

RELACIONES METABOLICAS FETO-MADRE

Prof. Dr. E. HERRERA CASTILLÓN

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el embarazo, la madre se encuentra «de novo» con un activo parásito, el feto, que se diferencia y crece. El anabolismo fetal se realiza a expensas de la madre, lográndolo de tal forma que en todas las situaciones alimenticias el feto tiene primacía sobre las necesidades maternas. Para mantener esta continua extracción de materiales nutritivos por el feto, la madre ha de comer más y, de hecho, es bien conocido la hiperfagia que se presenta durante el embarazo<sup>1, 2</sup>.

La madre también se aprovecha metabólicamente de esta aumentada ingesta, ya que la ganancia de peso materno es mayor que el que podría achacarse al simple crecimiento intrauterino<sup>1-7</sup>.

Las alteraciones metabólicas en ayunas son aún más pronunciadas. La madre ha de recurrir a sus reservas, no sólo para satisfacer sus propias necesidades sino para mantener el continuo anabolismo fetal. Nosotros hemos demostrado que en estas condiciones se presenta en la madre una enorme activación de procesos catabólicos<sup>6, 7</sup>, siendo precisamente el tejido adiposo el más afectado en esta adaptación al ayuno<sup>7, 8</sup>, lo cual desencadena el desarrollo de una intensa hiperlipemia<sup>9</sup>.

Es indudable que la hiperlipemia de la madre en ayunas puede ser un mecanismo para ahorrar glucosa en aquellos tejidos, tanto de la madre como del feto, que no requieren glucosa forzosamente como fuente de energía. Sin embargo, las grasas cruzan muy despacio la placenta<sup>9, 10</sup> y, al mismo tiempo, la madre precisa de una cierta cantidad de glucosa para satisfacer los

requerimientos de aquellos tejidos que utilizan preferentemente este sustrato como fuente de energía, como es el caso del tejido nervioso, riñón y eritrocitos.

Junto a este panorama metabólico, en el embarazo aparece aumentada la reserva pancreática de insulina<sup>11-13</sup> y, de hecho, nosotros hemos demostrado que la concentración plasmática de insulina está aumentada en la rata preñada, especialmente cuando se considera la relación insulina/glucosa circulante<sup>6</sup>. Este aumento de insulina provoca un grave problema en la madre, ya que es bien conocido que esta hormona tiene un potente efecto inhibitor sobre la gluconeogénesis<sup>14, 15</sup>. Si a esto unimos el que la madre debe soportar la extracción por el feto de glucosa y precursores metabólicos de la misma (aminoácidos), es difícil comprender cómo aquélla regula su economía metabólica para satisfacer las necesidades de su parásito y las suyas propias.

#### RESISTENCIA A LA INSULINA EN EL EMBARAZO

El exceso de insulina en la madre podría estar contrarrestado por una aumentada resistencia a esta hormona, como se ha sugerido que ocurre en humanos, basándose en experimentos indirectos<sup>16</sup>.

Con la finalidad de investigar de una forma directa si la capacidad de la insulina para realizar su actividad hormonal se encuentra disminuida en la rata preñada, se administraron 10 U/kg. de insulina libre de glucagón (Lilly and Co., Indiana, U. S. A.) intravenosamente a animales sin anestesiarse. Se recogieron muestras de sangre inmediatamente antes y exactamente después de 4, 8, 12 y 16 min. de la inyección, valorándose en ella la glucosa. El protocolo experimental y los detalles de la metodología se han descrito previamente<sup>17</sup>. Los resultados obtenidos se indican en la figura 1. La mitad de los animales se inyectaron con solución salina para determinar los cambios en la glucosa sanguínea producidos por el manejo de los animales. En todos los grupos experimentales el salino originó un ligero aumento en los niveles de glucosa, probablemente debido a glucogenólisis. Tanto en animales alimentados como en ayunas, el incremento

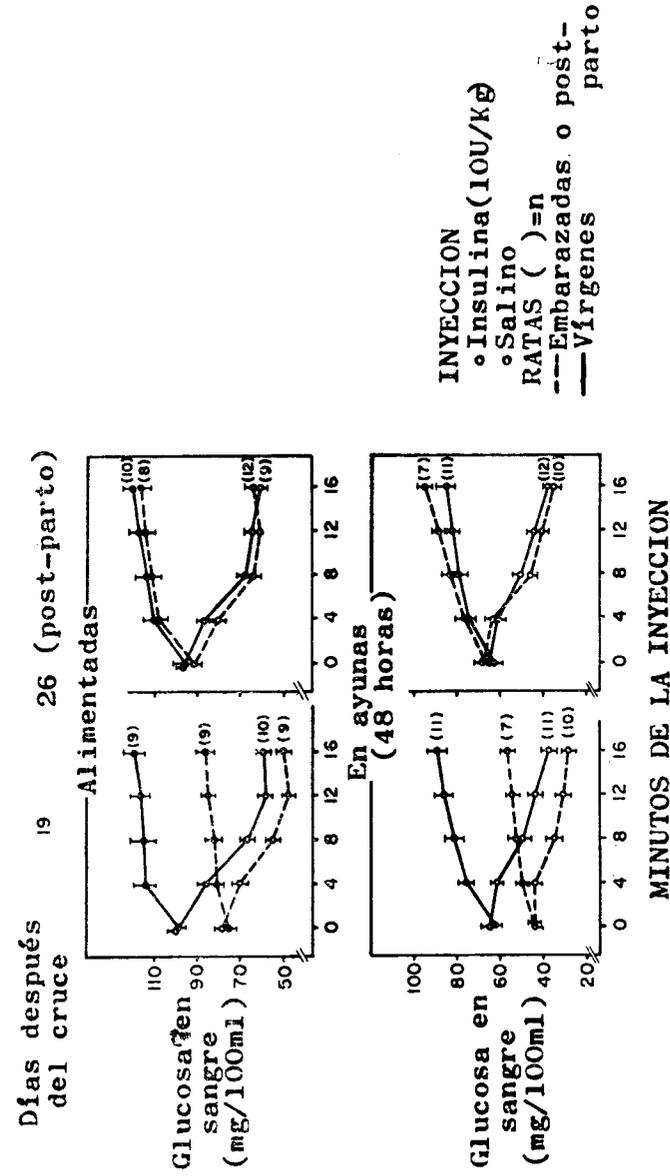


Fig. 1.—Efecto de la administración intravenosa de insulina (10 U/kg. de peso) sobre los niveles sanguíneos de glucosa en la rata embarazada. La respuesta de los animales embarazados (día 19 de gestación) se comparó a la de ellos mismos después del parto (post-parto) y a la de animales vírgenes de la misma edad. Se llevaron a cabo experimentos en los que en vez de la inyección de insulina, se les suministraba un volumen igual (0,5 ml.) de salino. Detalles de las comparaciones estadísticas entre los grupos se incluyen en el texto.

fue menor en las ratas preñadas que en ellas mismas después del parto y que en controles vírgenes (fig. 1). Tras la administración de insulina, la glucosa sanguínea disminuye en todos los grupos. El descenso absoluto de glucosa durante el intervalo de 16 minutos era menor en las ratas preñadas que en sus respectivos controles, tanto cuando alimentados como tras ayuno de 48 horas (la diferencia de los valores de las ratas preñadas con relación a los de ellas mismas después del parto y con los de las ratas vírgenes presentaba siempre una significatividad de  $P < 0,01$ ).

Así, pues, estos resultados demuestran que la administración exógena de insulina produce cambios menores de glucosa en sangre en las ratas en gestación que en sus respectivos controles, siendo esta aumentada resistencia a la insulina aún más manifiesta después de un ayuno de 49 horas.

#### EFFECTOS DEL EMBARAZO Y EL AYUNO EN LA ACTIVIDAD GLUCOGENÉTICA

La aumentada resistencia insulínica podría permitir a la madre fabricar suficiente glucosa para satisfacer los continuos requerimientos fetales e incluso sus propias necesidades, aun en presencia de elevados niveles de insulina circulante.

Con la finalidad de estudiar esta posibilidad, inyectamos a ratas preñadas al día 19 de gestación y animales vírgenes de la misma edad, 1 mmol de ácido pirúvico- $3-C^{14}$  por vía intravenosa. El estudio se realizó en animales alimentados y en ayunas de 24 ó 48 horas<sup>6</sup>. El porcentaje de la radioactividad administrada convertida a glucosa- $C^{14}$ , a distintos tiempos de la administración del trazador, se presenta en la figura 2. Cuando los animales están alimentados, la formación de glucosa- $C^{14}$  a partir de ácido pirúvico no difiere entre las ratas preñadas y sus respectivos controles vírgenes, lo cual indica que la insulina que circula en exceso por la sangre de la rata preñada es suficiente para inhibir la capacidad gluconeogénica intrínseca de las hormonas placentarias. Por el contrario, en los animales en ayunas de 24 ó 48 horas, la formación de glucosa- $C^{14}$  es muy superior en las

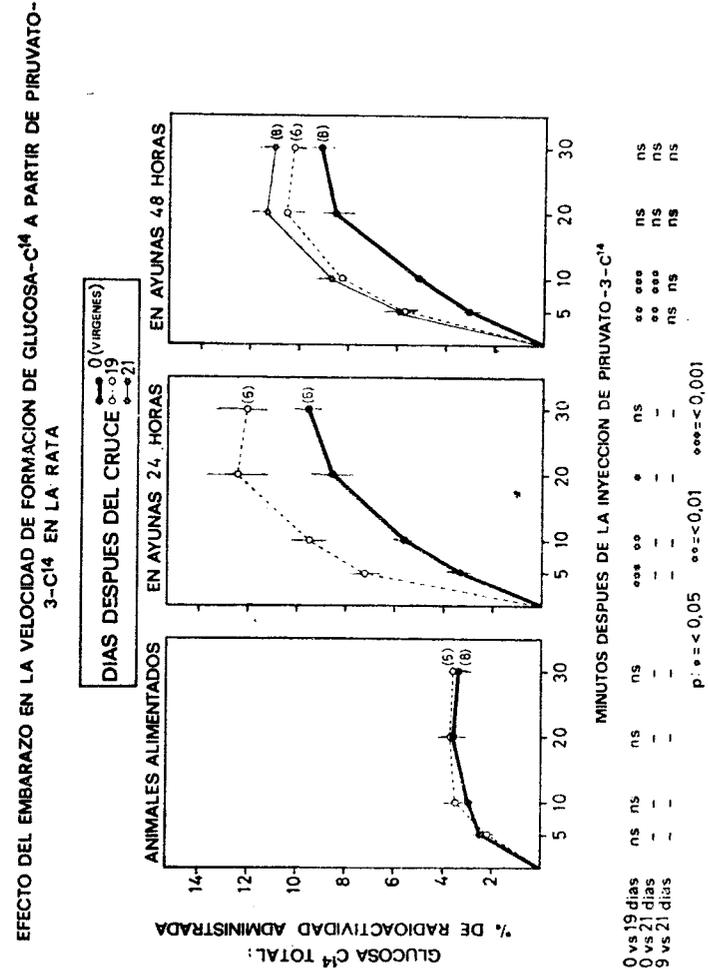


Fig. 2.—A tiempo 0, los animales fueron inyectados intravenosamente (sin anestesia) con 1 mmol de piruvato- $3-C^{14}$  y se obtuvieron muestras de sangre a los 5, 10, 20 y 30 minutos, donde se determinó la aparición de glucosa- $C^{14}$  (ver texto). Las comparaciones estadísticas entre los grupos se resumen al pie de la figura. Los resultados se expresan en medias  $\pm$  ES. ( ) = número de animales en cada grupo.

ratas preñadas que en sus respectivos controles. Las diferencias entre estos grupos son especialmente manifiestas a los primeros minutos de la administración del sustrato gluconeogénico (figura 2), lo cual demuestra que los resultados no se deben a diferencias en la utilización periférica de la glucosa formada, sino a verdadera actividad de gluconeogénesis, que está aumentada en la rata preñada en ayunas, tanto al día 19 de gestación como al día 21 (fig. 2).

Podría pensarse que los resultados aquí obtenidos sobre la mayor formación de glucosa- $C^{14}$  en las ratas preñadas en ayunas se deben simplemente a diferencias en la dilución isotópica del precursor radioactivo con metabolitos endógenos. Sin embargo, las dosis de ácido pirúvico- $3-C^{14}$  aquí utilizadas son suficientes para compensar cualquier posible diferencia en la concentración endógena de pirúvico entre los distintos grupos<sup>19</sup>.

#### FORMACIÓN DE GLUCÓGENO EN LA RATA PREÑADA

Es interesante determinar si la más activa gluconeogénesis en la rata preñada en ayunas es suficiente no sólo para facilitar glucosa al feto, sino también para permitir la síntesis de glucógeno hepático en la madre. Para determinar este punto, a los 30 min. de la inyección intravenosa de 1 mmol. de ácido pirúvico- $3-C^{14}$  se sacrificaron los animales y se purificó el glucógeno hepático para determinar su radioactividad. Como puede observarse en la figura 3, cuando los animales están alimentados, la incorporación de radioactividad a glucógeno hepático es muy baja y no difiere entre las ratas preñadas y vírgenes. Tras el ayuno, sin embargo, la formación de glucógeno radioactivo aumenta en todos los grupos, pero este incremento es especialmente aparente en el hígado de las ratas preñadas, tanto en ayunas de 24 h. como de 48 y tanto a los 19 días de gestación como a los 21 (fig. 3). Estas diferencias no se deben a una distinta dilución isotópica del glucógeno radioactivo con el estable, ya que los datos se observan aún más aparentes cuando se expresan en forma de actividad específica (cantidad de radioactividad/mg.) (fig. 3).

#### CONCLUSIONES Y CONSIDERACIONES FINALES

Los datos aquí presentados han de considerarse junto con los resultados que previamente hemos publicado sobre las relaciones metabólicas feto-madre<sup>6, 7, 8, 17, 18, 20</sup>, todo lo cual nos permite hacer una revisión general del problema.

Cuando la madre está alimentada el feto extrae de ella glucosa y precursores gluconeogénicos (aminoácidos). Esto hace

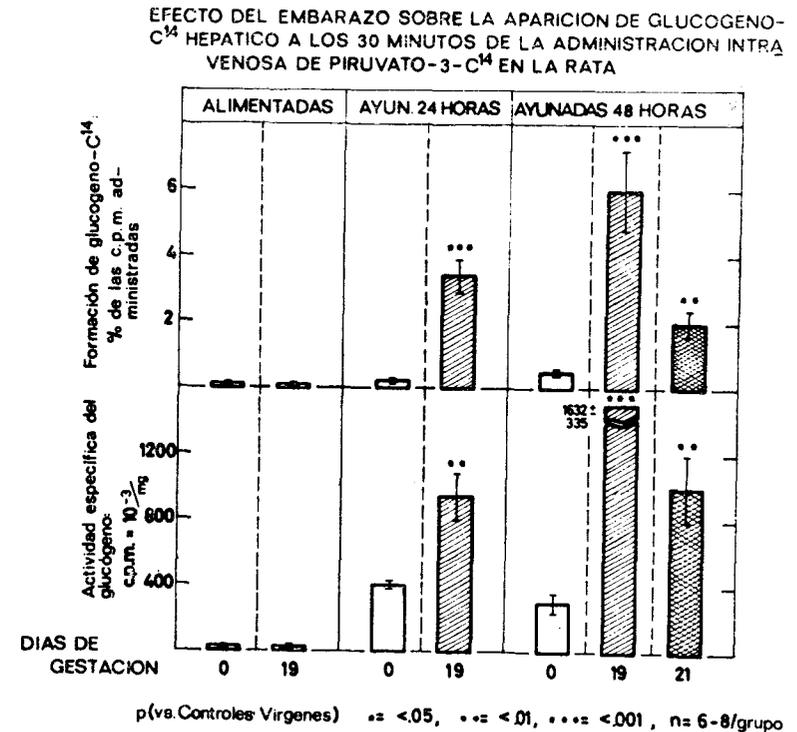


Fig. 3.—A tiempo 0, los animales fueron inyectados intravenosamente (sin anestesia) con 1 mmol de piruvato- $3-C^{14}$  y a los 30 minutos se sacrificaron mediante un golpe cervical, congelando «in situ» el hígado con pinzas de aluminio enfriadas en nitrógeno líquido. Se aisló el glucógeno hepático para determinación de su radioactividad y actividad específica. Las comparaciones estadísticas vienen representadas por asteriscos.

que la madre tenga que cambiar a grasas, y de hecho nosotros hemos demostrado que la actividad lipolítica del tejido adiposo en la rata preñada está aumentada<sup>7</sup>, lo cual puede estar facilitado por la presencia de las hormonas placentarias, así como por la aumentada resistencia a la insulina descrita aquí. La elevada utilización de grasas permite a la madre ahorrar glucosa y mantener una glucemia normal<sup>6</sup>, a pesar de la succión fetal y de la falta de activación gluconeogénica, como hemos observado en el presente trabajo.

El ayuno hace que se rompa este equilibrio, ya que el crecimiento fetal permanece inalterado<sup>6</sup>, lo cual se realiza a expensas de una máxima degradación materna. De hecho la madre entra en hipoglucemia<sup>6</sup>, lo que superpuesto a la presencia de factores lipolíticos de la placenta permite una máxima movilización de grasas<sup>7</sup>. Esta aumentada llegada de lípidos al hígado de la madre puede estar induciendo la máxima activación de gluconeogénesis observada aquí, así como la posibilidad de que parte de la glucosa sintetizada sea temporalmente acumulada en el hígado en forma de glucógeno.

Tanto la elevada actividad lipolítica como la aumentada gluconeogénesis pueden también haber sido inducidas por la aumentada secreción de catecolaminas que nosotros hemos observado anteriormente en ratas preñadas en ayunas<sup>20</sup>. Las catecolaminas no solamente son activadoras de lipólisis y gluconeogénesis, sino que también facilitan un aumento del catabolismo proteico, el cual se encuentra aumentado en el embarazo<sup>6</sup>. Así, pues, la madre en ayunas ha de soportar una máxima degradación endógena para el mantenimiento del crecimiento fetal, el cual continúa al mismo ritmo que cuando la madre está alimentada, al menos tanto en cuanto puede disponer de un continuo aporte exógeno de metabolitos capaces de cruzar la placenta.

## REFERENCIAS

1. POO, L. J.; W. LEW and T. ADDIS: «J. Biol. Chem.», 128: 69; 1939.
2. SCOW, O. R.; S. S. CHERMICK and M. S. BRINLEY: «Amer. J. Physiol.», 20, 796; 1964.
3. CAMPBELL, R. M.; I. R. INNES and H. W. KOSTERLITZ: «J. Endocr.», 9: 68; 1953.
4. BEATON, G. H.; J. BEARE, M. H. RYU and E. W. MCHENRY: «J. Nutr.», 54: 291; 1954.
5. KUMARESAN, P., and C. W. TURNER: «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 129: 957; 1968.
6. HERRERA, E.; R. H. KNOPP and N. FREINKEL: «J. Clin. Invest.», 48: 2260; 1969.
7. KNOPP, R. H.; E. HERRERA and N. FREINKEL: «J. Clin. Invest.», 49: 1438; 1970.
8. HERRERA, E., and KNOPP, R. H.: «Experientia», 28: 646; 1972.
9. KOREN, Z., and E. SHAFRIR: «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 116: 411; 1964.
10. MALBERG, K., and L. WINKLER: «Acta Biol. Med. German.», 17: 567; 1966.
11. RISHI, S.; E. K. GOLOB, K. L. BECLER and N. SHAH: «Diabetes», 18: 268; 1969.
12. MALAISSE, W. J.; F. MALAISSE-LAGAE, C. PICARD and J. FIAMENT-DURANT: «Endocrinology», 84: 41; 1969.
13. KALIKHOFF, R.; D. S. SCHALCH, L. WALKER, P. BECK, D. M. KIPNIS and W. H. DAUGHADAY: «Trans. Ass. Amer. Physicians», 77: 270; 1964.
14. ASHMORE, J.; A. B. HASTINGS, F. B. NESBETI and A. E. RENOLD: «J. Biol. Chem.», 218: 77; 1956.
15. WEBER, G.; R. L. SINGHAI and S. K. SRIVASTAVA: «Proc. Nat. Acad. Sc.», 53; 96; 1956.
16. BURD, R. L.: «Clin. Obst. Gynec.», 3: 310; 1960.
17. RUDER, H.; R. H. KNOPP, E. HERRERA and N. FREINKEL: «Acta Endocrinologica», 65: 352; 1970.
18. KNOPP, R.; E. HERRERA and N. FREINKEL: «J. Clin. Invest.», 47: 55; 1968.
19. FRIEDMAN, B.; E. H. GOODMAN, Jr. and S. J. WEINHOUSE: «J. Biol. Chem.», 242: 3620; 1967.
20. HERRERA, E.; R. H. KNOPP and N. FREINKEL: «Endocrinology», 84: 447; 1969.