



- ◆ Trabajo realizado por el equipo de la Biblioteca Digital de CEU-Universidad San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Simposio sobre

DIABETES GESTACIONAL

Moderador: J.M. Pou

Interrelaciones metabólicas materno-fetal en la diabetes gestacional.

E. Herrera*

Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Alcalá de Henares y de Investigación. Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Clínicamente están diferenciadas la diabetes gestacional de la diabética gestante, pero las alteraciones metabólicas que se presentan en ambas situaciones patológicas tanto en la madre como sus repercusiones en el feto son iguales, y dependen de la severidad de la diabetes y del tiempo de su evolución. Basándonos preferentemente en los datos experimentales obtenidos en nuestro propio laboratorio, aquí vamos a analizar las interrelaciones metabólicas que tienen lugar en la madre severamente diabética y sus implicaciones en el desarrollo fetal. Para ello utilizamos el modelo de la rata tratada con estreptozotocina, y ya previamente hemos analizado las posibilidades de extrapolar los datos de esta especie a la mujer embarazada (1).

A pesar de la hiperfagia que se presenta en la madre diabética desde los primeros días de la gestación, su peso corporal aumenta menos que lo hace la madre no-diabética. Puesto que durante la primera mitad de la gestación, el tamaño de las estructuras feto-placentarias es muy pequeño, ese menor peso corporal de la madre corresponde precisamente a un menor acúmulo de sus reservas energéticas. De forma específica, cuando la madre es diabética durante la primera mitad de la gestación, se inhibe su normal capacidad para acumular grasas en esta etapa, y ello le impide poner en funcionamiento las adaptaciones metabólicas que normalmente tienen lugar en el último tercio del embarazo. La principal manifestación de esas adaptaciones consiste en una acelerada movilización de esas reservas acumuladas, para de esta forma garantizar el adecuado aporte de nutrientes,

necesario para sostener el rápido crecimiento fetal que tiene lugar en esta etapa. Esto hace, por ejemplo, que los niveles de ácidos grasos libres en plasma aumenten menos al final de la gestación en la rata diabética que en la control, o que su hipertrigliceridemia sea inferior que la que presentan ratas diabéticas que recibieron insulina de sustitución durante la primera mitad.

Muestra de que estos y otros cambios metabólicos que ocurren en la madre diabética afectan a los nutrientes que cruzan la placenta es el que, al final de la gestación, aparece disminuido el peso de los fetos de ratas severamente diabéticas con relación no sólo a los de ratas normales sino al de ratas diabéticas por estreptozotocina que fueron tratadas con insulina durante la primera mitad de la gestación pero no durante la segunda.

La propia transferencia placentaria de nutrientes se afecta en la madre diabética. De entre esos nutrientes cabe destacar la glucosa y los aminoácidos. La primera porque es el sustrato que cuantitativamente es transferido en mayor cantidad y constituye la principal fuente energética para el feto, y los segundos porque son esenciales para el normal desarrollo de éste. La glucosa atraviesa la placenta mediante difusión facilitada, dependiente de un transportador y del gradiente de concentración madre/feto, mientras que los aminoácidos lo hacen por transporte activo, que es también dependiente de transportador, pero que se realiza contra gradiente y a expensas de energía metabólica. Mediante la perfusión "in situ" de trazadores radioactivos a un cuerno uterino de la rata (2),

nosotros hemos podido cuantificar esta transferencia en ratas diabéticas para determinados metabolitos.

En el caso de la glucosa, y con el propósito de conseguir grupos con distintos valores de glucemia, utilizamos animales tratados con estreptozotocina que recibían diferentes dosis de insulina o animales normales infundidos con glucosa. Observamos que había una correlación lineal y altamente significativa entre la transferencia de glucosa y los niveles de glucosa en sangre materna (3). A pesar de ello, en las ratas severamente diabéticas se observaba una relación feto/madre de glucosa plasmática superior que en la de los otros grupos. Pudimos comprobar también que una parte de la glucosa transferida por la placenta era transformada en lactato. De hecho, la proporción de esta glucosa que aparecía en forma de lactato en plasma fetal, disminuía a medida que aumentaba la glucemia materna. Ambos datos ponen de manifiesto que el feto tiene limitada su capacidad para metabolizar toda la glucosa que le llega en situaciones de intensa hiperglucemia materna.

A diferencia de la glucosa, la relación feto/madre de la mayoría de los aminoácidos en plasma se encuentra disminuida en las ratas diabéticas. Ello sugiere bien que el metabolismo de esos aminoácidos en el feto está acelerado con relación a la cantidad que le llega de la madre o que su transferencia placentaria está disminuida. Estudiamos ambas posibilidades en las ratas utilizando la perfusión a través de la arteria uterina izquierda de alanina-U-C14 como aminoácido representativo, utilizando el modelo experimental ya comentado (2). Observamos que la transferencia de alanina al feto estaba intensamente disminuida en las ratas diabéticas, mientras que la producción de lactato a partir de ella era normal (4). También estudiamos "in vitro" el metabolismo intrínseco de la alanina en las placentas de ratas diabéticas y normales, no observando diferencia alguna entre los dos grupos (4). Realmente, de todos los parámetros analizados para estimar la transferencia de alanina por la placenta, el único que aparecía disminuido en las ratas diabéticas era el flujo sanguíneo al cuerno uterino materno (4, 5).

Así pues, podemos concluir que dado que a diferencia de la glucosa, los aminoácidos tienen un alto coeficiente de extracción placentaria, su transferencia al feto se encuentra disminuida en la madre severamente diabética como

consecuencia del reducido flujo sanguíneo al útero y no debido a una alteración de la función propia de la placenta.

La alterada transferencia de nutrientes que tiene lugar en la madre severamente diabética se une a la limitada capacidad del páncreas fetal para soportar el enorme y continuo estímulo insulínico que le supone la avalancha de glucosa que le llega de la madre, disminuyendo su reserva insulínica pancreática (6), la capacidad secretora de la célula β -pancreática (7) y los niveles circulantes de insulina. Dado el papel de esta hormona sobre el crecimiento fetal, ese efecto se une a la alterada llegada de nutrientes al feto, produciendo un retraso en el crecimiento intrauterino. Cabe indicar que, en el caso de la rata, este retraso desaparece cuando la madre es sólo moderadamente diabética o cuando es diabética solamente durante la segunda mitad de la gestación. Sin embargo, en el caso de la mujer diabética, aunque también se han descrito retrasos del crecimiento intrauterino, lo normal es que se presente macrosomía fetal. Aparte de diferencias entre las dos especies, pensamos que esa distinta respuesta del crecimiento fetal a la diabetes materna es principalmente consecuencia de que la diabetes de la mujer gestante rara vez llega a la severidad que se presenta en la rata tratada con estreptozotocina. De ahí que la moderada hiperglucemia que transmite la mujer diabética al feto permite que éste mantenga una intensa hiperinsulinemia la cual, además de potenciar su mayor crecimiento, activa la síntesis de lípidos y hace que en los recién nacidos sea frecuente un aumentado depósito de grasas.

Bibliografía

1. Herrera, E., Zorzano, A. en "Lessons from Animal Diabetes", Shafir, E., Renold, A.E. eds., Libby Co., London, pgs. 699-704; 1984.
2. Lasunción, M.A., Testar, X., Palacín, M., Chieri, R., Herrera, E. Biol. Neonate 44, 85-92; 1983.
3. Herrera, E., Palacín, M., Martín, A., Lasunción, M.A. Diabetes 34 (suppl. 2) 42-46; 1985.
4. Herrera, E., Martín, A., Palacín, A., Lasunción, M.A. en "Diabetes 1985", Serrano, M., Lefebvre, P.J. eds., Elsevier Science Publ., Amsterdam, pgs. 570-574; 1986.
5. Lasunción, M.A., Lorenzo, J., Palacín, M., Herrera, E. Biol. Neonate 51, 86-93, 1987.
6. Eriksson, U., Andersson, A., Efendic, S., Elde, R., Helleström, C. Acta Endocrinol. 94, 354-364; 1980.
7. Bihoreau, M.T., Ktorza, A., Kervran, A., Picon, L. Am. J. Physiol. 251, E86-E91; 1986.