

## TOLERANCIA A LA GLUCOSA EN EL EMBARAZO NORMAL

Drs.: ROLANDO CALDERON, L. A. LLERENA y LEOPOLDO MUNIVE  
Unidad de Endocrinología, Hospital A. Loayza. Lima, Perú

Entre los numerosos cambios metabólicos y hormonales que ocurren en la mujer ha merecido especial atención el estudio del metabolismo de los hidratos de carbono, por cuanto se había observado que el embarazo puede ser un factor diabetogénico (1) o agravar el cuadro de las pacientes con Diabetes Mellitus (2).

Los resultados contradictorios obtenidos cuando se realiza la Prueba de Tolerancia a la Glucosa por vía oral, en la que se ha encontrado un alto porcentaje de anormalidad (3, 4) ha llevado a numerosos autores a preferir el método endovenoso para realizar este estudio (5); se ha encontrado que el embarazo normal no modifica esta prueba e incluso algunos autores (5) han encontrado una mejoría en la tolerancia a la glucosa y ha sido descrito un estado de hiperinsulinismo en el transcurso de la gestación (6, 7).

En nuestro medio son escasos los estudios del metabolismo de los hidratos de carbono durante el embarazo; Ramírez Saavedra (8) determinó valores de la Glicemia Basal en 150 gestantes, distribuidas en 50 gestantes de cada trimestre y pudo comprobar que la cifra de la glicemia basal iba disminuyendo conforme avanzaba la gestación.

Consideramos entonces de interés hacer el estudio de la curva de la tolerancia a la glucosa endovenosa en un grupo de mujeres gestantes del tercer trimestre y comparar sus resultados con un grupo de mujeres no gestantes.

### MATERIAL Y METODOS

Constituyen nuestra casuística un total de 36 mujeres, las que han sido agrupadas de la siguiente manera:

**Grupo I.**— Constituido por 15 mujeres no gestantes, nacidas y que viven a nivel del mar cuyas edades fluctúan entre los 18 y 40 años, clínicamente normales.

**Grupo II.**— Constituido por 21 mujeres gestantes del tercer trimestre, nacidas y que viven a nivel del mar, cuyas edades fluctúan entre los 18 y 40 años, clínicamente normales que recibían control Médico obstétrico en el Hospital Materno Infantil de San Bartolomé de Lima.

En ambos grupos se descartó la existencia de Diabetes en la familia y la distribución por edades fue comparable, teniendo un valor medio en gestantes y no gestantes respectivamente.

Asimismo se descartó a las mujeres que tenían una historia obstétrica desfavorable (abortos, muertes uterinas, fetos grandes de peso mayor a los 4.0 Kgs., pre-eclampsia) ya que todos estos factores han sido señalados que pueden ser precursores de un estado de diabetes franca (9).

#### **Determinación de la tolerancia a la glucosa por vía endovenosa.**

A las mujeres en ayunas se les tomó una muestra de sangre venosa para la determinación de la glicemia basal.

Luego a través de una vena diferente se les inyectó 40 ml. de una solución al 50% de glucosa (20 grs.) en un período de dos minutos.

A continuación se les tomó muestras de sangre venosa (2 cc.) a los 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos.

La determinación de la glicemia se realizó por el método de Somogyi-Nelson (10) que determina sólo glucosa y no otras sustancias reductoras por lo que los valores basales normales con este método son de 60 a 100 mgs. %.

### RESULTADOS

Los resultados encontrados en el presente trabajo están expresados en la Gráfica I (y en el Cuadro N° 1).

En la Gráfica I, se puede apreciar la diferencia de la Curva de Tolerancia a la Glucosa Endovenosa, de las mujeres no gestantes y las gestantes del tercer trimestre.

La curva de las mujeres no gestantes está representada por líneas continuas y de las gestantes por líneas discontinuas.

Haciendo un análisis de la Gráfica y de acuerdo con las cifras obtenidas en el estudio estadístico, se puede observar que la cifra de la glicemia basal es menor en las mujeres gestantes que en las no gestantes, con alto significado estadístico ( $P < 001$ ).

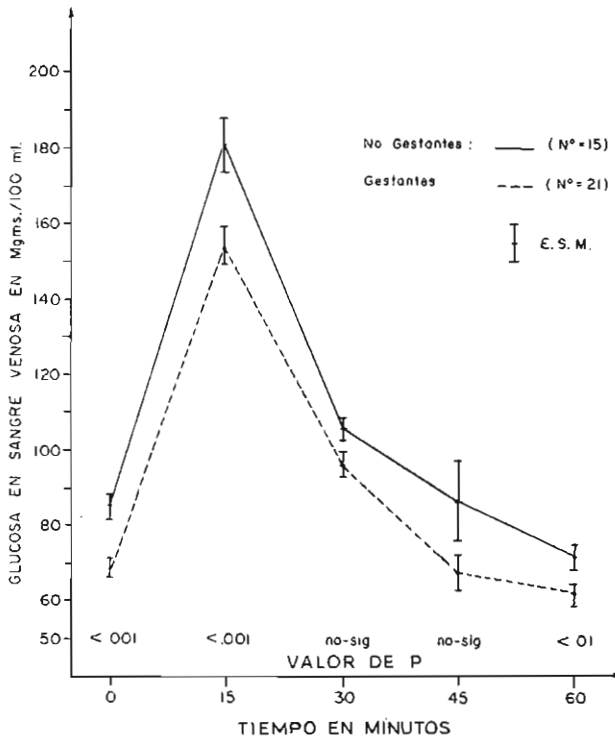
De los puntos de la curva, el valor alcanzado a los 15 minutos de la inyección es también significativamente menor en las mujeres gestantes, también con alto significado estadístico ( $P < 001$ ).

En los puntos de los 30 y 45 minutos también son menores aunque sin significado estadística.

Al finalizar la prueba, o sea a los 60 minutos, las glicemias tanto del grupo de mujeres gestantes como de las no gestantes, alcanzan un valor más bajo que el valor obtenido inicialmente, lo que está de acuerdo con el conocido efecto de una hipersecreción de insulina frente a una sobrecarga de glucosa (11). Este último valor también es significativamente menor en las mujeres gestantes ( $P < 0.01$ ).

GRAFICA N° 1

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ENDOVENOSA (20g)  
EN MUJERES NO GESTANTES Y EN GESTANTES DEL TERCER  
TRIMESTRE



En el Cuadro N° 1 se puede observar los valores de glicemia encontrados en las mujeres control y gestantes, tanto en la fase basal como a los 15', 30', 45' y 60', después de la inyección endovenosa de 40 ml. de glucosa (20 gr.).

CUADRO N° 1

## Prueba de Tolerancia a la Glucosa i. v. en Mujeres Gestantes y grupo control

(Valores expresados en mg. % son media $\pm$ Error Std.)					
	Basal	15'	30'	45'	60'
15 Mujeres No Gestantes	85.6 $\pm$ 1.7	182.8 $\pm$ 7.0	105.5 $\pm$ 2.3	86.7 $\pm$ 10.1	71.4 $\pm$ 3.9
21 Mujeres Gestantes del 3er. Trimestre . . . . .	69.3 $\pm$ 2.2	154.9 $\pm$ 5.2	97.8 $\pm$ 4.3	67.1 $\pm$ 4.4	61.7 $\pm$ 2.9

## DISCUSION

La prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral, uno de los procedimientos más útiles y más ampliamente utilizado en clínica presenta ciertas dificultades de interpretación durante el embarazo, debido, entre otras razones, a las variaciones en la absorción de la glucosa por el intestino que pueden presentarse en este estado (12) y a ello se debe que en algunos casos de embarazos normales puedan obtenerse resultados anormales (4, 13, 14).

Las pruebas de tolerancia a la glucosa endovenosa basadas en las colecciones de sangre después de una hora no son sensibles por cuanto la concentración de glucosa sanguínea usualmente cae rápidamente a un mínimo en aproximadamente una hora, después de lo cual los niveles sanguíneos obtenidos reflejan procesos de estabilización tales como la salida de glucosa hepática en respuesta a la hipoglicemia (15, 16).

La tolerancia a la glucosa endovenosa en una hora que es la técnica empleada en el presente trabajo, permite observar la caída proporcional de la glucosa en sangre y tener una idea mejor sobre la utilización de la misma por los tejidos (17).

El problema del efecto del embarazo sobre la hemostasis de la insulina ha sido revisado recientemente por Freinkel (18). Se ha sugerido que en el embarazo hay una mayor elaboración de insulina endógena que es necesaria para mantener una tolerancia a la glucosa normal. El hallazgo histo-

lógico de hiperplasia de las células beta, en la gestación normal (19, 20) y el mayor nivel de insulina en plasma demostrado por Leake y Burt (6) y por Spellacy y Goetz (7) durante la gestación normal están en acuerdo con este postulado y explicarían el hallazgo de una glicemia basal menor (5, 21) y de la mejoría a la tolerancia a la glucosa en el embarazo normal (5).

En nuestro medio, Ramírez Saavedra (8) que realizó la determinación de la glicemia basal en 50 gestantes de cada trimestre ha encontrado que este nivel iba disminuyendo conforme avanzaba la gestación, siendo más pronunciada la caída en el tercer trimestre. Estas determinaciones fueron hechas con la técnica de Follin-Wu que da valores más altos de glicemia ya que incluye otras sustancias reductoras (22).

Wilkerson y O'Sullivan (23), en un estudio de tolerancia a la glucosa en 752 embarazos no seleccionados y empleando para la determinación de la glicemia la misma técnica seguida por nosotros, encuentra como valor basal 69.3 mgs. por ciento, lo que concuerda perfectamente con el valor obtenido por nosotros, que es también de 69.3 mgs. %.

No hay evidencia de que el embarazo altere la actividad funcional de los sitios extrauterinos en los cuales es normalmente degradada la insulina; así, extractos de hígado de ratas grávidas y no grávidas no exhiben apreciable diferencia en su potencia insulinolítica (24) además la degradación de insulina en ratas no grávidas y en ratas examinadas entre una y ocho horas después de expulsado el feto no difiere significativamente (25).

Considerando que el nivel de glicemia es el resultado de la interacción de numerosos factores, algunos de ellos destinados a elevar la glicemia y que han sido denominados "Factores contra insulínicos", es importante considerar qué papel podrían jugar estos factores durante el embarazo. La determinación de la hormona de crecimiento por un método muy sensible como el inmunológico no ha permitido establecer que haya una alteración constante durante el embarazo (26). La elevación de los glucocorticoides plasmáticos que se observa normalmente durante el embarazo (27, 28) resulta del aumento en el plasma de la globulina transportadora de los mismos (28), sin embargo, estudios con corticoides marcados con isótopos radioactivos han permitido definir que no hay una alteración en la utilización de los tejidos. La lodo proteína se encuentra también elevada durante el embarazo (29), como resultado de una elevación en la globulina ligadora o transportadora de la Tiroxina (30), pero los estudios en primates embarazadas han permitido demostrar que esta elevación no se acompaña de un aumento en la entrega tisular de Tiroxina (31).

En este campo de los antagonistas a la insulina durante el embarazo no hay estudios definitivos sobre el papel que pudieran jugar algunos prin-

cipios recientemente descritos como la substancia con efecto lactogénico y con similitudes inmunológicas a la hormona de crecimiento que ha sido aislada de las placentas de mamíferos (32, 33) o el antagonista a la insulina ligado a la albúmina descrito por Vallance-Owen (34).

El hecho de que los ácidos grasos libres estén elevados después del ayuno de una noche en el embarazo (35, 36) y que la inyección endovenosa de glucosa dé respuestas subnormales en la caída de los ácidos grasos durante el embarazo (36) podrían sugerir que algún factor, quizá de origen hipofisiario, y de acción lipolítica esté presente. En todo caso una elevada concentración de ácidos grasos antagonizaría, *per se*, la acción de la insulina, tal como ha sido sugerido recientemente por Randle (37).

Hay que considerar finalmente el papel que podrían jugar el feto y la placenta en el mantenimiento de la homeostasis de la insulina durante el embarazo. Ha sido demostrado en ratas que tanto la placenta como diversos tejidos del feto tienen capacidad para destruir la insulina (38). Sin embargo, en este mismo tipo de trabajo no ha sido posible demostrar que una apreciable cantidad de insulina atraviesa la placenta (39) por lo que el papel del feto como órgano destructor de insulina durante el embarazo queda así limitado. De otro lado, Buse, Roberts y Buse (40) trabajando en seres humanos no han podido demostrar que la insulina radioactiva administrada a mujeres, horas antes del parto, se acumule en la sangre fetal a pesar de que estaba notablemente acumulada en la placenta, esto haría pensar que la placenta, frente a la insulina, como también ante numerosas substancias, actúa como un órgano protector del feto. Estos hallazgos se han confirmado cuando se ha determinado simultáneamente el nivel de insulina en sangre materna y en sangre fetal y se ha hallado que éste es más elevado en la sangre materna (41). La presencia de la placenta constituye un factor de aceleración en el catabolismo de la insulina, como ha sido demostrado por Goodner y Freinkel (25), que encuentran en ratas gestantes la remoción de insulina del plasma en mucho mayor que en ratas no gestantes. Esto podría explicar por qué en la gestante se induce una mayor secreción de insulina a fin de mantener una cantidad normal de la hormona en la sangre y permitir por lo tanto una mejor regulación de la glicemia.

#### RESUMEN

- 1.— Se estudiaron dos grupos de mujeres: 15 mujeres no gestantes y 21 gestantes del tercer trimestre.  
Se realizó la curva de tolerancia a la glucosa endovenosa en una hora.
- 2.— Los resultados obtenidos son los siguientes: En la cifra basal de glicemia hay una cifra significativamente menor en las mujeres gestantes.

- En la curva de tolerancia a la glucosa, los puntos a los 15 y a los 60 minutos son significativamente más bajos en las gestantes.
- 3.— Se concluye que en el embarazo normal hay una menor cifra de glicemia en ayunas y que la tolerancia a los Hidratos de Carbono no está disminuída, y aún puede estar aumentada.
  - 4.— Se demuestra la utilidad de la curva de tolerancia a la glucosa endovenosa en una hora como método de estudio del metabolismo de la glucosa.

#### SUMMARY

In a group of 21 third trimester pregnant women the intravenous glucose tolerance test in one hour was performed. For comparison a group of 15 non pregnant women matched for age were submitted to the same procedure.

There is a significant lower level of fasting blood glucose in the pregnant group and also at 15 and 60 minutes during the intravenous glucose tolerance test.

It is concluded that normal pregnancy is associated with a lower level of fasting blood glucose and an improvement in the tolerance to glucose.

The results of the present work must be taken into account when an interpretation of glucose tolerance during pregnancy is made.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HOET, J. P., LUKENS, F. D. W. Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes*. 3 : 1, 1954.
2. JONES, W. S.: The severity of diabetes in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 71 : 318, 1956.
3. LUND, C. J., WEISE, W. H.: Glucose tolerance and excessively large babies in nondiabetic mothers. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 65 : 815, 1953.
4. HURWITZ, D., JENSEN, D.: Carbohydrate metabolism in normal pregnancy. *New Eng. J. Med.* 234 : 327, 1946.
5. SILVERSTONE F. R. SOLOMONS, E., and RUBRICIUS, J.: Rapid intravenous glucose tolerance test in pregnancy. *J.: Clin. Invest.* 40 : 2180, 1961.
6. LEAKE, N. H., BURT, R. L.: Insulin-like activity in serum during pregnancy. *Diabetes* 11 : 419, 1962.
7. SPELIACY, W., GOETZ, F.: Plasma insulin in normal late pregnancy. *New Eng. J. Med.* 268 : 988, 1963.
8. RAMIREZ SAAVEDRA: "Valores de la glicemia normal en el embarazo de 150 casos de los Hospitales Obrero y Belón de Trujillo": Tesis de bachiller. Fac. Medicina U.N.M. de S.M. 3588, 1956.
9. WELSH, G. W.: Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy. *Diabetes* 6 : 466, 1960.
10. NELSON, A.: Photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J. of Biological Chemistry.* 153 : 375, 1944.
11. SAMAAAN, N., FRASES, R., DEMPSTER, W. J. The "typical" and "atypical" forms of Serum Insulin. *Diabetes*: 12 : 339, 1963.
12. HANSEN, R.: Zur Physiologie des Magens in der Schwangerschff. *Zentralbl. F. Gynak.* 61 : 2306-14, 1937.
13. KAPLAN, N. M.: Tolbutamide tolerance test in carbohydrate metabolism evaluation. *Arch. Inter. Med.* 107 : 212, 1961.
14. COBLEY, J. F. C. C., LANCASTER, A. C.: Carbohydrate tolerance in pregnancy. *Med. J. Australia.* 1 : 171-75, 1955.

15. SILVERSTONE, F. A., BRANDFONBRENER, M., SHOCK, N. W., and YIENGST, M. J.: Age difference in the intravenous tolerance test and the response to insulin. *J. Clin. Invest.* 36 : 504-14, 1957.
16. WEST, K. M., and WOOD, D. A.: The intravenous glucose tolerance test. *Amer. J. Med. Sci.* 238 : 25-37, 1959.
17. SILVERSTONE, F. A., SOLOMONS, E., and RUBRICIUS, J. The rapid Intravenous Glucose Tolerance Test in obstetrical Patients with a Family History of Diabetes. *Diabetes* 12 : 308, 1963.
18. FREINKEL, N. The affect of pregnancy on Insulin Homeostasis. *Diabetes* 13 : 260, 1964.
19. ROSENLOECHER, K.: Die Veränderungen. Des Pankreas in der Schwangerschaft bei Mensch und tier. *Arch. f. Gynakol.* 151 : 567, 1932.
20. FLORENTIN, P., PICARD, D., and WEISS, M.: Modifications du pancreas endocrine au cours de la gestación. *Comp. Rend. Soc. Biol.* 117 : 188, 1934.
21. HACEN, A. Blood sugar tidines during pregnancy in normal and possible prediabetics. *Diabetes.* 10 : 438, 1961.
22. ZAIDMAN, V. MAX: Contribución al estudio de la prueba oral de la respuesta a la tolbutamida en el diagnóstico de la Diabetes Mellitus. Tesis de Bachiller. Fac. Medicina de la U.N.M. de S.M. 1963.
23. WILKERSON H. L. y O'SULLIVAN J. B. A study of glucose tolerance and Screening Criteria in 752 Unselected Pregnancies. *Diabetes* 12 : 313, 1963.
24. GOODNER, C. J., and KREINKEL, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy: The degradation of insulin by extracts of maternal and fetal structures in the pregnant rat. *Endocrinology* 65 : 957, 1959.
25. GOODNER, C. J., and FREINKEL, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy: The turnover of I-131 - Insulin in the pregnant rat. *Endocrinology* 67 : 862, 1960.
26. GLICK, S. M., ROTH, I., YALOW, R. S., and BERSON, S. A.: Immunoassay of human growth hormone in plasma. *Nature* 199 : 784, 1963.
27. BAYLISS, R. I. S., BROWNE, C., ROUND, B. P., and STEINBECK, A. W.: Plasma 17-hydroxy-corticosteroids in pregnancy. *Lancet* I : 62, 1955.
28. YATES, E. F., and URQUHART, J.: Control of plasma concentration of adrenocortical hormones. *Physiol. Rev.* 42 : 359, 1962.
29. HEINEMANN, M., JOHSON, C. E. and MAN, E. B.: The Serum-precipitable Iodine concentrations during pregnancy. *J. Clin. Invest.* 27 : 91, 1948.
30. DOWLING, J. T. FREINKEL, N., and INGBAR, S. H.: Thyroxine - binding by sera of pregnant women, newborn, infants, and women with spontaneous abortions, *J. Clin-Invest.* 35 : 1263, 1956.
31. DOWLING, J. T., HUTCHINSON, D. R. HINDLE, W. R. and KLEEMAN, C. R.: Effects of pregnancy on iodine metabolism in the primate. *J. Clin. Endocr.* 21 : 779, 1961.
32. JOSIMOVICH, M. B., and MAC LARE, J. A.: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. *Endocrinology* 71 : 209, 1962.
33. KAPLAN, S. L., and Grumbach, N. M.: Studies of a human and simian placental hormone with growth hormone-like and prolactin-like activities. *J. Clin. Endocr.* 24 : 80, 1964.
34. VALLANCE - OWEN, J., and LILLEY, M. D.: An Insulin antagonist associated with plasma-albumin. *Lancet.* I : 804, 1961.
35. BURT, R. : Plasma nonesterified fatty acids in normal pregnancy and the puerperium. *Obstet. Gynec.* 15 : 460, 1960.
36. BLEICHER, S. J., O'SULLIVAN, J. B., and FREINKEL, N.: Interrelationships among glucose, insulin and Free fatty acids in pregnancy. *Clin. Res.* 12 : 262, 1964. (Abstract.).
37. RANDLE, P. J., GARLAND, P. B., HALES, C. N., and NEWSHOLME, E. A.: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus.
38. KREINKEL, N., and GOODNER, C.J.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. I The metabolism of insulin by human placental tissue. *J. Clin. Invest.* 39 : 116, 1960.
39. GOODER, C. J., and KREINKEL, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy IV. Studies on the metabolism of insulin. *J. Clin. Invest.* 41 : 29, 1962.
40. BUSE, M. G., ROBERTS, J., and BUSE, J.: The role of the human placenta in the transfer and metabolism of insulin. *J. Clin. Invest.* 41 : 29, 1962.
41. SPELLACY, W. N., GOETZ, F. C. and GREENBERG, B. Z.: Placental transfer of insulin. *Clin. Res.* 11 : 300, 1963. (Abstract.).