

# La diabetes durante el embarazo puede afectar a la maduración de los ritmos circadianos de sus hijos

Matilde Zornoza-Moreno<sup>1</sup>, Silvia Fuentes<sup>1</sup>, Concepción Soler<sup>2</sup>, Manuel Sánchez-Solís de Querol<sup>1</sup>, Juan Antonio Madrid<sup>3</sup>, Elvira Larqué<sup>3</sup>

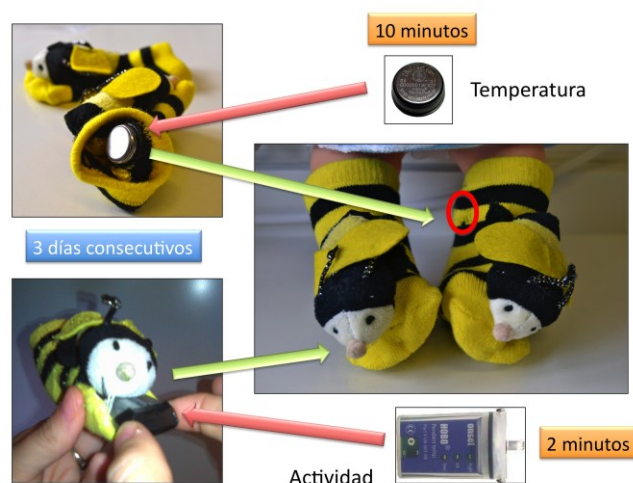
<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, <sup>2</sup>Servicio de Psicología Clínica, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia;

<sup>3</sup>Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia.

El desarrollo de los ritmos circadianos, como el de temperatura, sueño/vigilia o secreción hormonal, es uno de los principales cambios fisiológicos que ocurren, de manera gradual, durante el primer año de vida. Esta evolución de los ritmos circadianos coincide con la maduración del sistema nervioso central, por lo que se postula que el sueño y el resto de ritmos circadianos de los niños podrían ser considerados como una ventana al desarrollo neurológico. Al nacimiento un niño duerme en cortos períodos de tiempo, acorde a un ritmo ultradiano menor de 24 horas, pero, sin embargo, alrededor del 3º mes de vida su ritmo de sueño debe evolucionar hacia un ritmo circadiano de 24 horas como el de un adulto. La mayoría de los ritmos circadianos en mamíferos están bajo control de un marcapasos principal, localizado en el núcleo supraquiasmático en el hipotálamo anterior. La información ambiental, principalmente el ciclo luz/oscuridad, actúa como sincronizador, ajustando el ritmo a 24 horas. Estos osciladores también son modificables por los ritmos de alimentación, temperatura corporal, sueño y actividad física.

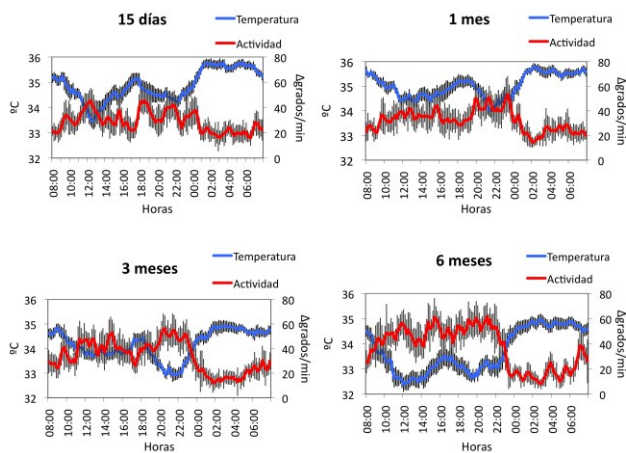
Recientemente, la medición de temperatura cutánea periférica o de actividad a lo largo del día, mediante el uso de sensores específicos comienza a ser de gran interés, ya que permiten estudiar los ritmos de temperatura cutánea periférica y actividad/sueño en sujetos de manera domiciliaria. Realizamos un estudio de cuantificación de la temperatura cutánea y el registro de actividad motoras en niños durante los primeros 6 meses de vida utilizando sensores de temperatura iButton y actímetros Hobo, acoplados a unos calcetines de bebé (figura 1). En las gráficas se puede ver la diferencia entre un ritmo ultradiano (sin diferencias significativas entre el día y la noche), como el que predomina a los 15 días y al mes, con respecto a un ritmo circadiano maduro, como el que aparece a los 3 y 6 meses (figura 2). La temperatura periférica sigue un patrón inverso al de actividad y, a estas edades, muestra valores más elevados durante la noche, con un pico secundario en la tarde, correspondiente a la siesta, al igual que se ha descrito para adultos. La temperatura periférica sube durante las

horas de sueño ya que la regulación de la temperatura central se produce por la pérdida de calor a través de las anastomosis arterio-venosas localizadas en las regiones cutáneas distales.<sup>1</sup> Así pues, los sensores utilizados para el registro de la temperatura y actividad son útiles para la medición de los ritmos circadianos de temperatura periférica y actividad motora en niños menores de un año de manera domiciliaria. Los tests más adecuados para evaluar la maduración de los ritmos circadianos en niños fueron los test no paramétricos.<sup>1</sup>

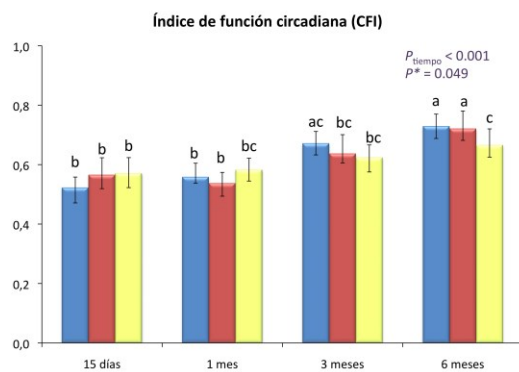


**Figura 1.** Colocación de los sensores de temperatura y actividad en los calcetines infantiles. El sensor de temperatura se situó con un anillo sujeto a los calcetines, habitualmente en la región interna del tobillo izquierdo, mientras que el sensor de actividad se situó dentro del muñeco del dorso del pie derecho.

Ya que la maduración del ritmo circadiano depende del sistema nervioso central, sería interesante comprobar si la maduración del ritmo de temperatura y sueño en niños está afectado cuando existen patologías de alteraciones del neurodesarrollo en los mismos. Ello permitiría además su utilización como un factor predictor precoz de dichas alteraciones durante el primer año de vida, cuando la realización de los test psicológicos en los niños no son estables y tienen una fiabilidad cuestionada.



**Figura 2.** Evolución temporal de la media de temperatura y actividad para 24 horas, medidas durante 3 días consecutivos de registro a los 15 días (A), 1 mes (B), 3 (C) y 6 (D) meses de edad.



**Figura 3.** Evolución durante los primeros 6 meses del índice de función circadiana (CFI, calculado a partir de la amplitud, regularidad y fragmentación del ritmo) (95% IC). Distintas letras indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). Existe interacción significativa en tiempo\*grupos de GDM (Madres control=azul; Madres GDM controladas con dieta; Madres GDM controladas con insulina ( $p = 0.04$ )).

Distintos trabajos en los últimos años describen una posible afectación de distintas áreas del desarrollo psicomotor en hijos de madre con diabetes gestacional (GDM).<sup>2,3</sup> Así pues realizamos un estudio de los ritmos circadianos de temperatura y sueño en hijos de madres con GDM en el Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia. Para ello reclutamos a los hijos de 23 embarazadas controles sanas, 21 hijos de madres con GDM controladas con dieta y 19 hijos de madres con GDM que precisaron insulina. Los valores medios de los ritmos circadianos en los niños no se afectaron por la presencia de GDM en sus madres. Sin embargo, la fragmentación del ritmo de temperatura y sueño, así como el

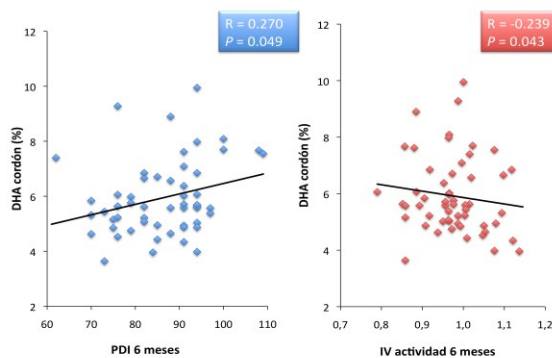
índice de función circadiana (CFI) fueron significativamente menores a los 6 meses en hijos de madre con GDM con insulina (figura 3).<sup>4</sup>

La evaluación del desarrollo psicomotor durante el primer año de vida es complicada, ya que, tanto la 2ª edición de la Escala de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID II) como otras escalas de neurodesarrollo, fueron diseñados para identificar niños con un desarrollo psicomotor por debajo de la normalidad, demostrando mayores dificultades a la hora de valorar niños normales. Además, la interacción de niños tan pequeños con desconocidos y el estado de somnolencia de los mismos (muchos de ellos se duermen en el traslado en coche desde casa al hospital) afectan al desarrollo de las pruebas/juegos con los psicólogos. En nuestro estudio, aún con estas limitaciones, los hijos de madre con GDM presentaban a los 6 meses menores puntuaciones, tanto en la escala psicomotora (PDI) como en la escala mental (MDI) del BSID II, pero estas diferencias no se mantuvieron a los 12 meses, probablemente por el reducido número de sujetos de esta muestra.<sup>5</sup>

Dado que los ritmos circadianos se controlan a través de estructuras del sistema nervioso y su regulación ocurre durante los primeros meses de vida, la maduración del sistema circadiano podría constituir un parámetro útil para la valoración del desarrollo neurológico en niños durante el primer año de vida. Detectamos una correlación positiva entre el desarrollo psicomotor PDI de los niños a los 6 y 12 meses y la media de actividad registrada mediante los sensores de actividad. Por lo tanto, niños con mejores puntuaciones motoras en el BSID II son niños con un mejor ritmo de actividad motora, lo cual sería lógico de pensar, ya que ambas son mediciones de la actividad motora del niño. La conclusión que podemos extraer de todo esto es que aquellos niños con mejores puntuaciones motoras son niños que también presentan una mejor función circadiana. La puntuación del MDI, tanto a los 6 como a los 12 meses, tuvo correlaciones débiles con la media de sueño y actividad durante el primer mes de vida, pero que no se mantienen en mediciones posteriores. Esto se podría explicar por la dificultad en la evaluación de la esfera cognitiva en niños de tan corta edad. No existen estudios previos que correlacionen la maduración de ritmos circadianos con escalas clásicas de neurodesarrollo.<sup>5</sup>

El mecanismo último que ocasiona una afectación del desarrollo psicomotor en hijos de madre con diabetes gestacional no está claro, aunque entre los mecanismos implicados podría encontrarse una inadecuada transferencia placentaria de ácidos grasos de cadena larga omega-3, como el ácido docosahexaenoico (DHA). El cerebro humano es un tejido compuesto principalmente por lípidos, de los cuales la cantidad de DHA aumenta de manera drástica desde el tercer

trimestre de gestación hasta los 2 años de edad, siendo fundamental el depósito durante el embarazo. Numerosos estudios, aunque no todos, muestran cierta asociación entre la suplementación de DHA en el embarazo y las funciones cognitivas en la primera infancia.<sup>6</sup> El grupo de niños de madres con GDM tenía concentraciones de DHA en sangre de cordón significativamente más bajas que el grupo control, a pesar de que las madres con GDM tratadas con dieta tenían niveles de DHA en el suero materno significativamente mayores en el tercer trimestre y el parto que los controles.<sup>5</sup> La ingesta de pescado, tanto de manera global como de pescado azul, fue similar entre los tres grupos, por lo que no explicaría los bajos niveles de DHA en hijos de madre con GDM. Los niños que se encontraban en el cuartil inferior de DHA en sangre de cordón presentaron un resultado en el test psicomotor del test de Bayley significativamente menor a los 6 meses que aquellos que se encontraban en el cuartil superior.



**Figura 4.** Evolución durante los primeros 6 meses del índice de función circadiana (CFI, calculado a partir de la amplitud, regularidad y fragmentación del ritmo) (95% IC). Distintas letras indican diferencias significativas ( $p < 0.05$ ). Existe interacción significativa en tiempo\*grupos de GDM (Madres control=azul; Madres GDM controladas con dieta; Madres GDM controladas con insulina ( $p = 0.04$ )).

Finalmente correlacionamos el DHA en sangre de cordón con el neurodesarrollo. El DHA en sangre de cordón tuvo una ligera correlación positiva con la escala de desarrollo psicomotor de Bayley y una asociación negativa con la fragmentación del ritmo de actividad o IV medido por actimetría a los 6 meses, lo que indica una relación del DHA de cordón y un ritmo más maduro de actividad (figura 4).<sup>5</sup> Todo esto apoya la posibilidad de que menores niveles de DHA en sangre de cordón en hijos de madre con GDM puede afectar al neurodesarrollo de sus hijos, por lo que sería interesante mejorar los niveles de DHA en estos niños.

**CONCLUSIONES:**

Los sensores de temperatura y las técnicas de actimetría para la medición inalámbrica de ritmos circadianos son una herramienta de gran utilidad para la evaluación precoz de neurodesarrollo en niños. Sería interesante realizar más estudios para comprobar su utilidad en la detección precoz de alteraciones neurológicas en población infantil.

La relación entre los bajos niveles de DHA en hijos de madre con diabetes gestacional y el neurodesarrollo, medido a través de escalas clásicas o de ritmos circadianos, son hallazgos interesantes para continuar investigando sobre la posible implicación de la nutrición materna durante el embarazo en la programación del desarrollo neurológico de sus hijos. La alimentación del niño durante el primer año de vida también podría contribuir a la mejora de la función neurológica de los niños por lo que se necesitarían nuevos estudios para valorar posibles estrategias nutricionales a seguir en hijos de madres con diabetes gestacional.

**REFERENCIAS:**

Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Sánchez-Solís M, Rol MA, Larqué E, Madrid JA. Assessment of circadian rhythms of both skin temperature and motor activity in infants during the first 6 months of life. *Chronobiol Int* 2011; 28: 330-337.

Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and child intelligence. *N Eng J Med* 1991; 325: 911-916.

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: 681-689.

Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Prieto-Sánchez MT, Blanco JE, Pagán A, Rol MÁ, Parrilla JJ, Madrid JA, Sánchez-Solis M, Larqué E. Influence of gestational diabetes on circadian rhythms of children and their association with fetal adiposity. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013 Sep; 29 (6): 483-91.

Zornoza-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Carrión V, Alcántara-López MV, Madrid JA, López-Soler C, Sánchez-Solís M, Larqué E. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offsprings of diabetic mothers? *Eur J Clin Nutr.* 2014 Aug; 68 (8): 931-7.

Larqué E, Gil-Sánchez A, Prieto-Sánchez MT, Koletzko B. Omega 3 fatty acids, gestation and pregnancy outcomes. *Br J Nutr.* 2012 Jun; 107 Suppl 2: S77-84.