

Metabolismo en el embarazo entre lo clásico y lo actual

En éste número de la Revista Colombiana de Ginecología y Obstetricia, el profesor José Henry Osorio, presenta una magnífica síntesis del estado del arte en su artículo: "Embarazo y metabolismo de las proteínas". Al revisarlo también llama la atención que clásicos conceptos, derivados de depurados, complejos e ingeniosos diseños experimentales, perdurarán:

Desde el punto de vista bioquímico, la gestación se caracteriza por una tendencia a la hipoglicemia y al aumento de los cuerpos cetónicos en ayunas, aumento de los ácidos grasos libres, triglicéridos y colesterol, disminución de los aminoácidos neoglucogénicos circulantes e hiperinsulinemia posprandial (1). Este estado es el resultado de ajustes metabólicos que permiten conservar la energía y disponer de la cantidad adecuada de nutrientes para la madre y el feto.

Con fines didácticos se puede considerar que durante la gestación ocurre una fase inicial anabólica o de depósito y una fase final predominantemente catabólica. El aumento de peso de la mujer gestante es prácticamente lineal en los dos últimos trimestres del embarazo y la mayor parte del crecimiento del feto ocurre durante el tercer trimestre. Por lo tanto en este trimestre las demandas del fruto de la gestación son máximas. En las mujeres de peso promedio normal, los depósitos de grasa comienzan a aumentar desde una etapa temprana de la gestación. Estos depósitos alcanzan el máximo y detienen su aumento hacia la mitad de la gestación y tienden a disminuir durante el tercer trimestre. Esto implica un período inicial de depósito de grasas y un período final en el cual disminuye el almacenamiento y se activa la utilización de las mismas. El depósito materno de grasa tiende a disminuir en el último trimestre de la gestación, mientras que el aumento de peso del útero, el fruto, la placenta, las membranas y el líquido amniótico es responsable de la mayor parte del aumento de peso materno durante el tercer trimestre de la gestación (2).

La principal hormona responsable del depósito de lípidos es la insulina, cuyo comportamiento sufre modificaciones como resultado del medio hormonal propio de la gestación. Las hormonas que influyen sobre el comportamiento de la insulina durante el embarazo incluyen, entre otras: los estrógenos, la progesterona, el cortisol, el lactógeno placentario humano o somatomamotropina coriónica y la hormona de crecimiento placentaria humana.

Las altas concentraciones de estrógenos y progesterona que ocurren durante la gestación temprana producen hiperplasia de las células β de los islotes de Langerhans del páncreas. Como consecuencia de ésta hiperplasia se observa también un aumento de la secreción de insulina en respuesta a los alimentos (3). La hiperplasia de las células β del páncreas y el exceso de insulina que se secreta en respuesta a los alimentos producen, en la primera mitad de la gestación, efectos anabólicos de depósito de triglicéridos en el tejido adiposo. Este depósito es el responsable del aumento del tejido adiposo que se observa en los primeros trimestres del embarazo (4). La insulina promueve además el ingreso de glucosa y de aminoácidos a las células, la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas y el depósito de triglicéridos. Por otro lado, la insulina inhibe la degradación de glucógeno, la degradación de las proteínas y la lipólisis.

En la segunda mitad del embarazo se presenta hiperinsulinemia posprandial por resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina en el embarazo se debe a los efectos contrainsulínicos de las hormonas placentarias; primordialmente cortisol, somatomamotropina coriónica y hormona de crecimiento placentaria humana. Los efectos contrainsulínicos de éstas hormonas inhiben el ingreso de glucosa a las células; la síntesis de glucógeno; la glicólisis y la lipogénesis y se activan la glucogenolisis, la proteólisis en el músculo y la gluconeogénesis a partir de los aminoácidos. Estas acciones tienen como objeto aumentar la concentración plasmática de glucosa preservándola para su consumo por órganos como el cerebro materno y suministrar las cantidades adecuadas de glucosa y de nutrientes al feto. La madre modifica entonces su fuente energética para mantener un flujo de glucosa y otros nutrientes al feto.

Como consecuencia de la utilización de aminoácidos por el feto, las concentraciones de alanina y leucina son significativamente más bajas en las mujeres gestantes que en las no gestantes tanto en condiciones basales como después de la ingesta (5,6). Las concentraciones de aminoácidos neutros son similares en mujeres gestantes y no gestantes, pero glicina y treonina son más bajas en el ayuno en las mujeres gestantes (5,6). En últimas, el feto recibe un aporte adecuado de aminoácidos provenientes de un aumento de la proteólisis materna o utilizando proteínas plasmáticas de la madre.

Estos cambios que ocurren durante el ayuno en la mujer gestante: severa hipoglicemia, hipoinsulinemia y derivación hacia el metabolismo de las grasas con la hipercetonemia resultante, fueron descritos en la década de los 60 como "Inanición Acelerada" por Freinkel (7,8). Pueden contribuir a esta hipoglicemia en ayunas la transferencia al feto de glucosa y de aminoácidos neoglucogénicos y el aumento del volumen de distribución de la glucosa (9).

Los ajustes metabólicos posingesta durante la gestación fueron descritos por Freinkel como "Anabolismo Facilitado" (7). El objeto de todos éstos ajustes consiste en suministrar al feto los nutrientes adecuados. La glucosa cruza la placenta por difusión facilitada y los aminoácidos lo hacen por transporte activo. Los ácidos grasos libres cruzan la placenta en pequeñas cantidades por difusión dependiente de gradiente y son reesterificados a triglicéridos en los adipocitos del feto. Los cuerpos cetónicos cruzan la placenta por difusión (4,6,10). La insulina materna no se transporta al feto y, por el contrario, sufre degradación por la placenta (11).

Finalmente, en su revisión el Dr. Osorio menciona la hipótesis clásica sobre la fisiopatología de la macrosomía fetal, en los casos de hiperglicemia materna, como una resultante del mayor transporte de glucosa a través de la placenta lo que ocasiona un incremento de la secreción de insulina fetal. El autor también llama la atención sobre controversias al respecto. Quiero mencionar que recientemente Hattersley y Tooke (12), han adelantado una hipótesis relacionada con el resultado perinatal contrario: el bajo peso al nacer. En la década anterior se observó que existe una asociación entre el bajo peso al nacer e hipertensión, enfermedad coronaria y diabetes mellitus no-insulino-dependiente en la vida adulta (13), Hattersley y Tooke proponen que la asociación entre bajo peso al nacer y resistencia a la insulina en la edad adulta es mediada genéticamente; una resistencia a la insulina genéticamente determinada podría producir un bajo crecimiento fetal mediado por insulina, así como, resistencia a la insulina en la niñez y en la edad adulta (12).

Es muy posible que el metabolismo fetal y los ajustes metabólicos perinatales sigan siendo asociados con resultados a largo plazo. Esta se convierte en una invitación para interesarse permanentemente en los aspectos metabólicos de la gestación.

DOCTOR ARIEL IVAN RUIZ PARRA

Director Departamento de Ginecología y Obstetricia
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

REFERENCIAS

1. Yen SSC. 27 Endocrine-Metabolic Adaptations in Pregnancy. In: Yen SSC, Jafee RB. Reproductive Endocrinology. 3th Edition. WB Saunders Company. Philadelphia USA. 1991.
2. Knopp RH, Montes A, Childs M, et al. Ajustes metabólicos durante el embarazo normal y diabético. Clin Obstet Ginecol 1981; 1: 21
3. Hollingsworth DR. Endocrine and metabolic homeostasis in diabetic pregnancy. Perinat Endocrinol 1983; 10: 593
4. Hollingsworth DR. Homeostasis endocrina y metabólica en la diabetes y embarazo. Clin Perinatol 1983; 3: 587
5. Phelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. XVIII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 730
6. Freinkel N, Dooley SL, Metzger BE. Care of pregnant woman with insulin-dependent diabetes mellitus. New Engl J Med 1985; 313: 96
7. Freinkel N. Effect of the Conceptus on Maternal Metabolism During Pregnancy. In Leibel BS and Wrenshall GA (Eds.): O the Nature and Treatment of Diabetes. Amsterdam, Excerpta Medica 1964; p. 679
8. Metzger BE, Ravnikar V, Vileisis RA, et al. Accelerated starvation and the skipped breakfast in late normal pregnancy. Lancet 1982; 1: 588
9. Swislocki A, Kraemer FB. 15. Maternal Metabolism in Diabetes Mellitus: Pathophysiology of Diabetes in Pregnancy. In: Brody SA, Ueland K. Endocrine Disorders in Pregnancy. Apleton & Lange. Norwalk. USA. 1989
10. Freinkel N. The Banting Lecture 1980: of pregnancy and progeny. Diabetes 1980; 29: 1023
11. Steel RB, Mosley JD, Smith CH. Insulin and placenta: degradation and stabilization, binding to microvillous membrane receptors, and amino acid uptake. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 522
12. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. Lancet 1999; 353: 1789.
13. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. BMJ 1990; 301: 259.