

Cambios metabólicos en la gestante y sus implicaciones hormonales

Por E. HERRERA CASTILLÓN, y J. J. ÁLVAREZ MILLÁN

1. Conceptos generales. 2. Metabolismo de los hidratos de carbono y los aminoácidos a lo largo de la gestación. 3. Metabolismo lipídico en la gestante. 4. Papel de la insulina en las adaptaciones metabólicas de la gestante. 5. Diabetes mellitus y embarazo. 6. Implicación de las hormonas placentarias en los cambios metabólicos de la gestante.

El embarazo modifica de una forma continua y dinámica el metabolismo de la madre, que ha de garantizar el aporte ininterrumpido de nutrientes al feto, a fin de sostener su crecimiento, que es exponencial y especialmente rápido en el último tercio. Para lograr un adecuado diagnóstico y tratamiento de la situación patológica de la gestante que pueda coexistir con su embarazo, o incluso ser potenciada por éste, es necesario conocer los cambios metabólicos que tienen lugar normalmente en ella, como consecuencia de la propia gestación. Entre los nutrientes que la madre tiene que aportar continuamente al feto a través de la placenta, la glucosa es cuantitativamente la más importante, seguida de los aminoácidos, y el metabolismo y desarrollo del feto dependen directamente de estos nutrientes que le llegan de la madre. Esto fuerza a la madre a desarrollar hipoglucemia e hipoaminoacidemia. En este capítulo se revisan los principales cambios metabólicos que tienen lugar a lo largo de la gestación, y que afectan al perfil bioquímico de la madre, con especial atención a las interacciones de hidratos de carbono y lípidos, analizando también su relación con las variaciones hormonales que se producen y que afectan a los parámetros de diagnóstico bioquímico más usuales en el embarazo.

1. CONCEPTOS GENERALES

A pesar de que, con excepción de los ácidos grasos libres (FFA) y de los cuerpos cetónicos, la placenta es prácticamente impermeable a los lípidos, el metabolismo lipídico de la madre se encuentra intensamente afectado durante la gestación, y ello depende de la etapa en que se considere. Durante los dos primeros tercios, en los que el crecimiento del feto es escaso, la madre conserva una gran proporción de los nutrientes que ingiere, lo que, unido a su hiperfagia, da lugar a un incremento de los depósitos grasos. En el último tercio de la gestación el crecimiento del feto es muy rápido, y lógicamente se sostiene a expensas de un incremento de la transferencia placentaria de nutrientes. Ello hace que la madre cambie a una situación netamente catabólica, que se refleja en una acelerada movilización de sus reservas grasas, siendo el tejido adiposo blanco el principal responsable de este efecto. Dicho activo catabolismo se manifiesta de forma acelerada en condiciones de reducida ingesta, en que se produce un incremento tanto de la cetogénesis como de la gluconeogénesis, y con ello se preserva la disponibilidad continua de sustratos maternos para el feto.

En la gestación se producen numerosos cambios endocrinos. De entre ellos interesa

destacar el aumento de la concentración circulante de insulina y la reducción de la sensibilidad a esta hormona, ya que ambos cambios desempeñan un papel esencial, controlando las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en la madre. También la predisponen al desarrollo de diabetes, que es uno de los problemas patológicos más comunes que se asocian con la gestación, y que tiene implicaciones importantes no sólo para la madre sino también para su descendencia. La placenta elabora una serie de hormonas, cuyas concentraciones en el plasma materno varían en función del crecimiento de la unidad feto-placentaria, y contribuyen también a los cambios metabólicos que se producen.

2. METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y LOS AMINOÁCIDOS A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

Durante el último tercio de la gestación, la madre tiende al desarrollo de hipoglucemia, que es especialmente manifiesta en ayunas. En estas condiciones la reserva de glucógeno hepático se agota, por lo que esa hipoglucemia puede ser consecuencia de una síntesis de glucosa disminuida (gluconeogénesis), de un acelerado consumo de glucosa, o de ambos factores.

Mediante estudios indirectos realizados en la mujer gestante y experimentos directos en la rata preñada, se ha demostrado que la gluconeogénesis está aumentada en la gestante en ayunas, siendo el glicerol, derivado de la lipólisis del tejido adiposo, el sustrato que se utiliza de forma preferente. De hecho, los aminoácidos que cuando no hay gestación se utilizan como eficaces sustratos gluconeogénicos, tienden a disminuir en el plasma de la gestante, por lo que su disponibilidad para esta vía se encuentra restringida. Ello se debe a que la transferencia de aminoácidos a través de la placenta se realiza mediante sistemas de transporte activo, que hace que aunque la circulación materna sea la única fuente de estos compuestos que tiene el feto, la concentración de aminoácidos en el plas-

ma fetal sea incluso superior a la del plasma materno.

Dado que la hipoglucemia gestacional no puede achacarse a una incapacidad de la madre para sintetizar glucosa, debe ser el resultado de una acelerada utilización global de la glucosa, a pesar de que el consumo de glucosa por los tejidos maternos esté disminuido. De hecho, la acelerada utilización de glucosa en la gestante es consecuencia del alto consumo de glucosa por la unidad feto-placentaria, que llega a representar hasta un 50 % del consumo total de glucosa de la madre. La importancia del consumo de un metabolito materno por parte del feto puede inferirse de la cantidad del mismo que atraviesa la placenta, y como se muestra en la Figura 32-1, correspondiente a experimentos realizados en la rata preñada, la transferencia de glucosa de la madre al feto es muy superior a la de alanina, ácido palmítico, glicerol o triglicéridos. Esta preponderancia del paso placentario de la glucosa sobre otros metabolitos se ha demostrado también en otras especies, y se facilita por la presencia de un elevado número de transportadores de glucosa, particularmente GLUT1, y en menor proporción GLUT3.

El feto no está capacitado para sintetizar glucosa, a pesar de que este metabolito constituye su principal sustrato energético. La suma de estos dos factores hace que se mantenga permanentemente un gradiente positivo de glucosa de la madre al feto, lo que constituye el principal factor que condiciona la transferencia placentaria de este metabolito. Esta transferencia se realiza mediante un sistema de difusión facilitada, y es precisamente dicho gradiente positivo el que condiciona la cuantía del paso. Esto hace que el paso placentario de glucosa, que es independiente incluso del flujo sanguíneo uterino, varía proporcionalmente a las concentraciones de glucosa de la madre, y cuando ésta es hiperglucémica, como ocurre en la diabetes, el feto recibe una cantidad anormalmente alta de glucosa, que estimula su páncreas a una mayor secreción de insulina, con los trastornos metabólicos que ello lleva consigo.

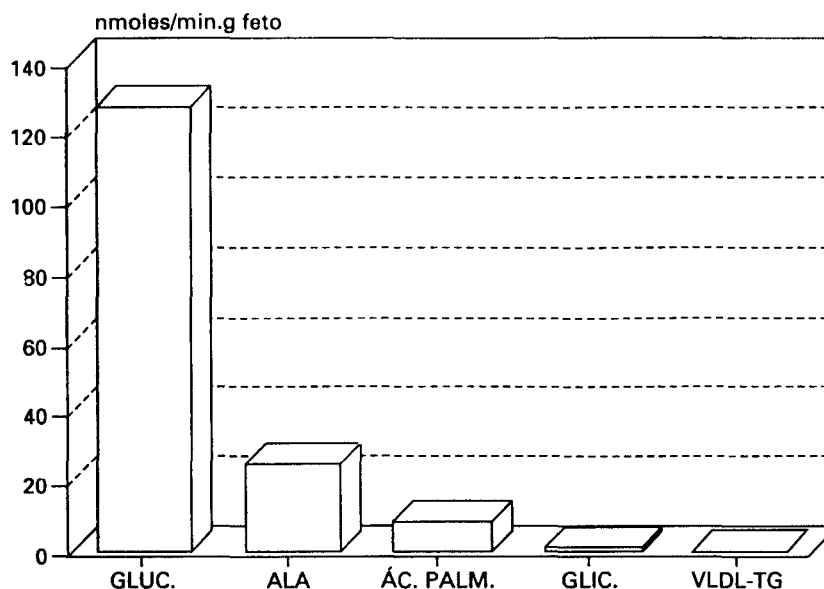


Figura 32-1. Transferencia placentaria de metabolitos en ratas preñadas de 21 días, estudiada «in situ», en función de la radiactividad que aparece en los fetos tras la infusión del compuesto radiactivo correspondiente, a través de la arteria uterina izquierda, corregida por la actividad específica del trazador y el flujo sanguíneo uterino. Tomado de Lasunción y cols., 1987.

3. METABOLISMO LIPÍDICO EN LA GESTANTE

3.1. Lipólisis del tejido adiposo

La hipoglucemia que se presenta normalmente en la madre tras un ayuno moderado parece ser la responsable de la liberación de catecolaminas que se produce en el último tercio de la gestación, ya que la médula suprarrenal se activa selectivamente cuando disminuye la concentración de glucosa en sangre. Este estímulo de la actividad simpática de las suprarrenales, junto con el incremento en sangre de las hormonas propias de la gestación, producidas por la placenta y los ovarios, son responsables de la acelerada movilización de los depósitos grasos de la madre que ocurre en el último tercio.

A pesar de la activa liberación a la circulación materna de los productos de la lipólisis, ácidos grasos y glicerol, su transferencia placentaria es baja (Fig. 32-1). El destino principal de estos compuestos es el hígado, donde pueden reesterificarse en la síntesis de glicéridos o, en el caso de los ácidos grasos, utilizarse en la β -oxidación para la formación de

cuerpos cetónicos, y en el del glicerol, para la síntesis de glucosa. Además de utilizarse como sustrato preferente de la gluconeogénesis, el glicerol se transforma también muy eficazmente en el hígado de la gestante en glicéridos. Este efecto, junto con la mayor llegada al hígado de los ácidos grasos y del glicerol procedentes del tejido adiposo, justifican el aumento de la producción hepática de triglicéridos, que se liberan a la circulación en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

A diferencia de lo que ocurre con otros compuestos lipídicos, los cuerpos cetónicos cruzan eficazmente la placenta mediante difusión simple, y a pesar de que no se sintetizan por el feto, llegan a alcanzar en la sangre de éste las mismas concentraciones que en la de su madre. A su vez, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, los cuerpos cetónicos pueden utilizarse por el feto no sólo como sustratos energéticos, sino también como sustratos para la síntesis de lípidos en el cerebro.

Así pues, como se resume de forma esquemática en la Figura 32-2, tanto la madre como el feto se benefician del incremento de la actividad lipolítica del tejido adiposo du-

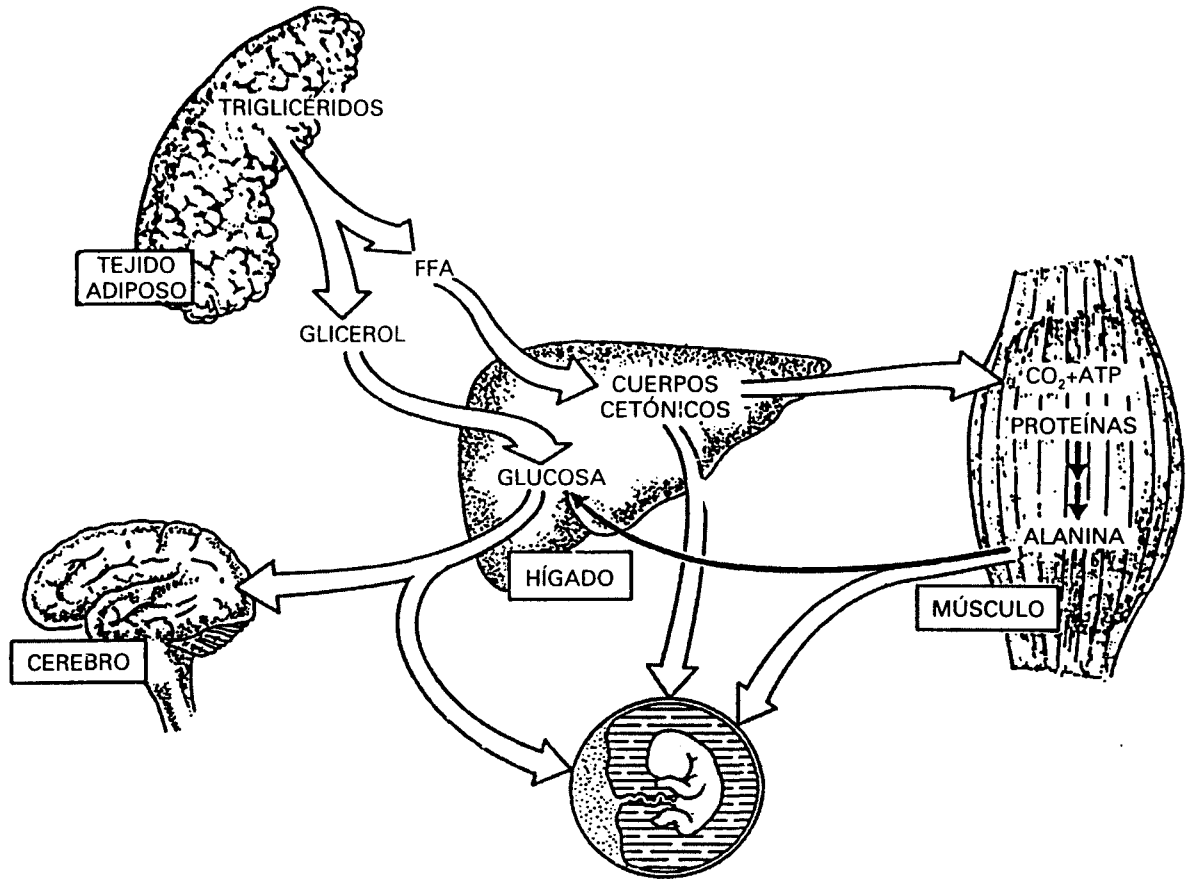


Figura 32-2. Esquema de la respuesta metabólica al ayuno en el último tercio de la gestación, mostrando el papel relevante de la activa lipólisis del tejido adiposo, como fuente de sustratos para la cetogénesis y la gluconeogénesis. FFA = Ácidos grasos libres.

rante el último tercio de la gestación, y muy especialmente en los períodos de ayuno. Por un lado, el feto recibe glucosa, sintetizada por la madre a partir de glicerol, y cuerpos cetónicos derivados del metabolismo de los ácidos grasos. Por otro lado, el funcionamiento de algunos de los tejidos maternos depende necesariamente del consumo de glucosa, como es el caso del tejido nervioso. Sin embargo, el consumo de cuerpos cetónicos como sustratos alternativos por otros tejidos de la madre, y en particular por el músculo esquelético, permite reducir el consumo global de glucosa, que se preserva para su transferencia placentaria. Al mismo tiempo, la utilización preferente del glicerol como sustrato gluconeogénico evita que se desaprovechen para esta vía los aminoácidos, que se canalizan hacia el feto.

Estos cambios metabólicos justifican las tendencias de la mujer gestante a presentar unas concentraciones circulantes elevadas de los productos de la lipólisis, los ácidos grasos y el glicerol, y de compuestos derivados de ellos, los cuerpos cetónicos, poniéndose este efecto especialmente de manifiesto en ciertas condiciones en las que el catabolismo del tejido adiposo aparece especialmente acelerado, como es el caso del ayuno o de la diabetes.

3.2. Hiperlipemia gestacional

La hiperlipemia es una característica constante en la gestación normal y consiste principalmente en un intenso incremento de los triglicéridos, con aumentos más moderados

de los fosfolípidos y del colesterol. Cuando no hay gestación, el contenido de triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) es muy bajo, pero como se muestra en la Figura 32-3, en la mujer embarazada en el tercer trimestre se presenta un incremento del contenido de triglicéridos en todas las fracciones lipoproteicas. Aunque cuantitativamente el cambio más pronunciado corresponde al aumento de triglicéridos en las VLDL, resulta evidente el aumento que se produce también en las LDL y las HDL. De hecho, como también se muestra en la Figura 32-3, mientras que el cociente triglicéridos/colesterol no cambia con la gestación en las VLDL, aumenta significativamente tanto en las LDL como en las HDL.

Son múltiples los factores que contribuyen al exagerado incremento de triglicéridos en las VLDL en la gestante. Uno de ellos es la activa lipólisis del tejido adiposo, que se ha comentado anteriormente. El aumento de la llegada al hígado de los productos de la lipó-

lisis, ácidos grasos y glicerol, facilita la síntesis hepática de los triglicéridos y su liberación a la circulación, en forma de VLDL. Mediante estudios, tanto directos como indirectos, se ha demostrado que la producción hepática de VLDL está aumentada en la gestante, lo que se considera que es consecuencia del enorme incremento de sus concentraciones circulantes de estrógenos. De acuerdo con esta interpretación, mediante estudios longitudinales a lo largo del embarazo, se ha demostrado que la concentración de triglicéridos de las VLDL se correlaciona de forma lineal y significativa con el logaritmo de la concentración de 17- β -estradiol.

Otro factor que puede también contribuir al exagerado incremento de la concentración de triglicéridos de las VLDL en la gestación es la disminución de la actividad lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo, que ocurre en el último tercio. Esta enzima controla el catabolismo de los triglicéridos de las VLDL, y su actividad disminuida en el tejido adiposo podría compensarse con el aumento de su

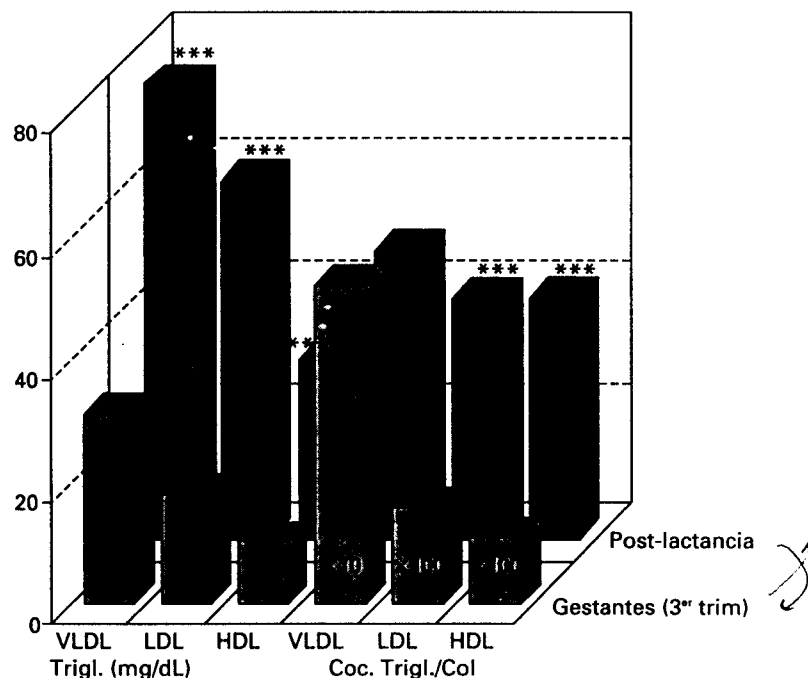


Figura 32-3. Concentraciones plasmáticas de triglicéridos en las distintas lipoproteínas circulantes y cociente triglicéridos/colesterol en estas mismas lipoproteínas de mujeres, al tercer trimestre de gestación y después de la lactancia. Los asteriscos denotan la comparación estadística entre ambos grupos: (***) = $p < 0.001$). Tomado de Montelongo y cols., 1992.

actividad, que se presenta en otros tejidos como el corazón, la placenta, y muy especialmente la glándula mamaria. Sin embargo, la actividad global de la LPL en todo el organismo, cuantificada *in vivo* mediante la administración intravenosa de heparina, se encuentra disminuida en la mujer embarazada en el tercer trimestre, y se correlaciona de forma negativa y lineal con la concentración de triglicéridos de las VLDL. Todo ello indica que la reducción global de la actividad LPL en los tejidos maternos impide, al menos en parte, un catabolismo normal de la enorme cantidad de triglicéridos de las VLDL, presente en la circulación de la madre durante el tercer trimestre de la gestación, contribuyendo también al incremento de estas lipoproteínas.

La abundancia de triglicéridos de las VLDL en el plasma materno es responsable del enriquecimiento en triglicéridos que se presenta en las lipoproteínas de mayor densidad (Fig. 32-3). Recientemente, hemos de-

mostrado que a mitad de la gestación en la mujer embarazada sana, se produce un aumento en plasma de la actividad de la denominada «proteína transferidora de ésteres de colesterol» (CETP). Esta proteína facilita el intercambio de triglicéridos por ésteres de colesterol, entre las VLDL y las lipoproteínas de más alta densidad (LDL y HDL). Así pues, la suma de una mayor cantidad de triglicéridos de las VLDL y de una actividad aumentada de la CETP permite ese acúmulo proporcional de triglicéridos en esas lipoproteínas de mayor densidad, que normalmente no los transportan.

Al mayor contenido de triglicéridos en las HDL también contribuye una disminución de la actividad de la lipasa hepática (HL) que se observa de forma manifiesta y progresiva a medida que avanza el tiempo de gestación en la mujer. Como se muestra en la Figura 32-4, en su metabolismo, las HDL reciben normalmente componentes de la superficie de las VLDL (fosfolípidos y colesterol libre) cuan-

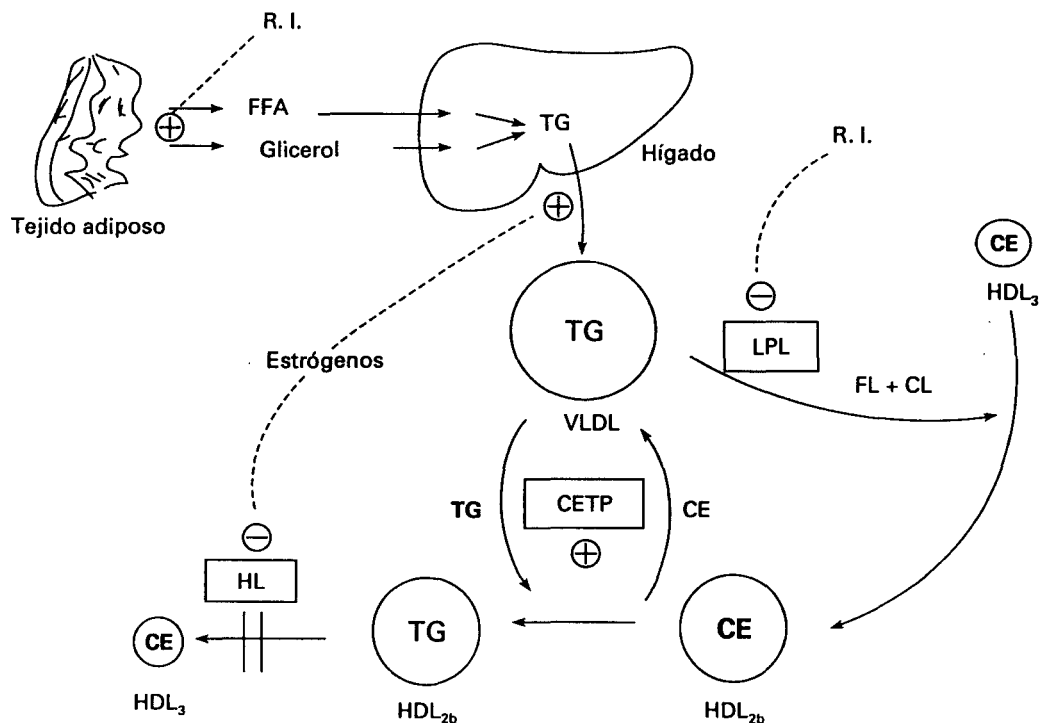


Figura 32-4. Esquema de los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo de las lipoproteínas en la gestante, y papel de los estrógenos y de la resistencia insulínica (R.I.) en los mismos. Las abreviaturas y detalles del esquema se describen en el texto.

do éstas sufren la lipólisis catalizada por la LPL, dando lugar a la conversión de las HDL₃, de pequeño tamaño y pobres en lípidos, en las HDL_{2b}, de mayor tamaño. A su vez, estas HDL_{2b} intercambian colesterol esterificado por triglicéridos derivados de las VLDL, por la acción de la CETP, dando lugar a unas HDL_{2b} ricas en triglicéridos, y ya se ha comentado antes que el proceso de enriquecimiento en triglicéridos de estas lipoproteínas está favorecido en la gestante. Las HDL₂ ricas en triglicéridos normalmente se degradan por acción de la HL, que cataliza la hidrólisis de sus fosfolípidos y triglicéridos, transformándolas de nuevo en HDL₃ pobres en lípidos. La menor actividad de la HL que se observa en la gestante puede relacionarse también con el incremento de las concentraciones de estrógenos, ya que estas hormonas disminuyen la actividad de la enzima en mujeres posmenopáusicas, y existe una correlación lineal, negativa y altamente significativa entre su actividad postheparínica en el plasma de la mujer embarazada y el logaritmo de la concentración de 17- β -estradiol.

El conjunto de estas interacciones en el metabolismo de las lipoproteínas de la gestante se resume de forma esquemática en la Figura 32-4. Entre los factores que contribuyen a los cambios que se producen debe citarse, por un lado, la intensa actividad lipolítica del tejido adiposo, que aporta los sustratos necesarios para la síntesis de triglicéridos en el hígado y su exportación a la circulación en forma de VLDL. Por otro lado, cabe también destacar al papel de los estrógenos, ya que su progresivo incremento en el plasma de la embarazada desde el inicio de la gestación, parece ser responsable de varios de los cambios más importantes que se producen en el metabolismo de las lipoproteínas: aumento de la secreción hepática de las VLDL y disminución de la actividad de la HL. Junto a estos factores y al incremento de la actividad de la CETP, se encuentra también la resistencia insulínica (RI), cuyo papel en el metabolismo de las lipoproteínas de la gestante se indica en la Figura 32-4, y se analiza a continuación.

4. PAPEL DE LA INSULINA EN LAS ADAPTACIONES METABÓLICAS DE LA GESTANTE

Durante la primera parte de la gestación, la madre se encuentra en una situación anabólica, en la que el progresivo incremento de su peso corporal libre de las estructuras fetoplacentarias corresponde al acúmulo de reservas grasas. Esta situación anabólica parece estar producida por la hiperinsulinemia que se presenta en la madre desde las primeras semanas de la gestación, cuando la sensibilidad a la insulina es todavía normal, o incluso se encuentra aumentada. De hecho, la dosis de insulina que se necesita administrar a mujeres diabéticas dependientes de insulina para mantenerlas euglicémicas es incluso inferior a la normal durante las primeras semanas del embarazo.

La situación cambia radicalmente durante el último tercio de la gestación, en el que se presenta de forma sistemática y constante una hiperinsulinemia y una resistencia generalizada a esta hormona. Los tejidos maternos que más participan en esta resistencia insulínica son el músculo esquelético de fibra roja y el tejido adiposo blanco, mientras que la glándula mamaria responde a la insulina incluso mejor que cuando no hay gestación.

Teniendo en cuenta los conocidos efectos metabólicos de la insulina, puede intuirse que muchos de los cambios metabólicos que ocurren durante el último tercio de la gestación en la madre son consecuencia de esta sensibilidad disminuida a la hormona. De hecho, mediante estudios en la rata preñada, se ha podido demostrar que esa resistencia insulínica es responsable de la actividad lipolítica aumentada del tejido adiposo y de la disminución de la actividad LPL que, normalmente, se presenta en el último tercio de la gestación, y que, como se representa también de forma esquemática en la Figura 32-4, participa activamente en los cambios que se producen en su metabolismo lipoproteico.

El mecanismo por el que se produce la resistencia insulínica en la gestante no se conoce en su totalidad, ya que aunque se han he-

cho numerosos esfuerzos para encontrar cambios del número y/o de la afinidad a los receptores de insulina, o de los transportadores de glucosa en distintos tejidos, los datos son ciertamente contradictorios y no llegan a aclarar el tema. De hecho, hay dificultad para detectar una respuesta a la insulina disminuida en tejidos aislados de gestantes, de forma que la resistencia insulínica del embarazo únicamente se manifiesta de forma evidente y consistente *in vivo*, lo que lleva a concluir que esa resistencia insulínica es el resultado de la presencia en el plasma de la gestante de factores anti-insulínicos. De entre ellos cabe recordar las hormonas propias de la gestación, como la progesterona y el lactógeno placentario, que tienen efectos anti-insulina, las hormonas contrarreguladoras, en particular, las catecolaminas, que se liberan en respuesta a los episodios de hipoglucemia que se presentan en la gestante, e incluso la propia hiperlipemia gestacional, ya que es bien conocido que las situaciones en las que hay un exagerado incremento de lípidos circulantes, normalmente terminan desarrollando una resistencia insulínica.

5. DIABETES MELLITUS Y EMBARAZO

La diabetes constituye una de las enfermedades más frecuentes que afectan durante el embarazo al pronóstico de la madre y de su futuro hijo. Alrededor del 1% de todas las embarazadas presenta diabetes antes de la gestación, y hasta en un 12% se descubre este proceso en el transcurso del embarazo. A su vez, la diabetes durante la gestación constituye un riesgo, tanto desde el punto de vista de la madre como del feto o neonato, asociándose con una mayor frecuencia de complicaciones. Se presentan alteraciones durante la propia gestación, como infecciones, hidramnios, estados hipertensivos, prematuridad; repercusión sobre el feto y neonato, con aumento de la mortalidad y morbilidad perinatales; y repercusiones a largo plazo, tanto para la madre como para su hijo, con complicaciones vasculares específicas de la

diabetes en la madre o predisposición al desarrollo posterior de diabetes en el hijo.

5.1. Control bioquímico de la diabética pregestacional durante el embarazo

Además de su valoración clínica, cuando la paciente no ha sido estudiada recientemente, se requiere un estudio bioquímico dirigido a cualificar el diagnóstico de diabetes y a alcanzar el adecuado control metabólico que obtenga unos valores de glucemia semejantes a los de las gestantes no diabéticas. Estos valores de normalidad en el caso del plasma de sangre venosa son una glucemia basal de 70-100 mg/dL (3.9-5.5 mmol/L), una glucemia posprandial (1 hora) de 100-140 mg/dL (5.5-7.8 mmol/L), una glucemia posprandial (2 horas) de 90-120 mg/dL (5.0-6.7 mmol/L), una glucohemoglobina de 4-6% y ausencia de cetonurias e hipoglucemias.

5.2. Diagnóstico bioquímico de la diabetes gestacional

Se realiza a dos niveles claramente diferenciados: despistaje y confirmación diagnóstica.

La alta incidencia de aparición de diabetes, cuando en el curso de la gestación la madre debe incrementar su secreción de insulina para compensar la resistencia a esta hormona, obliga a realizar un estudio sencillo pero sistemático a todas las mujeres embarazadas. Por su finalidad, este estudio se denomina de «despistaje», al estar dirigido a alcanzar un diagnóstico preliminar de diabetes gestacional en toda la población de gestantes, evitándose así cualquier escape del mismo. De forma habitual, este despistaje debe realizarse entre las semanas 24 y 28 del embarazo, o incluso en el primer y tercer trimestre, en caso de que existan factores de riesgo, como antecedentes familiares de diabetes, antecedentes de macrosomía fetal, obesidad e hipertrigliceridemia. La prueba de despistaje más habitual es la descrita por O'Sullivan en 1964, que consiste en la valo-

ración de la glucemia en plasma venoso una hora después de la ingestión de 50 g de glucosa, considerándose como valor patológico un resultado igual o superior a 140 mg/dL (7.8 mmol/L).

En caso de que el estudio de despistaje resultara patológico, es necesaria su confirmación diagnóstica. Para ello, se realiza una prueba completa de sobrecarga oral de glucosa, aconsejándose seguir los criterios más actuales derivados del «Four International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus» (1997), basados en los establecidos por estudios anteriores. Esta prueba debe efectuarse inmediatamente después de que la gestante haya ingerido una dieta rica en hidratos de carbono (más de 150 g de hidratos de carbono/día) durante 3 días. El día de la prueba, y tras un ayuno previo de 8 a 14 h, permaneciendo la mujer sentada y sin fumar, se extrae sangre basal, y a continuación se administran 100 gramos de glucosa por vía oral en 250 mL de agua, en el transcurso de cinco minutos. Posteriormente, se toman especímenes de sangre a 1, 2 y 3 horas, determinándose la glucosa en el plasma venoso.

Se considera positivo el diagnóstico de diabetes gestacional cuando en dos puntos tras la sobrecarga oral de glucosa los valores son iguales o superiores a los siguientes: basal, 105 mg/dL (5.8 mmol/L), 1 hora, 190 mg/dL (10.6 mmol/L), 2 horas, 165 mg/dL (9.2 mmol/L) y 3 horas, 145 mg/dL (8.1 mmol/L). En caso de que sólo se presente alteración en un punto de la prueba, ésta debe repetirse tres semanas después, para un diagnóstico preciso.

6. IMPLICACIÓN DE LAS HORMONAS PLACENTARIAS EN LOS CAMBIOS METABÓLICOS DE LA GESTANTE

En la Figura 32-5 se esquematizan los principales cambios que tienen lugar a lo largo de la gestación de las concentraciones plasmáticas de las denominadas «hormonas del embarazo» elaboradas por la placenta, la progesterona, los estrógenos, la gonadotropina coriónica (hCG) y el lactógeno placenta-

rio (hPL o hCS). El progresivo incremento de estas hormonas se realiza de forma paralela al de la secreción de insulina y al crecimiento de la unidad feto-placentaria, aunque como se observa en la Figura 32-5, los cambios en cada una de ellas son distintos, especialmente durante las primeras semanas de la gestación. Así, por ejemplo, mientras que la concentración de progesterona tiende a mantenerse constante durante las semanas 4 a la 10, debido a que el aumento de su producción por la placenta se compensa por la disminución de la producción por el cuerpo lúteo, la de estradiol aumenta de forma progresiva desde el inicio de la gestación. A su vez, los incrementos relativos que se producen a determinados tiempos varían también entre unas y otras. Así, la concentración de progesterona que se alcanza a la semana 38 es del orden de 7 veces la de la semana 4, mientras que durante este mismo período, la de estradiol aumenta del orden de 130 veces, y la de prolactina 19 veces. Los cambios más pronunciados se observan en la concentración de hCG, que se hace detectable a los 6 u 8 días de la concepción y aumenta unas 290 veces durante el primer trimestre, exhibiendo el valor más alto a la semana 10, para disminuir hasta un 90 % a la semana 24, tras un lento y progresivo incremento, que se mantiene hasta el final del embarazo (Fig. 32-5).

Estos cambios asincrónicos de la concentración de las «hormonas del embarazo» parecen desempeñar una función importante en las adaptaciones metabólicas que ocurren en la madre. En el caso de la prolactina, su contribución al metabolismo materno durante la gestación no está clara. El hecho de que en mujeres con hiperprolactinemia se haya observado una ligera reducción de la tolerancia a la glucosa, a pesar de concentraciones elevadas de insulina circulante, sugiere que la prolactina puede ejercer una acción antagonista a la de la insulina en la gestante. No está claro el papel extragonadal y metabólico que pueda ejercer la hCG, aunque se ha asociado con una pequeña actividad movilizadora de los lípidos de reserva. Los estrógenos, la progesterona y la hCS son estimuladores de las células β pancreáticas, por lo que par-

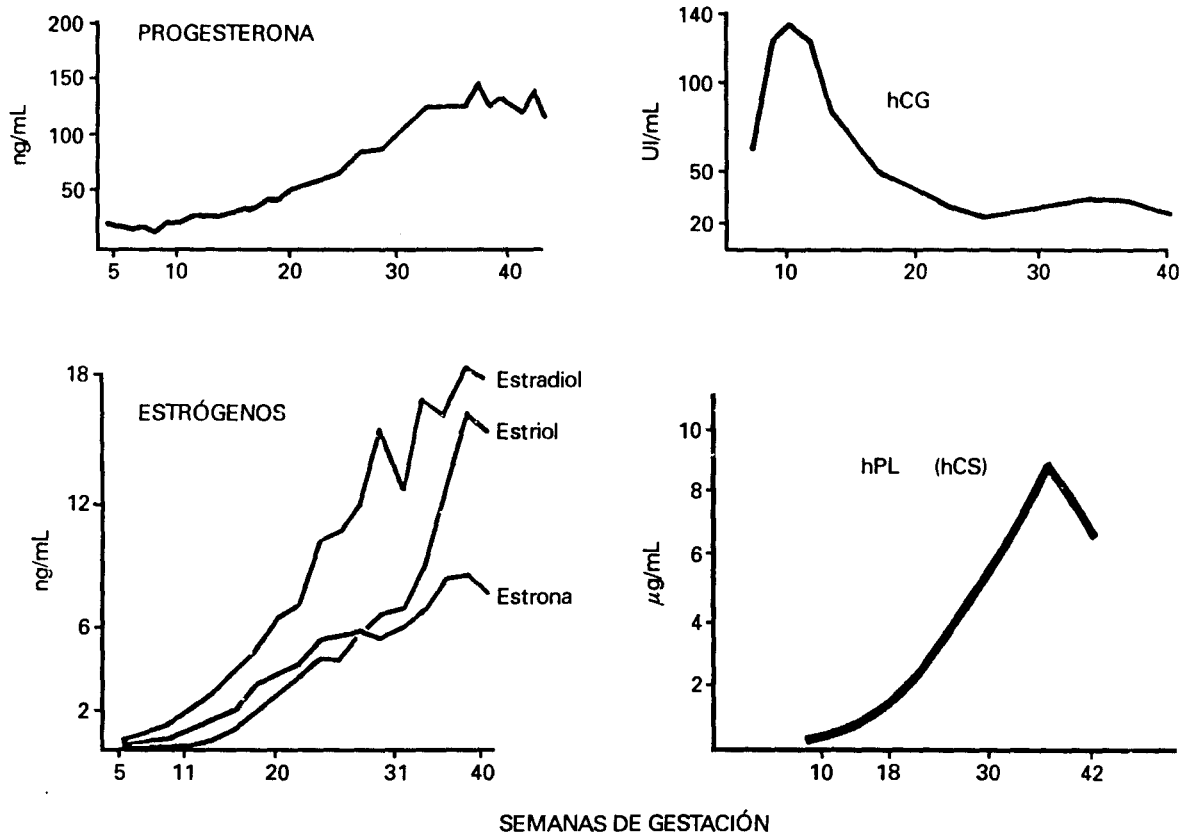


Figura 32-5. Niveles plasmáticos de las «hormonas del embarazo». Tomado de Pitkin y Spellacy, 1978.

participan en la secreción activa de insulina, característica de la gestante. La hCS tiene efecto lipolítico cuando se estudia *in vitro*, e induce resistencia insulínica cuando se infunde en no gestantes en cantidades que producen concentraciones similares a las que se alcanzan en la gestante. Aunque los estrógenos pueden incrementar la respuesta del músculo a la insulina, la progesterona antagoniza este efecto, de forma que el incremento de ambas hormonas que se presenta durante la gestación puede neutralizar los efectos contrapuestos de ambas. Antes se ha comentado que los estrógenos mimetizan una gran parte de los cambios que tienen lugar en el metabolismo de las lipoproteínas en la gestante, por lo que se piensa que participan activamente en ellos.

Cabe también indicar que, a diferencia de otras hormonas con efectos metabólicos, la producción de estas hormonas placentarias se afecta muy poco o nada por los amplios

cambios de glucosa circulante que ocurren en la transición de alimentación a ayuno de la gestante. Ello hace que su acción metabólica se realice esencialmente de una forma continuada, y que su influencia en los cambios metabólicos que tienen lugar en la madre sea muy importante, ejerciéndose de manera integral y variable en función de la etapa gestacional de que se trate, y no en función de los cambios nutricionales.

BIBLIOGRAFÍA

- ÁLVAREZ, J. J.; MONTELONGO, A.; IGLESIAS, A.; LASUNCIÓN, M. A., y HERRERA, E.: «Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women». *J Lipid Res*, 37: 299-308, 1996.
- BUCHANAN, T. A. y KITZMILLER, J. L.: «Metabolic interactions of diabetes and pregnancy». *Ann Rev Med*, 45: 245-260, 1994.

- FREINKEL, N.: «Metabolic changes in pregnancy». En: *Textbook of Endocrinology*, JD Wilson, DW Foster (eds). Saunders, Filadelfia, 438-451, 1985.
- GRUPO ESPAÑOL DE DIABETES Y EMBARAZO (G.E.D.E.): *Diabetes Mellitus y Embarazo, «Guía Asistencial»*. Sociedad Española de Diabetes, Madrid, 1-31, 1995.
- HERRERA, E.; GÓMEZ CORONADO, D., y LASUNCIÓN, M. A.: «Lipid metabolism in pregnancy». *Biol Neonate*, 51: 70-77, 1987.
- HERRERA, E.; LASUNCIÓN, M. A., y ASUNCIÓN, M.: «Placental transport of free fatty acids, glycerol and ketone bodies». En: *Fetal and neonatal physiology*, R Polin, WW Fox (eds). Saunders, Filadelfia, 291-298, 1992.
- HERRERA, E.; LASUNCIÓN, M. A.; PALACÍN, M.; ZORZANO, A., y BONET, B.: «Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era». *Diabetes*, 40 (suppl. 2): 83-88, 1991.
- KNOPP, R. H.; BONET, B.; LASUNCIÓN, M. A.; MONTELONGO, A., y HERRERA, E.: «Lipoprotein metabolism in pregnancy». En: *Perinatal Biochemistry*, E. Herrera, RH Knopp (eds). CRC Press, Boca Raton 1992, 19-51, 1992.
- MOE, A. J.: «Placental amino acid transport». *Am J Physiol Cell Physiol*, 268: C1321-C1331, 1995.
- MONTELONGO, A.; LASUNCIÓN, M. A.; PALLARDO, L. F., y HERRERA, E.: «Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women». *Diabetes*, 41: 1651-1659, 1992.
- O'SULLIVAN, J. B., y MAHAN, C. M.: «Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy». *Diabetes*, 13: 278-285, 1964.
- PITKIN, R. M., y SPELLACY, W. N.: «Physiologic adjustments in general». En: *Laboratory indices of nutritional status in pregnancy*. Committee on Nutrition of the Mother and Preschool Child. National Academy of Sciences, Washington, 1-8, 1978.
- ROSENN, B. M.; MIODOVNIK, M.; KHOURY, J. C., y SIDDIQI, T. A.: «Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy». *Obstet Gynecol*, 87: 568-574, 1996.
- RYAN, E. A.; O'SULLIVAN, M. J., y SKYLER, J. S.: «Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique». *Diabetes*, 34: 380-389, 1985.
- SHAMBAUGH, G. E.; METZGER, B. E., y RADOSEVICH, J. A.: «Nutrient metabolism and fetal brain development». En: *Perinatal biochemistry*. E. Herrera, R. H. Knopp (eds.). CRC Press, Boca Ratón 1992, 213-231, 1992.
- VILLAR, J.; COGSWELL, M.; KESTLER, E.; CASTILLO, P.; MENÉNDEZ, R., y REPKE, J. T.: «Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight». *Am J Obstet Gynecol*, 167: 1344-1352, 1992.