilizaremos la clasificación del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-V²², agrupando a los mismos, desde el punto de vista clínico en tres grupos principales:

a. Trastorno del aprendizaje, definido como dificultad en el aprendizaje y en la utilización de las aptitudes académicas, y trastorno del desarrollo intelectual, entendido como deficiencia de las funciones intelectuales y del comportamiento adaptativo.

b. Trastorno por déficit de atención e hiperactividad, definido como patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o el desarrollo.

c. Trastornos del espectro autista, que el DSM-V define como deficiencias persistentes en la comunicación y en la interacción social en diversos contextos, con patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades.

Asociación de diabetes materna con trastornos del aprendizaje y del desarrollo intelectual

En el año 1998, Ornoy publicó el primero de una serie de estudios de casos y controles realizados en Israel, en el que compararon un grupo de niños preescolares con antecedente de DE con un grupo control, encontrando en los primeros menor rendimiento en las pruebas de motricidad fina y gruesa, con correlación inversa con el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1C) materna, sin distinguir el tipo de DE²³. Un año después, focaliza su atención en la DMG, analizando las funciones cognitivas de niños entre los 6 y 9 años con antecedente de exposición a DMG diagnosticada en el segundo trimestre de embarazo. Los hallazgos confirman un menor rendimiento en pruebas cognitivas y en motricidad fina y gruesa, sobre todo en los más pequeños, con una tendencia a disminuir la significancia estadística al aumentar la edad de los niños²⁴. En 2001, con el objetivo de diferenciar los efectos de la DMPG y la DMG, publica la evaluación en dos grupos de niños entre 5 y 8 años y entre 9 y 12 años, estratificados de acuerdo al tipo de DE. Aunque refieren en ambos grupos una alteración de la motricidad fina y gruesa, solo los hijos de madres con DMG presentaron un menor cociente intelectual que los controles de ambos grupos etarios estudiados²⁵.

A mediados del 2000 se publicaron varios análisis de cohortes poblacionales, que aumentan el número de casos analizados. En 2007, Dahlquist y Källén publicaron

un estudio realizado en Suecia, basado en un registro nacional de más de 1 300 000 niños, en el que analizaron un subgrupo de 6397 hijos de madres con DE, sin diagnóstico específico de la misma. Los mismos presentaron un aumento del 25% del riesgo de no completar la escolaridad obligatoria, mayor en varones (OR 1.32) que en mujeres (OR 1.17), menor puntaje promedio escolar, menor rendimiento en actividad física, sueco, inglés y matemáticas y un descenso del 30% en la posibilidad de acceder a cursos avanzados, en inglés y matemáticas²⁶.

En el mismo año, el grupo danés de Nielsen y Pederesen, analizó la persistencia de estas alteraciones a lo largo del tiempo evaluando 295 jóvenes de 18 a 20 años de edad expuestos a DE comparados con 870 controles, en el ingreso al servicio militar obligatorio. Los primeros se encuentran más frecuentemente en el grupo exceptuado de realizar la conscripción, por diagnósticos incluidos dentro de las categorías "alteraciones psiquiátricas y del comportamiento" y "alteraciones neurológicas" de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades CIE10²⁷. El estudio informó además diferencias leves de cociente intelectual, que se amplían si la HbA1C materna fue mayor a 7%, disminuyendo un 2.6% por cada punto que aumenta la HbA1C. Esta diferencia desaparece si la madre presentó valores de HbA1C menores a 7%²⁸.

En 2012, el grupo de Fraser, publicó resultados de la cohorte de Avon, en una población de 8515 mujeres, encontrando un 0.3% de DMPG, un 0.4% de DMG y un 3.1% de mujeres con glucosuria positiva en los controles de embarazo, muchas de las cuales probablemente fueron DMG, no diagnosticadas en un período anterior al estudio universal de las mujeres embarazadas. Aunque inicialmente comunican una asociación de los tres grupos con menores puntajes en la evaluación neurocognitiva, el ajuste posterior por posibles mediadores y confundidores sugiere que, solo la DMG se asocia con menor cociente intelectual total y verbal a los 4 y a los 8 años y con menor nivel educativo a los 16 años, confirmando la persistencia en el tiempo del efecto sobre el neurodesarrollo²⁹.

En el año 2016, se publicó el análisis de dos cohortes prospectivas. La de Kai, con el GUSTO *Study Group*, se planteó como objetivo analizar la relación entre DMG, niveles de glucemia durante la gestación y funciones cognitivas en los primeros 2 años de vida. Analizaron 473 sujetos con mediciones electrofisiológicas a los 6, 18 y 24 meses de vida. Su principal hallazgo fue la disminución de los niveles de atención a los 6 y 18 meses de vida y del coeficiente de desarrollo a los 2 años, relacionadas inversamente con las concentraciones de glucemia materna durante el embarazo³⁰. La segunda es la cohorte danesa del EPICOM *Study (EPiGenetic, genetic and environmental effects on COgnitive and Metabolic functions in offspring of mothers with type 1 diabetes)*, que analizó las consecuencias neurocognitivas a largo plazo, en este caso de la DMPG tipo 1 materna. Un grupo de 278 adolescentes

fueron estudiados entre los 13 y 19 años de vida, encontrándose una disminución en el rendimiento de variables predictoras de aprendizaje: coeficiente intelectual total, inteligencia verbal y no verbal y memoria. Dado que no se encuentra asociación de las alteraciones con los valores de HbA1C materna, los autores plantearon, por primera vez, la importancia de las fluctuaciones glucémicas, más que el promedio de glucemias, como predictoras de las alteraciones neurocognitivas³¹.

En el mismo año, Adane publicó una revisión sistemática en la que incluyó 14 estudios realizados entre 1969 y 2015, la mayoría cohortes prospectivas, concluyendo que tanto la DMPG como la DMG alteran el desarrollo cognitivo y del lenguaje en los niños pequeños, desapareciendo esta relación con el tiempo. Los autores plantearon dos hipótesis para este último hallazgo: el efecto de la DE podría ser reversible a medida que otros factores favorecen el desarrollo posterior o actúan como confundidores, disminuyendo la significancia estadística de la asociación³².

En 2019 una revisión sistemática que incluyó 19 artículos, analizando 18 681 niños expuestos a DMPG y más de 2 millones de controles, encuentra una asociación negativa de la DMPG tipo 1, con una media de diferencia de -3.07 en el coeficiente intelectual de los hijos³³.

Más recientemente, en 2020, el grupo finlandés de Kong, en una cohorte prospectiva de 649 043 nacidos vivos entre 2004 y 2014, encontró una prevalencia de alteraciones del neurodesarrollo del 5.39%. La obesidad materna preconcepcional se asoció con riesgo de trastorno del desarrollo intelectual con un OR de 1.56, que aumentó a OR 3.2 si se sumaba a DMPG tipo 2 y a OR 3.64 asociada a DMPG tipo 1³⁴.

Hasta el momento, aunque todos los tipos de DE muestran asociación a trastornos del desarrollo intelectual y/o el rendimiento escolar, los estudios que comparan específicamente el efecto de los 2 tipos de DE, vienen remarcando la preponderancia de la DMG por sobre la DMPG como factor de riesgo para alteraciones de las funciones cognitivas. Esto podría estar relacionado con el comienzo de la primera en el segundo trimestre del embarazo³⁵, momento en el que se producen eventos mayores del desarrollo de la corteza cerebral. La misma, además, se asocia frecuentemente a obesidad materna pregestacional, constituyendo una de sus posibles complicaciones. Esta última ha demostrado ser, *per se*, un factor de riesgo para alteraciones del neurodesarrollo de los niños³⁶. Por otro lado, los estudios que analizan la DE asociada a obesidad, encuentran un efecto potenciador del riesgo para el neurodesarrollo conferido por obesidad materna, de todos los tipos de diabetes, mayor en el caso de DMPG tipo 1. Es probable que los mecanismos implicados en este caso sean diferentes y actúen sinérgicamente, amplificando el riesgo.

Asociación de diabetes materna y trastorno por déficit de atención e hiperactividad

En el año 2012, Nomura publicó los resultados de una cohorte de niños menores de 6 años, en Nueva York, encontrando que tanto la DE como el bajo nivel socioeconómico, se asociaban en forma independiente con un aumento del doble del riesgo de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). En el estudio, la asociación de ambas variables aumentó el riesgo 14 veces, resaltando así la importancia de la interacción entre factores prenatales y socioambientales³⁷.

Analizando más específicamente la DMPG tipo 1, Damm, publicó en 2017 un segundo análisis de la cohorte prospectiva danesa del EPICOM, en el que 269 adolescentes expuestos a DMPG tipo 1 fueron comparados con 293 controles. Aunque inicialmente no encontraron diferencias significativas en la evaluación funcional, un análisis posterior les permitió encontrar diferencias en el uso de medicación para TDAH justificando el hallazgo inicial³⁸.

Un año después Sundquist analizó una cohorte retrospectiva sueca de 15 615 individuos de 25 años nacidos con padres con diabetes tipo 1, comparados con 1 380 829 controles, informando un aumento significativo del riesgo de TDAH (OR 1.35), mayor para DMPG tipo 1, que persistía cuando era controlado por otras complicaciones perinatales asociadas a la misma³⁹.

En el mismo año, Kong, comunicó en la cohorte finlandesa, la asociación de obesidad materna con TDAH en hijos (HR1.88) que aumentó exponencialmente si se asociaba a DMPG (HR 6)⁴⁰. Un análisis posterior del mismo grupo, encontró que dicha asociación era mayor con DMPG tipo 1 que tipo 2³⁴.

En 2019, el meta-análisis de Yamamoto confirmó el aumento del riesgo para TDAH conferido por la DMPG tanto tipo 1 como tipo 2³³.

En conjunto, la evidencia muestra que la asociación de DMPG con TDAH es mayor que la de DMG y que otros factores biológicos y sociales, como la obesidad o la pobreza, potencian el mismo. El TDAH es un trastorno con etiología múltiple, en el que la combinación de factores genéticos, neurológicos y ambientales contribuyen tanto en su etiopatogenia como en sus diferentes manifestaciones⁴¹. Diferentes estudios encontraron variantes genéticas predictivas⁴², alteraciones de vías de neurotransmisión⁴³, fenómenos de delección y duplicación en la transcripción genética⁴⁴, alteraciones secundarias a tóxicos ambientales⁴⁵ y a adversidad psicosocial⁴⁶. En este contexto, la multiplicidad en los hallazgos refuerza la idea de multicausalidad y variabilidad fenotípica del TDAH.

Asociación de diabetes materna y trastornos del espectro autista

En el año 2012, el grupo del estudio CHARGE (*Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment*) encontró asociación de DE con trastornos del espectro autista (TEA) y alteración de los aprendizajes tempranos y lenguaje expresivo, en niños de 24 a 60 meses⁴⁷.

En 2014, el meta-análisis de Xu confirmó dicho hallazgo, tanto para DMPG como para DMG. El RR de TEA en hijos de madres con diabetes resultó en 1.48 cuando los autores analizaron los datos de cohortes y de 1.72 al analizar las publicaciones de casos y controles⁴⁸.

Un año después, Xiang publicó resultados de una cohorte retrospectiva en California de 322 323 niños, entre los que se encontraban 3388 con diagnóstico de TEA. Coincidiendo con el estudio anterior, los autores comunicaron un aumento del riesgo, tanto para DMPG (RR 1.52) como para DMG diagnosticada antes de la semana 26 de embarazo (RR 1.63), persistiendo solo esta última asociación al ajustar por otras variables socioeconómicas confundidoras⁴⁹. Más tarde, en 2019, Jo analizó en la misma cohorte, la interacción de DE y contaminación ambiental. Esta última se asoció con afectación del neurodesarrollo, en todos los trimestres de gestación. La DMG diagnosticada antes de la semana 24 de embarazo aumentó la susceptibilidad a la contaminación, específicamente asociada con O₃, con un RR de 1.5⁵⁰.

En 2016, Li publicó resultados de la cohorte prospectiva de Boston, analizando 2734 niños seguidos durante 6 años, entre los que se diagnosticó TEA a 102 de ellos. En este grupo se encontró que la coexistencia de obesidad y DE aumentaba el riesgo de TEA, tanto para DMG (RR 3.04) como para DMPG (RR 3.91)⁵¹.

Esta misma asociación fue abordada en el mismo año por Connolly en un estudio retrospectivo que analizó historias clínicas del Hospital Pediátrico de Cincinnati, informando un RR de 1.5 para obesidad materna, que aumentó a 2 cuando ésta se asociaba con DMG⁵².

También en 2016, Sacks realizó un estudio poblacional de cohorte en Israel que analizó 231 271 niños con un 5.4% expuestos a DMG, estratificando a las madres entre las que recibieron tratamiento solo con dieta y ejercicio (4.3%) y las que requirieron insulina o hipoglucemiantes orales (1.1%). La exposición a DMG aumenta el riesgo para TEA con un OR de 4.4 y éste se relaciona con la gravedad de la diabetes materna, por lo que los autores hablaron de un efecto de dosis respuesta⁵³.

La revisión sistemática de Yamamoto, hizo un análisis específico de la relación de DMPG y TEA, encontrando un aumento del riesgo para TEA de 1.36, similar para la diabetes tipo 1 y tipo 2³³.

Las variaciones en los hallazgos de los estudios mencionados, podrían estar explicadas por la heterogeneidad fenotípica del TEA, en la que, en individuos genéticamente susceptibles, se combinan factores de riesgo medio ambientales que generan un punto de umbral que determina la aparición de una disfunción durante períodos críticos del desarrollo del sistema nervioso central, con tres ventanas biológicas del desarrollo cerebral: el período preconcepcional, el concepcional y el período posnatal temprano⁵⁴.

Mecanismos etiopatogénicos propuestos

Aunque numerosos estudios de cohorte han encontrado asociación entre DE y alteraciones neurocognitivas y psiquiátricas en los hijos, el conocimiento de los mecanismos causales subyacentes aún no ha sido totalmente aclarado^{24, 55}. Excluyendo los efectos cognitivos asociados al impacto de las complicaciones perinatales, la afectación del neurodesarrollo parece estar asociada a diferentes efectos producidos por la hiperglucemia en períodos tempranos de la gestación y el desarrollo (Tabla 1). Ninguno de estos, actuando independientemente o en forma combinada, tiene un efecto particular a largo plazo, sino que predisponen a una variedad de alteraciones cerebrales, cuya especificidad diagnóstica es dependiente del contexto genético y ambiental⁵⁶. Entre los descriptos, se encuentran:

Hipoxia fetal

La exposición fetal a diferentes grados de hipoxia se asocia a trastornos en el neurodesarrollo⁵⁷. Se han demostrado tres regiones cerebrales especialmente vulnerables a la misma: los ganglios basales, el hipocampo y los ventrículos laterales. En personas con autismo, estas regiones pueden presentar cambios no solo funcionales, sino anatómicos^{58, 59}. El estado hiperglucémico/hiperinsulinémico durante la gestación provoca un aumento de la tasa metabólica fetal, con un aumento del consumo de oxígeno que puede exceder los límites fisiológicos provocando hipoxia relativa. El aumento de la demanda de los tejidos provoca un incremento de la concentración de hemoglobina y del número de glóbulos rojos fetales, que puede alcanzar valores de policitemia con aumento de la viscosidad e isquemia secundaria de algunos órganos⁶⁰. Por otro lado, el aumento de la hematopoyesis requiere un incremento de la disponibilidad de hierro, con utilización de los depósitos del mismo en otros órganos como el cerebro, con alteraciones estructurales y funcionales secundarias al déficit, sobre todo en la vía dopaminérgica y la mielinización⁶¹.

Estrés oxidativo con aumento de radicales libres

Diferentes estudios encuentran una asociación entre marcadores de estrés oxidativo con aumento de radicales libres y autismo. Se describen el aumento de los niveles urinarios de marcadores de peroxidación lipídica⁶² y la disminución de los niveles de ceruloplasmina y transferrina plasmáticos, en niños con TEA⁶³.

La hiperglucemia provoca disminución en las defensas antioxidantes celulares del embrión al afectar la gammaglutamil-cisteína sintetasa, enzima que cataliza la síntesis de glutatión reducido⁶⁴. En este sentido, diversos estudios demuestran aumentos en los niveles de radicales libres como xantina-oxidasa en plasma de cordón umbilical y tejido placentario de mujeres con diabetes gestacional⁶⁵ o supresión de superóxido-dismutasa-2 en amígdala de crías de animales con DE y en células *in vivo*⁶⁶.

Inflamación crónica

La DE se asocia a una inflamación sistémica crónica y moderada⁶⁷, con elevación de ácidos grasos libres circulantes^{68, 69}. El aumento de la glucemia y la hiperlipidemia causan una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias placentarias y una alteración de los mecanismos fisiológicos de restricción de la transferencia de las mismas desde la madre hacia el feto a través de la placenta^{70, 71}. Estas citoquinas inducirían una respuesta proinflamatoria en el sistema nervioso central, en el que la activación de la microglía y las células inmunes locales serían eventos tempranos que podrían posteriormente alterar la liberación de factores tróficos y la fagocitosis controlada que permiten, en situaciones de normalidad, realizar la poda sináptica y el remodelado de la transmisión neuronal, esenciales para el neuro-desarrollo temprano⁷². Se postula que el aumento de factores inflamatorios prenatales alteraría de forma permanente vías esenciales para el neurodesarrollo, como la serotoninérgica y la dopaminérgica, además de modificar la respuesta de insulina y leptina fetales, con acción directa en el cerebro en formación⁷³. Estudios en animales han comprobado esta hipótesis, con alteración a largo plazo de la sinapsis en hipocampo y afectación cognitiva posterior⁷⁴.

Alteración de la señalización de insulina con activación de PI3K/mTOR en neuronas

La plasticidad sináptica, implicada en el origen del TEA, se afecta por receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR), acoplados a proteína G para los que el glutamato es ligando. La misma requiere síntesis proteica en las dendritas y activación de la vía PI3K/mTOR⁷⁵.

TABLA 1.– *Mecanismos etiopatogénicos propuestos*
Hipoxia fetal

Hipoxia con alteración de ganglios basales, hipocampo y ventrículos laterales	⁵⁷ Burstyn I, et al ⁵⁸ Piven J, et al ⁵⁹ Kemper TL, et al
Policitemia e isquemia secundaria a hipoxia	⁶⁰ Wiswell TE, et al
Déficit de hierro secundario a hipoxia en vía dopaminérgica	⁶¹ Eidelman AI, et al
Estrés oxidativo y aumento de radicales libres	
Peroxidación lipídica	⁶² Yao Y, et al
Disminución de niveles plasmáticos de ceruloplasmina y transferrina	⁶³ Chauhan A, et al
Alteración de gammaglutamil-cisteína sintetasa	⁶⁴ Chen, X, et al
Aumento de niveles de xantina-oxidasa en cordón umbilical y placenta	⁶⁵ Biri A, et al
Supresión de superóxido-dismutasa-2 en amígdala	⁶⁶ Wang X, et al
Inflamación crónica	
Elevación de ácidos grasos libres circulantes con sobreproducción y transferencia placentaria de citoquinas proinflamatorias	⁶⁷ Radaelli T, et al ⁶⁸ Ortega-Senovilla H, et al ⁶⁹ Montelongo A, et al ⁷⁰ Zaretsky MV, et al ⁷¹ Desoye G, et al
Activación de microglía con alteración de poda y remodelado sináptico	⁷² Paolicelli RC, et al
Alteración secundaria a inflamación de vías dopaminérgica y serotoninérgica	⁷³ Carpita B, et al
Alteración secundaria a inflamación de sinapsis en hipocampo	⁷⁴ Vuong B, et al
Alteración de la señalización de insulina con activación de PI3K/mTOR en neuronas	
Hiperactivación de la vía secundaria a hiperglucemia	⁷⁷ Stern M
Alteraciones genéticas y Modificaciones epigenéticas	
Genes relacionados con subunidades receptoras del GABA	⁷⁸ Schanen NC
Disfunción inmunológica	
Pasaje de IgG materna a través de barrera hematoencefálica fetal	⁷⁹ Keil A, et al
Aumento de citoquinas en cerebro, líquido cefalorraquídeo y plasma con alteración de supervivencia neuronal	⁸⁰ Onore C, et al
Alteración de genes implicados en señalización colinérgica e inflamación	⁸¹ Money KM, et al

Esta vía es el principal efector intracelular de las señales de insulina, cuyo efecto en los receptores presentes en hipocampo, cerebelo y corteza prefrontal ejerce acción reguladora de la actividad sináptica de esas regiones⁷⁶. Esta se encuentra hiperactivada en la elevación de la glucosa plasmática fetal secundaria a la hiperglucemia materna, que provoca un aumento de la secreción insulínica fetal⁷⁷.

Anomalías genéticas y modificaciones epigenéticas

La regulación adecuada de la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos es crítica para el desarrollo de los circuitos neuronales involucrados en el comportamiento social, el lenguaje y la cognición en humanos. Las anomalías citogenéticas recurrentes comunes en los TEA implican duplicaciones derivadas de la madre como

la estudiada en el dominio del cromosoma 15q11-13, una región crítica en la que se encuentra un cluster de genes que codifican las subunidades receptoras del GABA⁷⁸. Diferentes estudios encuentran que en etapas tempranas del desarrollo, la hiperglucemia puede dañar el ADN y favorecer cambios epigenéticos.

Disfunción inmunológica

Por un lado, diferentes estudios encuentran un aumento de la prevalencia de enfermedades autoinmunes, como diabetes tipo 1 materna, en las familias de niños con TEA. Entre los mecanismos posiblemente asociados se plantea que la autoinmunidad materna constituiría un medio ambiente uterino hostil para el desarrollo o alteraría la autoinmunidad temprana del niño provocando el pasaje de inmunoglobulina G a través de la barrera hematoencefálica⁷⁹.

Por otro lado, recientes trabajos han demostrado una actividad inmunitaria innata y adaptativa disfuncional en las alteraciones del neurodesarrollo. En niños con TEA se han encontrado niveles atípicos de citoquinas en tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo y plasma, que podrían alterar la supervivencia neuronal y su proliferación, contribuyendo a un desarrollo atípico⁸⁰. La DE materna se asocia a diferencias significativas en la expresión de genes del neurodesarrollo implicados en el patrón y la señalización colinérgica y la inflamación⁸¹.

Implicancias preventivas para el neurodesarrollo

La epidemia global de diabetes y obesidad, tiene implicancias a largo plazo sobre la salud de la población. Los niños nacidos de madres con DE presentan un aumento del riesgo para condiciones que afectan el neurodesarrollo, con efectos a largo plazo. Los períodos peri-concepcional, prenatal y postnatal temprano deberían abordarse con estrategias preventivas que brinden la oportunidad de modificar trayectorias anómalas del desarrollo del sistema nervioso central.

Dado que los mecanismos descritos en la etiopatogenia son múltiples y poco específicos, la prevención de la afectación del neurodesarrollo en los hijos de madres con DE, continúa basándose en recomendaciones generales (Tabla 2).

El sobrepeso y la obesidad materna son fuertes predictores de diabetes gestacional y se relacionan además, en forma independiente con alteraciones del neurodesarrollo, por lo que, el apoyo para el mantenimiento de una nutrición y estilo de vida saludable de las mujeres desde su nacimiento y más aún en su edad fértil y la normalización del peso de la mujer antes de la concepción, resulta central, para favorecer medidas de prevención primaria y secundaria.

Una vez presente la diabetes en las mujeres, el control glucémico pre y peri concepcional constituye la principal medida preventiva para evitar alteraciones en el desarrollo neurocognitivo de los niños. La Federación Internacional de Diabetes establece un valor de HbA1C menor a 6.5% como objetivo preconcepcional general o menor a 7% si la paciente se encuentra en tratamiento con insulina, mientras que desaconseja activamente el embarazo con valores mayores a 8%⁸². En el mismo sentido, las guías de la Asociación Americana de Diabetes⁸³ y las guías NICE del Reino Unido coinciden en niveles de hemoglobina glicosilada por debajo de 6.5% como el nivel de menor riesgo reproductivo y las guías NICE sugieren contraindicar el embarazo con valores por encima de 10%⁸⁴.

Durante la gestación, se aconseja mantener estricto control glucémico, con valores basales de glucosa plasmática hasta 95 mg/dl, menores a 140 mg/dl a los 60 minutos postprandiales y menores a 120 mg/dl a los 120 minutos post ingesta. Se aconseja además un valor de HbA1C durante el embarazo menor a 6%, que podría aumentarse a 7% en caso de hipoglucemias reiteradas⁸³.

Luego del nacimiento, la lactancia materna debe ser estimulada e iniciada lo antes posible, en el recién nacido de madres con diabetes, dado que además de sus efectos metabólicos positivos⁸⁵, ésta ha demostrado producir efectos promotores del desarrollo cerebral y de las funciones neurocognitivas a corto, mediano y largo plazo^{86,87}.

Aun si no se lograran todos los objetivos enumerados, es fundamental recordar que los efectos negativos de un ambiente intrauterino inadecuado, pueden disminuir a medida que los niños crecen y se desarrollan en ámbitos que permiten cuidados apropiados promotores de trayectorias cognitivas normales⁸⁸. El medio ambiente familiar y escolar en los primeros años de vida convierten en potencialmente reversibles los efectos de la diabetes materna durante el embarazo.

En conclusión, el conocimiento de la asociación entre diabetes materna y afectación del neurodesarrollo debería estimular una planificación adecuada de acciones de salud pública, a lo largo de la vida de las personas, resultando particularmente críticas en medios socioeconómicos vulnerables.

Se calcula que un 20 a 50% de las mujeres que tuvieron DMG, presentará diabetes en futuros embarazos y diabetes tipo 2 dentro de los 5 a 10 años post parto⁸⁹. El equipo de salud que atiende a las mujeres en esta etapa debería recomendar su tratamiento y seguimiento, con el objetivo de prevenir el desarrollo de la diabetes tipo 2, especialmente si planean un nuevo embarazo. Informar adecuadamente a las madres con diabetes acerca de la relación entre los niveles elevados de glucemia durante períodos críticos de desarrollo cerebral y alteraciones del neurodesarrollo, estimularía un mejor autocuidado. Por último, la interacción entre equipos obstétricos y pediátricos promovería la identificación temprana y oportuna de niños

TABLA 2.– Resumen de las principales recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes para el manejo de la diabetes durante el embarazo

Asesoramiento preconcepcional	
Recomendación	Grado de evidencia
La consejería preconcepcional debe incorporarse al cuidado rutinario de la diabetes desde la pubertad	A
Debe prescribirse y utilizarse anticoncepción efectiva hasta que el régimen de tratamiento de una mujer con diabetes y los niveles de A1C sean óptimos para el embarazo	A
El asesoramiento preconcepcional debe abordar la importancia de lograr niveles de glucosa tan cercanos al normal como sea posible y niveles de A1C de 6.5% (48 mmol/mol), para reducir el riesgo de anomalías congénitas, preeclampsia, macrosomía y otras complicaciones	B
Objetivos glucémicos durante el embarazo	
Recomendación	Grado de evidencia
Objetivo de glucosa plasmática en ayunas 95 mg/dl (5.3 mmol/l)	B
Objetivo de glucosa plasmática 1-h postprandial, 140 mg/dl (7.8 mmol/l)	B
Objetivo de glucosa plasmática 2-h postprandial 120 mg/dl (6.7 mmol/l)	B
Objetivo de A1C en el embarazo 6% (42 mmol/mol) si esto se puede lograr sin hipoglucemia, el objetivo puede llegar a 7% (53 mmol/mol) si es necesario prevenir la hipoglucemia	B
Controles de glucemia durante el embarazo	
Recomendación	Grado de evidencia
Las mujeres con diabetes preexistente deben realizar monitoreos de glucemia plasmática preprandiales y 1 o 2 horas después de las comidas	B
Sumado al automonitoreo glucémico, el monitoreo continuo de glucosa puede ser útil para alcanzar los objetivos glucémicos en esta etapa	B
El monitoreo continuo de glucosa no debe utilizarse como un sustituto del automonitoreo de glucemia plasmática	E
Tratamiento de la diabetes durante el embarazo	
Recomendación	Grado de evidencia
Los cambios en el estilo de vida constituyen un componente esencial del manejo de la diabetes durante la gestación, pudiendo ser suficientes, en muchos casos, para alcanzar objetivos glucémicos	A
La insulina es el medicamento de elección para el tratamiento de la hiperglucemia en diabetes gestacional	A
Metformina y gliburida no deben utilizarse como agentes de primera línea, ya que ambos cruzan la placenta. Otros medicamentos orales e inyectables para reducir la glucosa carecen de datos de seguridad	A
Cuando se utiliza metformina para tratar síndrome de ovario poliquístico e inducir la ovulación, esta debe ser descontinuada al final del primer trimestre	A

expuestos a DE, como grupo de riesgo para alteraciones del neurodesarrollo, organizando un seguimiento adecuado para planear, según corresponda, apoyos generales y específicos orientados a estas dificultades.

Conflicto de intereses: La Dra. Krochik ha pertenecido al *Advisory Board* de Laboratorios Novo Nordisk y Sanofi. Pablo J. Cafiero, ninguno para declarar.

Bibliografía

- Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes, 9° ed, 2019. En: <https://www.diabetesatlas.org/es/>; consultado mayo 2020.
- Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 341-63.
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3: S173-211.
- Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103:176-85.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1: S81-90.
- Ju H, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. Borderline gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2008; 8: 31.
- Castori M. Diabetic embryopathy: a developmental perspective from fertilization to adulthood. *Mol Syndromol* 2013; 4: 74-86.
- Márquez-Valadez B, Valle-Bautista R, García-López G, Díaz N, Molina-Hernández A. Maternal diabetes and fetal programming toward neurological diseases: Beyond neural tube defects. *Front Endocrinol* 2018; 9: 664.
- Halac E, Olmas J, Ottino C, Paisani J. El dilema del hijo de madre diabética. Evolución, pasado, presente y futuro. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 36-9.
- Nold J, Georgieff M. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 619-37.
- Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F94-9.
- Morgan K, Rahman M, Atkinson M, et al. Association of diabetes in pregnancy with child weight at birth, age 12 month and 5 years—a population-based electronic cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e79803.
- Wright CS, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Taveras EM, Gillman WW, Oken E. Intrauterine exposure to gestational diabetes, child adiposity and blood pressure. *Am J Hypertens* 2009; 22: 215-20.
- Fraser A, Lawlor D. Long-term health outcomes in offspring born to women with diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 489.
- Shulte FJ, Michaelis R, Nolte R, et al. Brain and behavioral maturation in newborn infants of diabetic mothers. *Neuropadiatrie* 1969; 1: 24-35.
- Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at age 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 408-13.
- Petersen MB, Pedersen SA, Greisen G, et al. Early growth delay in diabetic pregnancy: Relation to psychomotor development at age 4. *BMJ* 1988; 296: 598-600.
- Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, Knopp RH. Long-term developmental follow-up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994; 125: S9-17.
- Cummins M, Norrish M. Follow-up of children of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1980; 55: 259-64.
- Persson B, Gentz J. Follow-up of children of insulin-dependent and gestational diabetes mothers. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 349-58.
- Rizzo TA, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of off spring. *N Engl J Med* 1991; 325: 911-6.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA (USA), 2013.
- Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Peretz E, Soriano D, Dulitzky M. Neurobehaviour of school age children born to diabetic mothers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F94-F99.
- Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81: F10-4.
- Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14 Suppl 1: 681-9.
- Dahlquist G, Källén B. School marks for Swedish children whose mothers had diabetes during pregnancy: a population-based study. *Diabetologia* 2007; 50:1826-31.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10). Décima Revisión, 1994.
- Nielsen G, Dethlefsen C, Sørensen H, Pedersen J, Molsted-Pedersen L. Cognitive function and army rejection rate in young adult male offspring of women with diabetes: a Danish population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2827-31.
- Fraser A, Nelson S, Macdonald-Wallis C, Lawlor D. Associations of existing diabetes, gestational diabetes, and glycosuria with offspring IQ and educational attainment: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 963735.
- Cai S, Qiu A, Broekman B, Wong E, et al. The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: a prospective study. *PLoS One* 2016; 11: e0162113.
- Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, et al. Long-term cognitive implications of intrauterine hyperglycemia in adolescent offspring of women with type 1 diabetes (the EPICOM study). *Diabetes Care* 2016; 39: 1356-63.
- Adane A, Mishra G, Tooth L. Diabetes in pregnancy and childhood cognitive development: a systematic review. *Pediatrics* 2016; 137: e20154234.
- Yamamoto J, Benham J, Dewey D, et al. Neurocognitive and behavioural outcomes in offspring exposed to maternal pre-existing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019; 62: 1561-74.
- Kong L, Nilsson I, Brismar K, Gissler M, Lavebratt C. Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. *JAMA Network Open* 2020; 3: e1920787.
- Cafiero P, Napoli S, Dartiguelongue JB. Fisiología del Neurodesarrollo. En: Fisiología pediátrica aplicada a la clínica. Buenos Aires, Argentina: Editorial Journal, 2020, Capítulo 1, p 1-39.

36. Sanchez C, Barry C, Sabhlok A, et al. Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: a meta-analysis. *Obes Rev* 2018; 19: 464-84.
37. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012; 166: 337-43.
38. Bytoft B, Knorr S, Vlachova Z, et al. Assessment of attention deficits in adolescent offspring exposed to maternal type 1 diabetes. *PLoS One* 2017; 12: e0169308.
39. Ji J, Chen T, Sundquist J, Sundquist K. Type 1 diabetes in parents and risk of attention deficit hyperactivity disorder in offspring: a population-based study in Sweden. *Diabetes Care* 2018; 4: 770-4.
40. Kong, L, Nordstedt G, Schalling M, Gissler M, Lavebratt C. The risk of offspring psychiatric disorders in the setting of maternal obesity and diabetes. *Pediatrics* 2018; 142: e2018776.
41. Akutagava-Martins GC, Rohde LA, Hutz MH. Genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an update. *Expert Rev Neurother* 2016; 16: 145-56.
42. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Hum Genet* 2009; 126: 51-90.
43. Stergiakouli E, Hamshere M, Holmans P, et al. Investigating the contribution of common genetic variants to the risk and pathogenesis of ADHD. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 186-94.
44. Williams NM, Franke B, Mick E, et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 195-204.
45. Peterson BS, Rauh VA, Bansal R, et al. Effects of prenatal exposure to air pollutants (polycyclic aromatic hydrocarbons) on the development of brain white matter, cognition, and behavior in later childhood. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 531-40.
46. Klein B, Damiani-Taraba G, Koster A, Campbell J, Scholz C. Diagnosing attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children involved with child protection services: Are current diagnostic guidelines acceptable for vulnerable populations? *Child Care Health Dev* 2015; 4: 178-85.
47. Krakowiak P, Walker C, Bremer A, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics* 2012; 29: e1121-8.
48. Xu G, Jing J, Bowers K, Liu B, Bao W. Maternal diabetes and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 766-75.
49. Xiang A, Wang X, Martinez M, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA* 2015; 313: 1425-34.
50. Jo H, Eckel S, Chen J, et al. Gestational diabetes mellitus, prenatal air pollution exposure, and autism spectrum disorder. *Environ Int* 2019; 133: 105110.
51. Li M, Fallin D, Riley A, et al. The association of maternal obesity and diabetes with autism and other developmental disabilities. *Pediatrics* 2016; 137: e20152206.
52. Connolly N, Anixt J, Manning P, Lin D, Marsolo K, Bowers K. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder-analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Res* 2016; 9: 829-37
53. Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 380.e1-7.
54. Gialloreti LE, Mazzone L, Benvenuto A, et al. Risk and protective environmental factors associated with autism spectrum disorder: evidence-based principles and recommendations. *J Clin Med* 2019; 8: 217.
55. Hopkins Tanne J. Maternal obesity and diabetes are linked to children's autism and similar disorders. *BMJ* 2012; 344: e2768.
56. Horváth S, Mirnics K. Immune system disturbances in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 316-23.
57. Burstyn I, Wang X, Yasui Y, Sithole F, Zwaigenbaum L. Autism spectrum disorders and fetal hypoxia in a population-based cohort: Accounting for missing exposures via Estimation-Maximization algorithm. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11: 2.
58. Piven J, Arndt S, Bailey Jhavercamp S, Andreasen NC, Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1145-9.
59. Kemper TL, Bauman ML. Neuropathology of infant autism. In: Naruse H Onitz EM (eds). *Neurobiology of Infant Autism*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publisher 1992; p 43-57.
60. Wiswell TE, Cornish JD, Northam RS. Neonatal polycythemia frequency of clinical manifestations and other associated findings. *Pediatrics* 1986; 78: 26-30.
61. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol* 2002; 26: 232-6.
62. Yao Y, Walsh WJ, McGinnis WR, Praticò D. Altered vascular phenotype in autism: correlation with oxidative stress. *Arch Neurol* 2006; 63: 1161-4.
63. Chauhan A, Chauhan V, Brown WT, Cohen I. Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. *Life Sciences* 2004; 75: 2539-49.
64. Chen X, Scholl TO. Oxidative stress: changes in pregnancy and with gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 282-8.
65. Biri A, Onan A, Devrim E, Babacan F, Kavutcu M, Durak I. Oxidant status in maternal and cord plasma and placental tissue in gestational diabetes. *Placenta* 2006; 27: 327-32.
66. Wang X, Lu J, Xie W, et al. Maternal diabetes induces autism-like behavior by hyperglycemia-mediated persistent oxidative stress and suppression of superoxide dismutase 2. *Procl Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 23743-52.
67. Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. Gestational diabetes induces placental genes for chronic stress and inflammatory pathways. *Diabetes* 2003; 52: 2951-8.
68. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Meitzner K, et al. Gestational diabetes mellitus causes changes in the concentrations of adipocyte fatty acid-binding protein and other adipocytokines in cord blood. *Diabetes Care* 2011; 34: 2061-6
69. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992; 41: 1651-9.
70. Zaretsky MV, Alexander JM, Byrd W, Bawdon RE: Transfer of inflammatory cytokines across the placenta. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 546-50.
71. Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 2007; 30 Suppl 2: S120-26.
72. Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, et al. Synaptic pruning by macroglia is necessary for normal brain development. *Science*. 2011; 333: 1456-8.
73. Carpita B, Muti D, Dell'Osso L. Oxidative stress, maternal diabetes, and autism spectrum disorders. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 717215.
74. Vuong B, Odero G, Rozbacher S, et al. Exposure to ges-

- tational diabetes mellitus induces neuroinflammation, derangement of hippocampal neurons and cognitive changes in rat offspring. *J Neuroinflammation*. 2017; 14: 80.
75. Hou L, Klann E. Activation of the phosphoinositide 3-kinase-Akt-mammalian target of rapamycin signaling pathway is required for metabotropic glutamate receptor-dependent long-term depression. *J. Neurosci* 2004; 24: 6352-61.
 76. Dou JT, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao WQ. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learn Mem* 2005; 12: 646-55.
 77. Stern M. Insulin signaling and autism. *Front Endocrin (Lausanne)* 2011; 2: 54.
 78. Schanen NC. Epigenetics of autism spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2006; 15: R138-50.
 79. Keil A, Daniels JL, Forssen U, et al. Parental autoimmune diseases associated with autism spectrum disorders in offspring. *Epidemiology* 2010; 21: 805-8.
 80. Onore C, Careaga M, Ashwood P. The role of immune dysfunction in the pathophysiology of autism. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 383-92.
 81. Money KM, Barke TL, Serezani A, et al. Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1920-8.
 82. International Diabetes Federation. Global Guideline. Pregnancy and Diabetes. 2017.
 83. American Diabetes Association. Management of Diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2020; 43 Suppl 1: S183-92.
 84. National Institute for Health and Care Excellence. UK. Diabetes in pregnancy: Management from preconception to the postnatal period. En: www.nice.org.uk/guidance/ng3; 2015.
 85. Mitanchez D, Yzydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother-short-and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 256-69.
 86. Kafouri S, Kramer M, Leonard G, et al. Breastfeeding and brain structure in adolescence. *Int J Epidemiol* 2013; 42: 150-9.
 87. Herba C, Roza S, Govaert P, et al. Breastfeeding and early brain development: The Generation R study. *Matern Child Nutr* 2013; 9: 332-49.
 88. WHO, UNICEF, World Bank Group. Advancing Early Childhood Development: from Science to Scale. *The Lancet* 2016; 389: 10064.
 89. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-8.

Because we are so verbotoxic, the word is mightier than the thought, and the pen mightier than the mind. Look not only at poetry but at any proposition written down. While thinking it over, it seemed doubtful and subject to reserves, attenuations, modifications. Once in black and white it becomes both adequate and convincing. If you read the same over after years, having meanwhile forgotten how precarious was the idea at the time, you may even wonder at the maturity and clarity of your thought so long ago.

Porque somos verbotóxicos, las palabras son más poderosas que el pensamiento, y la pluma más poderosa que la mente. Véalo no solo en la poesía sino en cualquier proposición escrita. Cuando se la piensa es dudosa, sujeta a reservas, atenuaciones, modificaciones. Una vez que está en blanco y negro se vuelve adecuada y convincente. Si usted la lee años después, habiendo mientras tanto olvidado cuan precaria fue la idea en su tiempo, incluso se sorprenderá de la madurez y claridad de su pensamiento hace tanto tiempo.

Bernard Berenson (1865-1959)

Sketch for a portrait. New York: Pantheon, 1949; Part II, 3, p 110