

GLOBULINA LIGANTE DE HORMONAS SEXUALES EN PUERPERAS Y SUS RECIEN NACIDOS CON DESNUTRICION INTRAUTERINA

Santiago Muzzo¹, Abraham Zvaighaft² y Patricio Cañas³

Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Universidad de Chile, Santiago, Chile

RESUMEN

Se estudió la capacidad de unión de los estrógenos a la globulina ligante sérica en puérperas y sus recién nacidos que presentaban desnutrición intrauterina. Las muestras de sangre se obtuvieron de una vena periférica dentro de las tres primeras horas post-parto en las madres, y del cordón umbilical en los recién nacidos. La globulina ligante se midió de acuerdo a la técnica de Mickelson y Petra. Se encontró que las madres de recién nacidos desnutridos tenían disminuida la capacidad de unión de la dehidrotestosterona (DHT) a la globulina sérica, en comparación a las madres de recién nacidos adecuados para su edad gestacional (10.63 ± 1.61 vs 19.25 ± 2.18 μg DHT/dl suero, respectivamente), mientras que los recién nacidos desnutridos la tenían aumentada

Manuscrito modificado recibido: 14-12-82.

- 1 Jefe, Unidad de Endocrinología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Casilla 15138, Santiago 11, Chile.
- 2 Instructor Segundo, de la citada Unidad.
- 3 Ayudante Primero, Unidad de Bioquímica, INTA.

en contraste con los recién nacidos adecuados para su edad gestacional (1.01 ± 0.24 vs 0.77 ± 0.18 , respectivamente). Estos resultados sugieren que por descenso en la producción de los precursores adrenales fetales de estrógenos, las madres de recién nacidos desnutridos *in utero* tienen disminuida la globulina ligante de hormonas sexuales, lo que podría ser un mecanismo compensatorio para aumentar el flujo placentario.

INTRODUCCION

Es un hecho conocido que la mayor parte de los estrógenos circulan unidos a una globulina plasmática, llamada globulina ligante de hormonas sexuales, la cual une tanto estrógenos como andrógenos (1). Del total de los estrógenos plasmáticos sólo el 3-5% circula libre, el cual es el que ejerce su acción sobre la célula blanco (2). Se acepta que esta globulina ligante no sólo tiene una acción de transporte de los estrógenos, sino que también regularía la cantidad circulante de estrógenos libres (3, 4). Estudios realizados en conejas castradas al 10º día de gestación y tratadas sólo con progesterona, han demostrado que producen fetos y placentas de mayor tamaño (5), lo cual sería el resultado de una hiperplasia celular (6). Al investigar el flujo placentario con microesferas radiactivas, se ha visto que el estrógeno tiene un efecto inverso sobre el flujo placentario, es decir, a menor nivel, mayor flujo y viceversa (7). Se ha observado, asimismo, que los niveles elevados de estrógenos totales y de globulina ligante de estrógenos durante el embarazo, son producidos especialmente por la unidad feto-placentaria (8). Así, la adrenal fetal produce los precursores, y la placenta los convierte a estrógenos. Muchos de los aspectos clínicos, anatómicos y bioquímicos descritos en la desnutrición intrauterina se parecen a los hallazgos en la desnutrición postnatal temprana o calórico-proteínica (9, 10), semejanzas que para muchos investigadores sugieren que el poco crecimiento fetal es el resultado de una desnutrición fetal (11). Se ha observado, por ejemplo, que en 100% de los recién nacidos con poco peso para edad gestacional se presenta hipoglicemia sintomática (12). En la rata desnutrida *in utero* se ha descrito un menor número de células en el sistema nervioso sin recuperación al rehabilitar (13), lo que indica riesgo de daño encefálico que puede producir el crecimiento inadecuado del feto dentro del útero. Por otra parte, la excreción urinaria de estrógenos totales, tanto como el peso de la placenta, están disminuidos durante el embarazo de madres que tienen re-

cién nacidos con desnutrición intrauterina, en comparación con embarazos normales de igual edad gestacional (14, 15). También se ha demostrado que las mujeres embarazadas con fetos anencefálicos excretan pequeñas cantidades de estrógenos urinarios, lo que correlaciona con la poca cantidad de tejido adrenal existente en estos fetos (16).

Dada la posible influencia del nivel de estrógenos en el crecimiento fetal a través de su acción en el flujo placentario, nos interesó determinar qué cantidad de estrógenos circula unida a la globulina ligante, en la púérpera y en su recién nacido con desnutrición intrauterina.

MATERIAL Y METODOS

Se definió como desnutrido intrauterino al recién nacido cuyo peso corporal estaba por debajo del percentil 10 de la Tabla de Lubchenko para edad gestacional. La mayoría fueron recién nacidos a término, pequeños para su edad gestacional, no existiendo siempre igual intensidad en el compromiso de la talla. Se descartaron aquéllos con malformaciones congénitas evidentes y otras patologías causantes de desnutrición intrauterina como las cardíacas y del sistema nervioso central, entre otras. Se usaron como testigo los recién nacidos a término cuyo peso corporal era adecuado para la edad gestacional. Además, se estudiaron las madres de ambos grupos de niños. Se recolectaron muestras de sangre de las madres dentro de las tres primeras horas post-parto, y del cordón umbilical de los recién nacidos antes de que fuera ligado. Se extrajeron los sueros, y se guardaron congelados a -20°C durante un período de 4 a 8 semanas, hasta su procesamiento. La proteína ligante sérica de hormonas sexuales se midió de acuerdo al método descrito por Mickelson y Petra (17). El principio de este método se basa en la absorción del complejo de la proteína ligante sérica de hormonas sexuales con dihidrotestosterona tritida (DHT- H_3)⁴ en discos de papel filtro de dietilaminoetil-celulosa⁵, lo que se produce por el punto isoelectrico ácido de la proteína ligante (18). Una alícuota del suero del paciente se incubó con DHT- H_3 a 25°C por 15 minutos; 100 μl de la muestra se coloca-

4 5α -Dihidrotestosterona $1,2\text{-}^3\text{H}$ (55 Ci/m mol) Amersham/Searle.

5 Filtros Whatman Grado DE-81 (2, 3 cm de diámetro).

ron en los discos de papel filtro de celulosa y se lavaron con una solución buffer.

Los discos se colocaron en frascos con 10 cc de líquido de centelleo (4.2 g PPO, 0.04 g POPOP, 69.8 g naftaleno, 300 cc xilol, 300 cc dioxano, 330 cc etanol absoluto) y se contaron en un contador de centelleo líquido Nuclear Chicago, Marck I, con una eficiencia de 33 a 35%. La significancia de los resultados de RN-AEG y de RN-PEG entre las madres, y entre los RN-AEG y RN-PEG se analizaron estadísticamente por la prueba de "t" de Student.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observan los valores de globulina ligante de hormonas sexuales expresadas como μg DHT unida/dl suero. Las madres que dieron a luz recién nacidos con peso adecuado para la edad gestacional tuvieron valores significativamente más altos que aquéllas cuyos recién nacidos eran pequeños para su edad gestacional (13.25 ± 2.18 vs 10.63 ± 1.61 , respectivamente; $P < 0.001$). En cambio, los recién nacidos adecuados para su edad gestacional acusaron niveles de proteína ligante de hormonas sexuales más bajos que los recién nacidos pequeños para su edad gestacional (0.77 ± 0.18 vs 1.01 ± 0.24 , respectivamente; $P < 0.005$). Existió mayor tendencia a la hemólisis en las muestras de los recién nacidos desnutridos, los que fueron eliminados del estudio, lo que explica la diferencia en el número de madres y recién nacidos.

Los niveles de globulina ligante de hormonas sexuales de las madres embarazadas a término fueron alrededor de 12 veces mayores que los niveles de los recién nacidos a término, adecuados a su edad gestacional, lo que concuerda con los valores descritos en la literatura.

DISCUSION

Los niveles de globulina ligante de hormonas sexuales de mujeres normales en el puerperio inmediato, medidos en el presente estudio, son discretamente inferiores a los descritos en la literatura para mujeres embarazadas a término (13.25 vs 14.17 μg DHT unido/dl, respectivamente). En cambio, los valores de recién nacidos coinciden con lo descrito en la literatura, es decir, tienen

TABLA 1
GLOBULINA LIGANTE DE HORMONAS SEXUALES
(μ g DHT unido/dl de suero)

	Promedio	Desviación estándar	No. de casos	p ^c
Madres de RN-AEG	13.25	2.18	24	
Madres de RN-PEG	10.63	1.61	20	< 0.001
RN-AEG ^a	0.77	0.18	23	
RN-PEG ^b	1.01	0.24	14	< 0.005

^a RN-AEG = Recién nacido - adecuado para la edad gestacional.

^b RN-PEG = Recién nacido - pequeño para la edad gestacional.

^c Significancia entre las madres de RN-AEG vs de RN-PEG y entre los RN-AEG vs RN-PEG.

niveles semejantes, sin diferencia de sexo e iguales al del hombre adulto (17).

Se sabe que los altos niveles de estrógenos presentes durante el embarazo son producidos especialmente por la unidad feto-placentaria. Las adrenales fetales producen precursores de estrógeno como el sulfato de dehidroepiandrosterona, los cuales son transformados a estrógenos en la placenta (8).

Asimismo, es sabido que el funcionamiento del eje hipotálamo hipofisario-suprarrenal fetal comienza en los primeros meses de gestación, siendo independiente al de la madre (19). Además, también se sabe que la desnutrición intrauterina en animales de experimentación producen una atrofia suprarrenal (10) posiblemente por falta de estimulación por la ACTH hipofisaria. Así, se ha descrito una importante atrofia suprarrenal (16), en fetos anencefálicos, en los que hay déficit global de hormonas hipofisarias. En la literatura se informa además, que las placentas de embarazadas con desnutrición durante la gestación son de peso inferior a lo normal, y tienen un menor número de células (20). Como se sabe, la síntesis de globulina ligante de hormonas sexuales se efectúa en el hígado, y su producción es estimulada por los mayores niveles de estrógenos, e inhibida por altos niveles de andrógenos (1).

El hecho de encontrar disminuidos los niveles de globulina

ligante de hormonas sexuales en madres que tuvieron hijos pequeños para su edad gestacional, podría indicar una menor síntesis hepática de esta proteína. En la literatura se describe que los estrógenos urinarios de madres con fetos con desnutrición intrauterina se encuentran disminuidos más o menos en un 40% (21), mientras que los estrógenos unidos, a juzgar por los niveles de globulina ligante descritos por nosotros, tendrían un descenso de menor cuantía; ello haría sospechar que los estrógenos libres estarían también disminuidos. Dado que se piensa que los niveles de estrógenos libres tienen un efecto inverso sobre el flujo placentario, esto sugeriría que el descenso de estrógenos en la desnutrición intrauterina podría estar jugando un rol, aumentando el flujo placentario para compensar la alteración de crecimiento fetal. Por otro lado, el incremento de la globulina ligante en los fetos desnutridos podría deberse a un aumento en la producción de estrógenos o a una disminución en la producción de andrógenos por parte de las adrenales fetales. Dado el hecho que la desnutrición intrauterina produce una disminución del tamaño de las adrenales fetales, parece más posible un descenso en la producción de hormonas suprarrenales fetales, como consecuencia de una menor estimulación por la ACTH hipofisiaria fetal. Esta menor secreción de hormonas suprarrenales fetales produciría una menor entrega de precursores como el sulfato de dehidroepiandrosterona a la placenta, con la consecuente menor formación de estrógenos.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo señalarían que la globulina ligante de hormonas sexuales podría ser un buen indicador de desnutrición intrauterina. A la vez, el descenso de esta globulina en madres de recién nacidos pequeños para su edad gestacional, podría indicar un mecanismo de compensación en la desnutrición intrauterina.

SUMMARY

SEX HORMONE BINDING GLOBULIN IN MOTHERS AND THEIR INTRAUTERINE MALNOURISHED NEWBORNS

The purpose of this research was to study the binding capacity of

estrogens to the sex hormone-binding globulin (SHBG) in mothers and their intrauterine malnourished newborns. Blood samples were obtained from mothers at delivery, and from babies, of the umbilical cord. SHBG was measured according to the method of Mickelson and Petra. It was found in mothers of malnourished babies that the binding capacity of serum protein to dehydrotestosterone (DHT) was significantly decreased in comparison to the controls (10.63 ± 1.61 vs 13.25 ± 2.18 $\mu\text{g DHT/dl serum}$, respectively), whereas it was significantly increased in intrauterine malnourished newborns (1.01 ± 0.24 vs 0.77 ± 0.18 , respectively). These results suggest that SHBG decrease in mothers of intrauterine malnourished newborns occurs due to a decrease in the production of fetal adrenal hormone precursors and may, therefore, be a compensating mechanism to increase placental flow.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, D. C. Sex-hormone-binding globulin. *Clin. Endocrinol.*, **3**: 69-96, 1974.
2. Burke, C. W. & D. C. Anderson. Sex-hormone-binding globulin is an estrogen amplifier. *Nature*, **240**: 38-40, 1972.
3. Baird, D. T., R. Horton, C. Longcope & J. F. Tait. Steroid dynamic under steady-state condition. *Recent. Progr. Hormone Res.*, **25**: 611-664, 1969.
4. Heyns, W. & P. De Moor. Kinetics of dissociation of 17β -hydroxysteroids from the steroid binding β -globulin of human plasma. *J. Clin. Endocrinol.*, **32**: 147-154, 1971.
5. Abdul-Karim, R. W., R. E. L. Nesbitt Jr., M. H. Drucker & P. T. Rizk. The regulatory effect of estrogens on fetal growth. I. Placental and fetal body weights. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **109**: 656-661, 1971.
6. Beydoun, S. N., R. W. Abdul-Karim & M. E. Haviland. The regulatory effect of estrogens on fetal growth. III. Placental deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **120**: 918-921, 1974.
7. Abdul-Karin, R. W. & N. W. Bruce. The regulatory effect of estrogens on fetal growth. II. Uterine and placental blood flow in rabbits. *J. Reprod. Fert.*, **30**: 477-480, 1972.
8. Amoroso, E. C. Placentation. En: *Physiology of Reproduction*. A. S. Parkers (Ed.). London, Marshall's Longmans Green and Co., 1952, p. 127-143.
9. McBurney, R. D. The undernourished full term infant: A case report. *West. J. Surg. Obstet. Gynecol.*, **55**: 363-368, 1947.
10. Naeye, R. L. Malnutrition: Probable cause of fetal growth retardation.

- Arch. Pathol.**, **79**: 284-291, 1965.
11. Scott, K. E. & R. Usher. Fetal malnutrition: Its incidence, causes and effects. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **94**: 951-963, 1966.
 12. Neligan, G. A., E. Robson & J. Watson. Hypoglycemia in the newborn: A sequel of intrauterine malnutrition. **Lancet**, **1**: 1282-1284, 1963.
 13. Zamenhof, S., E. Van Marthens & F. L. Margolis. DNA (cell number) and protein in neonatal brain: Alteration by maternal dietary protein restriction. **Science**, **160**: 322-323, 1968.
 14. Shoerman, R. P. Some aspects of the urinary excretion of pregnadiol in pregnancy. **J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.**, **66**: 1-11, 1959.
 15. Winick, M. & A. Noble. Quantitative changes in ribonucleic acids and protein during normal growth of rat placenta. **Nature**, **212**: 34-35, 1966.
 16. Benirshke, K. Adrenals in anencephaly and hydrocephaly. **Obstet. Gynecol.**, **8**: 412-425, 1956.
 17. Mickelson, K.E. & P.H. Petra. A filter assay for the sex steroid binding protein (SBP) of human serum. **Febs Letters**, **44**: 34-38, 1974.
 18. VanBaelen, H., W. Heyns & P. De Moor. Microheterogeneity of the testosterone binding globulin of human pregnancy serum demonstrated by isoelectric focusing. **Ann. Endocrinol. (Paris)**, **30**: 199-203, 1969.
 19. Grumbach, M. M. & S. L. Kaplan. Ontogenesis of growth hormone, insulin, prolactin and gonadotropin secretion in the human fetus. En: **Foetal and Neonatal Physiology**. Cambridge, Mass., Cambridge University Press, 1973, p. 462-487.
 20. Winick, M. Cellular growth of human placenta. III. Intrauterine growth failure. **J. Pediat.**, **71**: 390-395, 1967.
 21. Yousem, H., J. Seitchick & D. Solomon. Maternal estriol excretion and fetal dismaturity. **Obstet. Gynecol.**, **28**: 491-494, 1966.