

EL CONTROL METABOLICO HORMONAL DE LA GLICEMIA DURANTE LA GESTACION

Dr. Andrés Calle M, (1,2)
Dr. Rafael Campanella, (1)
Dr. Armando Larrea, (1)
Dr. Celso Rosero (1)

RESUMEN:

La alteración del metabolismo de los hidratos de carbono durante el embarazo es una entidad clásicamente conocida, en especial los casos en los cuales se desarrolla diabetes gestacional. Sin embargo, el control hormonal de su metabolismo es fundamental durante la gestación, aún más conociendo los importantes cambios hormonales que se presentan en el embarazo y que muchas veces resultan en un estado de probable descontrol en su glicemia, situación que puede devenir en un peso al nacimiento no adecuado para la edad gestacional (aumentos anormales). En este objetivo, revisamos los mecanismo hormonales involucrados en estos cambios metabólicos presentes en la gestación.

SUMMARY:

The alteration of the metabolism of the hydrates of carbon during the pregnancy is a classically well-known entity, especially the cases in those which diabetes gestacional it is developed. However, the hormonal control of its metabolism is fundamental during the gestation, even more knowing the important hormonal changes that are presented in the pregnancy, and that many times are in a state of probable descontrol in its glicemia, situation that can become in a weight to the non appropriate birth for the age gestacional (abnormal increases). In this objective, we revise the hormonal mechanism involved in these changes metabolic present in the gestation.

INTRODUCCION

El conocimiento de la fisiopatología del metabolismo de los hidratos de carbono durante el embarazo, unido a una mejor atención obstétrica y neonatal han permitido una disminución de las cifras de morbi-mortalidad perinatal, mejorando el pronóstico materno y del recién nacido.

Se han descrito varios trastornos en el neonato asociados con intolerancia a los carbohidratos, obesidad y diabetes gestacional de la madre: macrosomía, hipoglicemia, hipocalcemia, síndrome de dificultad respiratoria, policitemia, hiperbilirrubinemia, trombosis de vena renal, persistencia de la circulación fetal, miocardiopatía, cardiopatía congénita, síndrome de regresión caudal y malformaciones congénitas varias. Dentro de este grupo de complicaciones, es de nuestro interés del peso elevado al nacimiento y la macrosomía fetal, cuyo mecanismo fisiopatológico se ha explicado por la hipótesis de Pedersen, la cual sustenta que la hiperglicemia materna conduce a una hiperglicemia fetal que provoca una hiperinsulinemia fetal y por consiguiente, una macrosomía, la misma que conlleva a un mayor riesgo de presentar evolución perinatal adversa, que incluye: trauma obstétrico, asfixia perinatal, policitemia, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia y síndrome de distrés respiratorio.

Metabolismo de la Glucosa

La glucosa captada por las células experimenta transformación metabólica inmediata siendo su destino principal:

- almacenamiento como glucógeno;
- oxidación por la vía glucolítica (anaerobia) a piruvato y lactato;

- oxidación por medio del ciclo de los ácidos tricarbónicos (de Krebs) a CO₂;
- conversión a ácidos grasos y almacenamiento como triglicéridos (lipogénesis); y
- liberación de la célula como glucosa libre.

Los principales tejidos en los cuales se metaboliza la glucosa son el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el cerebro. En general, el cerebro es el sitio de oxidación aerobia a CO₂ y el tejido adiposo es el sitio de conversión de glucosa en glicerol y de la síntesis de ácidos grasos. En el músculo también se sintetiza glucógeno durante el reposo, después de las comidas y entre ellas. El ejercicio estimula la oxidación aerobia y anaerobia. En el hígado cada uno de los posibles destinos finales de la glucosa está representado por una vía metabólica activa.(1-3)

Las hormonas principales involucradas en el metabolismo de la glicemia son la insulina y el glucagón. Revisemos algunas características fundamentales:

Insulina

La insulina tiene dos cadenas polipeptídicas, α y β , unidas por dos puentes disulfuro. La unidad completa contiene 51 aminoácidos y tiene un peso molecular de 5800 daltons. La insulina se sintetiza en las células β de los islotes de Langerhans en la forma de un precursor de cadena única, la proinsulina, con peso molecular de aproximadamente 9000. El producto de traducción inmediato del RNAm de la proinsulina es un péptido de mayor tamaño, que contiene otros 23 residuos de aminoácidos en el NH₂ terminal que se denomina preproinsulina. La proinsulina esta compuesta por una molécula espiral con sus cadenas α y β unidas por un péptido de conexión (péptido C). La proinsulina posee un 3 a 5% de la efectividad biológica de la insuli-

1. Médico Ginecólogo - Obstetra. Unidad de Salud Reproductiva - Centro de Biomedicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador
2. MSc. en Alto Riesgo Obstétrico y Nutrición Materna. MSc. en Bioestadística e Investigación Médica.

Correspondencia: Dr. Andrés Calle M. e-mail: acalle@pi.pro.ec

na y su actividad biológica es más pronunciada sobre el hígado que sobre los tejidos periféricos.(2)

El efecto más llamativo de la insulina es su propiedad de reducir la concentración de glucosa en el plasma. Pero, además de sus efectos sobre los hidratos de carbono, influye también en el metabolismo de las grasas y de las proteínas. Además de producir un descenso de la glicemia, favorece la síntesis de glucógeno en el hígado y el músculo y de la grasa en el hígado y el tejido adiposo. También estimula la síntesis de RNA, DNA y proteínas y es esencial para el crecimiento y la maduración. De tal manera la insulina actúa como hormona de acumulación primaria y sirve como la señal del organismo al estado de ayuno o no, según que la concentración de hormona esté reducida o aumentada. Estos efectos están dirigidos a tres tejidos: hepático, adiposo y muscular.(1)

La acción directa de la insulina sobre el hígado ocupa un papel central sobre la homeostasis de los hidratos de carbono. En el hígado se derivan cuatro propiedades:

- En estado basal, la glucosa es continuamente liberada a una velocidad de 2-3 mg/kg de peso corporal/min;
- la membrana del hepatocito es libremente permeable a la glucosa;
- el nivel de insulina en sangre de la vena porta es 3 a 10 veces mayor que en sangre periférica, y
- las hexosas absorbidas llegan al hígado a través de la vena porta antes que a los tejidos periféricos.

Como consecuencia de lo anterior, la acción de la insulina sobre el hígado se diferencia de los efectos sobre otros tejidos blanco en:

- a. la insulina actúa sobre el hígado no solo favoreciendo la captación de glucosa, sino también suprimiendo los procesos intracelulares relacionados con la producción y liberación de glucosa.
- b. esta acción es mediada por la actividad enzimática y no sobre los procesos de transporte,
- c. pequeñas concentraciones de glucosa y la secreción de insulina provocan sobre el hígado estimulación de la utilización de glucosa periférica. (1-3)

En el tejido adiposo la insulina actúa aumentando la acumulación de triglicéridos, por cuatro mecanismos:

- la captación de ácidos grasos de las lipoproteínas circulantes está aumentado por estímulo de la enzima lipoproteínlipasa,
- la actividad de una lipasa hormonosensible que cataliza la hidrólisis de triglicéridos en la célula adiposa está notablemente inhibida por la insulina,
- la glucólisis aumentada incrementa la disponibilidad de glicerol-3-fosfato que es necesario para la esterificación de los ácidos grasos,
- la insulina estimula la síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa de manera análoga a la que tiene lugar en el hígado.

La insulina aumenta la captación neta de la mayoría de aminoácidos en el músculo por acciones combinadas en el estímulo del transporte hacia el músculo y la síntesis proteica, en tanto que es inhibido el catabolismo de las proteínas. En ausencia de insulina en cantidades adecuadas (ej: cetoacidosis diabética) se observa una elevación de los niveles plasmáticos de valina, leucina e isoleucina. Además está reducida la captación de dichos aminoácidos por el tejido muscular en ausencia de cantidades adecuadas de insulina.

Además de su acción sobre la síntesis proteica, la acción anabólica general de la insulina deriva de su capacidad de inhibir el metabolismo de las proteínas. También es inhibida por la insulina la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada por el tejido muscular y es acelerada en el estado diabético. La insulina aumenta la reserva proteica del organismo por cuatro mecanismos:

1. aumento de la captación de aminoácidos por los tejidos,
2. aumento de la síntesis proteica,
3. disminución del catabolismo proteico, y
4. reducción de la oxidación de ácidos grasos. (2-4)

Receptores y mecanismo de acción de la Insulina

Se han identificado receptores para la insulina no sólo en las células blanco clásicas (hepatocito, músculo, adipocito) sino también en otros tipos celulares como los monocitos circulantes, la placenta, los fibroblastos y los linfocitos tímicos. Están formados por dos subunidades alfa y beta, de 135.000 y 95.000 daltons, respectivamente.

Las propiedades de los receptores de insulina son:

1. la unión de la hormona es rápida y reversible
2. la unión de la hormona es específica (no fijan el glucagón)
3. se produce la acción biológica máxima cuando está ocupada una pequeña fracción de los receptores para la insulina (10% o menos)
4. el número de receptores está regulado por la concentración de insulina ambiente, de manera que los estados de hiperinsulinemia conllevan la reducción del número de receptores para la fijación de la insulina.

Una característica de la acción hormonal es la interacción inicial con los receptores, proteínas especializadas que fijan la hormona con gran especificidad y afinidad. En el caso de hormonas polipeptídicas como la insulina, estos receptores están localizados en la superficie celular, luego de la interacción de la hormona con el receptor, los cambios del metabolismo intracelular están mediados por un segundo mensajero que se encuentran dentro de la célula, el cual no ha sido identificado para la insulina, aún cuando se han propuesto diversas teorías relacionadas con cambios en los nucleótidos cíclicos, flujo celular de calcio y actividad de la tirosinocinasa. Recientemente se ha aislado un mediador del músculo que es generado por la insulina y ejerce efectos de tipo insulínico sobre la glucógeno-sintetasa y sobre la piruvato deshidrogenasa.(1)

Glucagón

El glucagón es un polipéptido formado por 28 residuos, con un peso molecular de 3485 daltons. El grupo histidina terminal en el extremo amino es necesario para la actividad biológica y el extremo carboxilo es el principal sitio de unión con la membrana del hepatocito. La biosíntesis se realiza en las células *alfa* de los islotes de *Langerhans*. La síntesis de glucagón comprende un precursor de mayor tamaño (proglucagón) con un peso molecular de 9.000 daltons y no tiene comportamiento glucogenolítico. Los gránulos de secreción son descargados por el proceso de exocitosis. La concentración de glucagón en el estado posabsortivo basal se encuentra dentro de los límites de 75 a 150 pg/ml.(2,3)

El índice de secreción de glucagón en el hombre es pequeño, los índices basales de secreción de glucagón en el ser humano nor-

mal no son superiores de 100 a 150 ug/día. La secreción del glucagón muestra pocas fluctuaciones en sujetos que reciben comidas mixtas, cuyo nivel plasmático es constante durante el día, en comparación con la secreción de insulina que muestra un incremento después de la ingestión de comidas mixtas. El estímulo de secreción de glucagón constituye las comidas ricas en proteínas y a través de la infusión de aminoácidos y se reduce con ingesta de hidratos de carbono.

Los estudios en los que se utilizaron dosis fisiológicas de glucagón (3 ng/kg/min) a voluntarios humanos demostraron un aumento del 50-100% en la excreción de glucosa hepática. Además de su acción sobre la glucogenólisis, se ha comprobado un efecto gluconeogénico del glucagón con el hígado perfundido. Se cree que el glucagón aumenta la glucogenólisis interactuando con una adenilciclase hormonosensible que se encuentra en la membrana plasmática de los hepatocitos. El incremento del AMP intracelular producido de esta manera tiene como resultado final la elevación de la actividad de la fosforilasa y la conversión más rápida de piruvato a glucosa.(2,3)

METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL EMBARAZO

El embarazo exige modificaciones de las respuestas metabólicas normales a la alimentación y al ayuno. Las demandas siempre crecientes de nutrientes del feto drenan sustratos energéticos de la madre en forma progresiva a lo largo de la gestación. Este drenaje progresivo requiere mayor almacenamiento materno de nutrientes durante la alimentación, para poder satisfacer los requerimientos energéticos del feto durante el ayuno. Así, es posible esperar una acentuación del anabolismo y catabolismo durante el embarazo.

En la diabetes gestacional el desarrollo de hiperglicemia y la utilización retardada de glucosa se asocian con un aumento significativo de *pool* de glucosa circulante. Este suceso relaciona con la incapacidad de liberar insulina en forma aguda durante la fase inicial de la estimulación con glucosa, seguida por la secreción retardada, pero sostenida de insulina.(5,6) Después del parto la rápida reversión de la intolerancia a la glucosa en la diabetes gestacional ha sido considerada una evidencia clínica crítica que indica que los factores fetoplacentarios son diabetogénicos y responsable de la diabetes gestacional.

Anabolismo en estado postprandial

El estado postprandial, definido como las primeras 5 a 6 horas después de la ingesta, cuya modificación más llamativa durante el embarazo es la resistencia a los efectos hipoglicémicos de la insulina. La resistencia ha sido medida en condiciones experimentales como reducción de los requerimientos de glucosa durante infusiones de insulina euglicémicas (7,8) y por modelo por computadora de los resultados de la prueba de tolerancia intravenosa a la glucosa. (5,9) Los dos métodos revelan que la capacidad de la insulina para estimular utilización de la glucosa por tejidos como el músculo y el tejido adiposo es del 50% al 70% menor en las embarazadas durante el tercer trimestre que en las no embarazadas. Los mecanismos bioquímicos en los que se basa la resistencia a la insulina en el embarazo no está bien definido. En las gestantes, la insulina parece unirse normalmente a las células blanco,(10) de modo que la resistencia a la insulina inducida por el embarazo debe tener lugar fundamentalmente en los pasos de acción de la insulina distal a los pasos de acción del receptor.

De hecho, los estudios *in vitro* indican que el lactógeno placentario humano (hPL), la progesterona, el cortisol, y la prolacti-

na pueden alterar la captación de glucosa por las células blanco de la insulina.(11) La mayor ingesta alimentaria de carbohidratos, la adiposidad y la inactividad materna también pueden contribuir a la resistencia a la insulina en el embarazo.

En circunstancias normales, las células β del páncreas responden a la resistencia a la insulina aumentando la cantidad de insulina liberada durante una estimulación con nutrientes. Igualmente, las hormonas placentarias como la progesterona pueden ejercer un pequeño efecto directo para aumentar la secreción de insulina.(12) Como consecuencia de la compensación de las células β pancreáticas, la tolerancia a la glucosa suele deteriorarse solo en forma ligera hacia las últimas etapas del embarazo,(13) pese a la notoria alteración de la acción de la insulina que tiene lugar hacia el tercer trimestre. La ventaja adaptativa de esta combinación de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y aumento de los niveles postprandiales de glucosa durante el embarazo puede ser doble:

- Primero, como sugirieron Freinkel y col.(14) una ligera elevación de los niveles de glucosa de la madre después de la alimentación puede aumentar el flujo de glucosa hacia el feto, incrementando así el anabolismo fetal.
- Segundo, la mayor resistencia a la insulina del músculo esquelético respecto al tejido adiposo(15) puede servir para alejar los carbohidratos ingeridos del músculo esquelético y dirigirlos hacia el tejido adiposo, lo que también aumenta el anabolismo materno.

Catabolismo en estado de ayuno

El estado de ayuno (mayor de 12 horas después de la ingesta) se caracteriza por dos cambios metabólicos importantes durante el embarazo, el primero de los cuales es un descenso de la concentración de glucosa circulante. Felig y Lynch(16) demostraron que el ayuno prolongado (es decir, por 84 horas) entre las 16 y las 20 semanas de gestación provocaba concentraciones de glucosa más bajas que las observadas en mujeres no embarazadas que ayunaban durante el mismo período. Como la masa del feto es relativamente pequeña respecto a la masa de la madre en la mitad de la gestación, es improbable que los niveles de glucosa más bajos hayan obedecido solo a la utilización fetal de glucosa.

La reducción de la producción de glucosa, secundaria a la menor disponibilidad de sustrato de glucosa, como la alanina, parece contribuir a la hipoglicemia durante el ayuno prolongado en la mitad del embarazo. No se conocen por completo los mecanismos de base de la deficiencia de sustratos, pero pueden involucrar a hormonas placentarias y sus efectos, así como la liberación de aminoácidos del músculo esquelético,(17,18) y sobre la cetogénesis.

A medida que el embarazo progresa y aumenta la masa fetal, la utilización de glucosa del feto puede repercutir directamente sobre la homeostasis de la glucosa materna. Incluso en el embarazo humano, el recambio de la glucosa basal durante el tercer trimestre está aumentado respecto del de las mujeres no gestantes(19) lo que presumiblemente refleja una contribución significativa del uso fetal de la glucosa.

En este período, los niveles de glucosa después del ayuno nocturno son de alrededor de 10 mg/dl más bajos que los niveles no gestacionales, y la prolongación del ayuno por más de 6-8 determina un descenso de la glucosa en las embarazadas, pero no en las mujeres no gestantes.(20)

Kalhan y col.(21) comunicaron que la menor glicemia después del ayuno nocturno en las últimas etapas del embarazo se caracteriza por la alteración de la incorporación de alanina a la glucosa, lo que sugiere que la alteración de la utilización de los substratos gluconeogénicos, puede complicar algunos substratos en edad avanzada de la gestación.

El hecho de que los niveles de glucosa después del ayuno nocturno sean bajos en el embarazo avanzado, mientras que los niveles de insulina son similares a los de la mujer no gestante, sugiere que el umbral glicémico para la liberación de insulina está reducida en las etapas tardías del embarazo. El menor umbral para la liberación de insulina puede contribuir a la glicemia más baja después del ayuno nocturno.

Una adaptación importante al ayuno durante el embarazo es un rápido cambio del catabolismo de carbohidratos al catabolismo de lípidos. Estudios in vitro sugieren que hormonas placentarias como la hPL favorecen este cambio catabólico estimulando la lipólisis en el tejido adiposo.(22) Es posible esperar que este efecto lipolítico aumente durante toda la gestación en paralelo con los crecientes niveles de hPL y hormonas catabólicas relacionadas. Los efectos catabólicos son contrarrestados durante la alimentación por las exageradas respuestas de insulina, de modo que se produce un almacenamiento de grasa durante la ingesta. Sin embargo a medida que disminuyen los niveles de insulina después de la alimentación, aparece lipólisis a un ritmo acelerado, que permite a la madre obtener lípidos, (cetonas), una proporción significativa de los requerimientos energéticos para su sistema nervioso central. Como resultado de este catabolismo acelerado de la grasa, se reduce la degradación de proteínas para gluconeogénesis y se mantiene al mismo tiempo la función cerebral.

La resistencia progresiva a la insulina durante el embarazo provoca respuestas de insulina exagerada a los nutrientes y un ligero deterioro a la tolerancia a la glucosa hacia el tercer trimestre. Estos cambios del estado postprandial pueden favorecer el anabolismo fetal y materno durante la alimentación.(14)

FACTORES DIABETOGENICOS DE LA GESTACION

El estado de ayuno acelerado es debido a la captación continua de glucosa y aminoácidos por la circulación fetal. La glucosa atraviesa la placenta mediante un fenómeno de difusión facilitada; se calcula un índice de utilización por el feto a término de 6 mg/Kg/min, cifra superior al doble de la utilizada por un individuo adulto. La placenta presenta gran permeabilidad a la glucosa (es un órgano rico en receptores para insulina), por lo que se ha postulado que esta hormona podría modular la captación y el transporte de glucosa placentaria; sin embargo, es un hecho completamente demostrado que el factor más importante para la captación de glucosa fetal es la concentración de glucosa materna.(23)

La captación continua de glucosa por la unidad fetoplacentaria da lugar a una tendencia al descenso de la glicemia materna en situaciones de ayuno (entre 55 y 65 mg/dl), que produce una disminución de la secreción de insulina, que a su vez condicionará un incremento de la lipólisis con el aumento secundario de los ácidos grasos libres.(24) Esta serie de fenómenos, con frecuencia se ven potenciados por la menor ingestión de alimentos debido a la náusea o de francos vómitos que ocurren en el primer trimestre de la gestación. Los ácidos grasos libres no atraviesan la barrera placentaria, por lo que no son utilizados como combustibles para el feto; al aumentar su concentración en la sangre materna se produce su metabolización hepática mediante el proceso de la *beta*-oxidación mitocondrial, con un incre-

mento en la síntesis de acetyl-CoA que derivará hacia la formación de cuerpos cetónicos. La placenta, es permeable a los cuerpos cetónicos, y estos pueden ser utilizados por el sistema nervioso fetal en condiciones de ayuno.(25)

La insulina materna no atraviesa la barrera placentaria, pero la diferenciación de la célula beta pancreática comienza en el feto durante el primer trimestre, habiéndose comprobado síntesis y depósito de insulina entre las 10 y 11 semanas de la gestación. La cantidad de insulina sintetizada se correlaciona positivamente con la concentración de glucosa fetal, como se ha comprobado en recién nacidos de madres diabéticas que son hiperglucémicas durante la gestación. Esta hormona actúa como factor de crecimiento durante la vida uterina, promoviendo la utilización fetal de glucosa por vías no oxidativas como la síntesis de glucógeno, depósito de grasa y la incorporación del carbono de glucosa a la síntesis de proteínas. Todos estos factores conducirán a producir macrosomía fetal en la gestación diabética.(23)

La placenta contiene concentraciones relativamente altas de moléculas de transporte de glucosa insulina independiente (*GLUT 1y 3*),(26) que es probable que participen en el transporte facilitado de glucosa insulino-dependiente de la madre al feto. La tasa de transporte por estas moléculas *GLUT* insulino-dependiente es proporcional a las concentraciones circulantes de glucosa, de modo que la elevación o el descenso de los niveles de glucosa materna provocan cambios paralelos del aporte de glucosa al feto.

La insulina y el glucagón no parecen atravesar la placenta humana en condiciones normales, aunque la insulina unida a anticuerpos puede atravesar la placenta en pacientes diabéticas tratadas con insulina.(27) La repercusión de la insulina materna en el desarrollo fetal es mediada fundamentalmente por la regulación de los niveles maternos de nutrientes. La deficiencia de insulina, absoluta (diabetes tipo I) o relativa (diabetes tipo II) y diabetes gestacional, determinan un aumento de los niveles de glucosa, aminoácidos(28) y lípidos(28,29) en la circulación materna y mayor aporte de esos nutrientes al feto.

Los aminoácidos atraviesan la placenta mediante transporte activo; en el feto son utilizados para la síntesis proteica y en menor medida, intervienen en la gluconeogénesis. Esta captación placentaria da lugar a una disminución en los niveles de la mayor parte de los aminoácidos en la circulación materna hasta el final de la gestación, momento en que las proporciones maternas y fetales son similares.(30) Esta situación metabólica conlleva a una disminución de los substratos para la gluconeogénesis, especialmente del aminoácido alanina, favoreciendo la predisposición a la hipoglicemia en la gestante.

En vista de su conocida actividad glucogenolítica, gluconeogénica y lipolítica, se han investigado la dinámica del glucagón durante el embarazo. Los niveles basales de glucagón no se modifican durante el embarazo avanzado, pero se produce una disminución inexplicada de la concentración basal de glucagón 6 a 8 semanas después del parto.(31) La supresión del glucagón por el flujo de glucosa mediado por la insulina se mantiene durante el embarazo. La respuesta de las células alfa a la estimulación por los aminoácidos también está conservada. Sin embargo, el grado de supresión del glucagón por 100 g de glucosa oral parece ser mayor en mujeres embarazadas que en mujeres postparto. Por lo tanto, el glucagón no puede ser implicado como factor diabotogénico durante el embarazo normal. En cambio, la disminución significativa del glucagón 120 y 180 minutos después de la carga de glucosa en mujeres embarazadas puede facilitar realmente el anabolismo.(32)

Si bien la insulina y el glucagón son las hormonas fundamentales para el análisis precedente, es importante manifestar también que la presencia de otras hormonas durante la gestación, contribuyen a los estados potencialmente diabéticos gestacionales. Podemos anotar al respecto los siguiente:

Lactógeno Placentario

El lactógeno placentario es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos, producida por el sincitiotrofoblasto a partir de la décima semana de gestación y se incrementa según avanza el embarazo. Esta hormona tiene reconocidas acciones lactogénicas y somatotróficas, pero su potencial de activación del crecimiento es la centésima parte de la GH hipofisiaria (tiene homología al lactógeno placentario del 86%) y su actividad lactogénica oscila entre el 20 y 100% respecto a la prolactina.(33) Se ha comprobado en esta hormona una acción activadora de la lipólisis con aumento de los ácidos grasos libres, lo que favorecerá la resistencia periférica a la insulina tanto exógena como endógena.

Estrógenos y Progesterona

Los estrógenos y progesterona placentarias también pueden participar en la regulación de la homeostasis de la glucosa e insulina durante el embarazo. Se ha observado la inducción de hiperinsulinismo e hipertrofia de los islotes luego de la administración de estradiol y progesterona a seres humanos y animales.(34) Sin embargo, los efectos sobre la disposición de la glucosa son diferentes con la progesterona, que con el estradiol: la respuesta exagerada de la insulina a la glucosa se asocia con una reducción significativa del nivel de glucosa después del tratamiento con estradiol, mientras que el tratamiento con progesterona induce una disminución a la sensibilidad a la acción hipoglicémica de la insulina. Estas observaciones sugieren que la progesterona también puede ejercer una acción antagonista de la insulina periférica. Es necesario explorar la posibilidad de que el efecto beta-citotrófico de estos esteroides esté mediado por la acción parácrina del *IGF-1*.

La secreción de progesterona por la placenta se inicia alrededor de la séptima semana de gestación (30-40 ng/ml), a pesar de lo cual sus niveles serán progresivamente crecientes hasta finalizar el embarazo (160-180 ng/ml). Su síntesis se realiza en el sincitiotrofoblasto, que contiene todas las enzimas necesarias para su producción a partir del colesterol en su forma de colesterol LDL. La administración de progesterona en mujeres no gestantes produce un aumento en los niveles de insulina, manteniéndose sin cambio las concentraciones de glicemia, manifestación inequívoca de insulino-resistencia.(35)

Cortisol

El cortisol es una potente hormona diabética. Tiene acción antagonista de la insulina periférica y promueve la secreción de insulina.(36) Los glucocorticoides son hormonas catabólicas que aumentan la degradación de las proteínas en el tejido muscular y de los aminoácidos circulantes, en particular la alanina. En forma indirecta el cortisol induce hiperglicemia como resultado de la mayor estimulación de las células alfa por la alanina. De manera concomitante con la reducción del metabolismo de la glucosa en el tejido adiposo, también promueve la lipólisis y aumento de los ácidos grasos libres. Sin embargo los efectos de los corticosteroides sobre la lipólisis se produce solo cuando la insulina es insuficiente.

Si bien los niveles séricos de cortisol se duplican durante el embarazo avanzado, gran parte del aumento es atribuible a hormo-

nas sin actividad biológica unidas a la transcortina o globulina fijadora de corticosteroides (CBG), la cual a su vez está aumentada por la influencia de los estrógenos. Sin embargo, se produce un aumento significativo de los niveles plasmáticos y urinarios de cortisol libre con un ritmo circadiano normal durante el embarazo avanzado.(37) La contribución fisiológica de este aumento del cortisol libre al potencial diabético del embarazo no está clara, en particular porque no se ha establecido la vida media biológica del cortisol durante el embarazo.

Hormona de Crecimiento (GH)

La GH hipofisiaria, un potente factor diabético, causa modificaciones similares a los cambios metabólicos durante el embarazo. Ejerce un efecto insulínico y resistencia periférica a la insulina, aumenta la lipólisis e induce la marcada retención de nitrógeno. La mayor parte de los efectos de la GH están mediados por el IGF.(38) Por lo tanto, el exceso de GH constituye un excelente modelo para la evaluación de los cambios metabólicos durante el embarazo. Se supone que el desarrollo de diabetes manifiesta en aproximadamente el 25% de los pacientes acromegálicos se debe a la descompensación de las células betas para producir el hiperinsulinismo.(38)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Smith L, Thier S.: Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1989, Segunda edición, pag 306-340.
2. Guyton A.: Tratado de Fisiología Médica, Novena Edición, Interamericana, McGraw-Hill, México, 1990. p802-810, 912-925.
3. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, et al.: Bioquímica de Harper, Décimo tercera Edición, Editorial El Manual Médico S. A. de CV. México, 1994. p157-168, 661-680.
4. Robbins S, Cotran R, Kumar V.: Patología Estructural y Funcional, Quinta Edición, Interamericana, McGraw-Hill, Barcelona-España, 1995. p1004-1023.
5. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN.: Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 162: 1008, 1990.
6. Yen SSC, Tsai CC, Vela P.: Gestational Diabetogenesis: Quantitative analyses of glucose-insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol, 11:792, 1988.
7. Catalano PM, Tysbir DE, Roman NM, Amini SB, Sirns EH.: Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 165:1667,1991.
8. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS.: Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic glucose clamp technique. Diabetes, 34:380, 1985.
9. Cousins L, Rea C, Crawford M.: Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat in normal and gestational diabetic pregnancies, Diabetes, 37 (1):251, 1988.
10. Pauvilai G, Drobney EC, Domont L, Baumann G.: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insulin action. J Clin Endocrinol Metab, 54:247, 1982.
11. Ryan EA, Enns L.: Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab, 67:341, 1988.
12. Howel SL, Tyhurst M, Green IC.: Direct effects of progesterone on rat islets of Langerhans in vivo and in tissue culture. Diabetologia, 13:579, 1987.
13. Lind T, Billewicz WZ, Brown G.: A serial study of the changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Commonwealth, 80:1033, 1983.
14. Freinkel N.: The Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. Diabetes, 29:1023, 1980.
15. Leturque A, Ferre P, Burnol AF, Kande J, Maulard P, Girard J.: Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. Diabetes, 35:172, 1986.

16. Felig P, Lynch V.: Starvation in human pregnancy: Hypoglycemia, hypoinsulinemia and hyperketonemia. *Science*, 170:990, 1980.
17. Morrow PG, Marshall WP, Kim HJ, Kalkhoff RK.: Metabolic response to starvation Y. Relative effects of pregnancy and sex steroid administration in the rat. *Metabolism*, 30:268, 1981.
18. Morrow PG, Marshall WP, Kim HJ, Kalkhoff RK.: Metabolic response to starvation II, Effects of sex steroid administration to pre and post-menopausal women. *Metabolism*, 30:274, 1981.
19. Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam P.: Glucose production in pregnant women at term gestation. *J Clin Invest*, 63:388, 1979.
20. Metzger BE.: Conference Organizing Committee: Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes. *Diabetes*, 40(2):197, 1991.
21. Kalhan SC, Gilfillian CA, Tserng KY, Savin SM.: Glucose-alanine relationship in normal human pregnancy. *Metabolism*, 37:152, 1988.
22. Turtle JR, Kipnis DM.: The lipolytic action of human placental lactogen in isolated fat cells. *Biochim Biophys Acta*, 144:583, 1967.
23. Hay WW, Sparks JW.: Metabolismo de carbohidratos placentarios, fetal y neonatal. *Clin Obst Ginecol*, 28:525-609, 1995.
24. Carmena R, Hernandez A.: Insulina y acidos grasos libres. *Clin Invest Arteriosclerosis*, 4:68-70, 1992.
25. Felig P.: Maternal and fetal fuel homeostasis in human pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 26: 998-1001, 1988.
26. Thorens B, Charron MJ, Lodish HF.: Molecular physiology of glucose transporters. *Diabetes Care*, 13:209, 1990.
27. Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC.: Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 323:309, 1990.
28. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N.: Effects of gestacional diabetes on diurnal profile of plasma glucose, lipids and individual amino acids. *Diabetes Care*, 3:402, 1980.
29. Hod M, Star S, Passonneau J, Unterman TG, Freinkel N.: Glucose-induced dysmorphogenesis in the cultured rat conceptus: Prevention by supplementation with myo-inositol. *Isr J Med Sci*, 26:541, 1990.
30. Young M.: Regulation of partition of protein during pregnancy. En: Martini L, James VHT, eds. *Fetal Endocrinology and metabolism*. New York: Acad Press, 1983. p145-153.
31. Felig P, Kim YJ, Lynch V, Hendier R.: Amino acid metabolism during starvation in human pregnancy. *J Clin Inves*, 51:1195, 1972.
32. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, Bauman G: Insulin resistnce in human pregnancy. Evidence for a postreceptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab*, 54:247, 1982.
33. Ohlsson R, Larsson E, Nilsson O, Wahlstrom T, Sundstrom P.: Blastocyst implantation precedes induction of insulin-like growth factor II gene expression in human trophoblasts. *Development*, 106:555, 1989.
34. Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D.: Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol Metab*, 31:24, 1970.
35. Hug DL, Lopata A.: Chorionic gonadotropin secretion by human embryos in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*, 67:1322, 1988.
36. Linton EA, Behan DP, Saphier PW, Lowry PJ.: Corticotropin-releasing hormone (CRH)-binding protein: Reduction in teh adrenocorticotropin-releasing activity of placental but not hypothalamic CRH. *J Clin Endocrinol Metab*, 70:1574, 1990.
37. Cousins L, RiggL, Hollingsworth D, Meis P, Halberg F, Brink G, Yen SSC.: Qualitative and cuantitative assesment of the circadian rhythm of cortisol in pregnancy. *Am J obstet Gynecol*, 145: 411,1983.
38. Daughaday WH, Herington AC, Phillips LS: The regulation of growth by endocrines. *Ann Rev Physiol*, 37:211, 1975.