



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-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)

Herrera, E.: *Metabolismo en la gestación e implicaciones de la dieta durante la gestación y la lactancia en la salud del adulto*: En "Atención Farmacéutica en Pediatría", J. Herrera Carranza y J.C. Montero Torrejón, eds., Elsevier, Amsterdam, pg. 273-285, 2007

METABOLISMO EN LA GESTACIÓN E IMPLICACIONES DE LA DIETA DURANTE LA GESTACIÓN Y LA LACTANCIA EN LA SALUD DEL ADULTO

Emilio Herrera Castrillón

Resumen	273	Efectos a largo plazo en la salud por modificaciones en la dieta durante la gestación o la lactancia	281
Introducción	274	Malnutrición	283
Cambios metabólicos que ocurren en la madre a lo largo de la gestación	275	Papel de los lípidos de la dieta	284
Carbohidratos y aminoácidos en la gestante	275	Consideraciones finales y perspectivas	284
Metabolismo lipídico en la madre y sus repercusiones en el feto	276	Bibliografía	285
Papel de los ácidos grasos de la dieta durante la gestación o la lactancia en el desarrollo intrauterino y posnatal	281		

RESUMEN

Durante la gestación se producen una serie de cambios metabólicos en la madre dirigidos a garantizar el adecuado y continuo aporte de sustratos al feto para sostener su normal desarrollo. En los dos primeros tercios de la gestación, en que el crecimiento del feto es pequeño, la madre se encuentra en una situación anabólica en la que se produce un acúmulo de depósitos grasos. En el último tercio, el metabolismo de la madre se hace catabólico, con un

incremento en la movilización de sus depósitos grasos y de la producción hepática de triglicéridos, disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo y aumento del contenido de triglicéridos en todas las lipoproteínas circulantes. La presencia en la placenta de receptores de lipoproteínas, de lipasas y de proteínas que unen a los ácidos grasos garantiza el aporte de ácidos grasos esenciales (AGE) y de sus derivados de cadena larga al feto. Una reducción de AGE en la dieta durante la gestación se asocia a un menor creci-

miento fetal, pero un efecto similar se observa también cuando la dieta se suplementa con proporciones elevadas de aceite de pescado, rico en ácidos grasos n-3 (ω -3), que inhiben competitivamente la actividad de la Δ^6 -desaturasa, dando lugar a una deficiencia en ácido araquidónico y un aumento en la susceptibilidad a la peroxidación lipídica. Además de retrasar el desarrollo posnatal, estos cambios predisponen a la aparición de diabetes cuando son adultos. También la malnutrición durante la primera mitad de la gestación o la lactancia dan lugar a un retraso en el desarrollo de la descendencia, con efectos negativos en las relaciones glucosa-insulina en la edad adulta. A su vez, una dieta rica en colesterol desencadena una mayor hipercolesterolemia en la gestante que en la no gestante, lo que puede causar lesiones en el feto, predisponiéndolo a sufrir aterosclerosis en etapas avanzadas de la vida. Desconocemos aún las ventanas de seguridad de cantidad, calidad y temporalidad de cambios en la dieta durante la etapa perinatal, por lo que se necesitan más estudios antes de realizar recomendaciones dietéticas descontroladas, que pueden tener consecuencias negativas e irreversibles en el riesgo de padecer determinadas patologías en el adulto.

INTRODUCCIÓN

Mediante estudios epidemiológicos se ha llegado a la conclusión de que un bajo peso al nacer se asocia a la predisposición de padecer determinadas patologías en el adulto, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión, obesidad o diabetes. Aunque esta hipótesis ha sido ampliada, añadiendo al menor peso al nacer un lento crecimiento en el primer año de vida, seguido de una rápida ganancia de peso, se considera que una agresión medioambiental (y, en particular, nutricional) durante la vida intrauterina puede cambiar o programar el normal desarrollo del feto, dando lugar a alteraciones que no se ponen de manifiesto hasta la edad adulta.

Durante las primeras 8 semanas después de la concepción, el crecimiento del embrión es muy pequeño, y aunque no contiene la descripción de la persona en la que se va a convertir, sí que dispone en sus genes del «programa» nece-

sario para llegar a convertirse en una persona. Sin embargo, a partir de la novena semana de la concepción, que corresponde al periodo fetal, se inicia un rápido crecimiento que se mantiene hasta después del nacimiento. Durante este periodo se produce una rápida división celular, que corresponde al crecimiento de los tejidos, que tiene lugar a tiempos distintos de unos a otros, y ocurre en los denominados «periodos críticos» para cada uno de ellos. Este crecimiento depende de los nutrientes y del oxígeno que le llegan, y el feto responde a la escasez de los mismos enlenteciendo la división celular, especialmente la de aquellos tejidos que se encuentren en dicho periodo crítico. El enlentecimiento que se produce en la división celular como consecuencia de la malnutrición es el resultado de una acción directa o indirecta, alterando las concentraciones de factores de crecimiento o de hormonas que participan en el crecimiento, entre las que cabe destacar la insulina.

Uno de los efectos de la malnutrición durante la vida intrauterina es la disminución permanente del número de células en determinados órganos. Otros efectos de la malnutrición que dan lugar a cambios permanentes en la «programación» del organismo son cambios en la distribución de los tipos celulares, en los patrones de secreción hormonal, en la actividad metabólica e incluso en la propia estructura del organismo. No hay duda de que todos los organismos estamos programados desde las primeras etapas del desarrollo. Recientemente se ha puesto de manifiesto que algunas de las consecuencias de la malnutrición durante determinadas etapas del desarrollo permanecen indetectables hasta la edad adulta, en que se manifiestan con cambios en el metabolismo del colesterol, alteración de las relaciones glucosa/insulina con mayor riesgo de padecer diabetes, y la alteración de una amplia gama de parámetros metabólicos, endocrinos e inmunológicos.

Así pues, la nutrición durante la etapa intrauterina influye en el desarrollo y puede dar lugar a cambios adaptativos y permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo del recién nacido, con consecuencias tanto en su peso como en su posterior desarrollo. La disponibilidad de nutrientes en el feto depende de los que cruzan la placenta, que a su vez dependen de la nutrición materna. A pesar de ello, desconocemos el

verdadero impacto de la dieta materna sobre el desarrollo fetal, y aunque no se ha podido estudiar de una forma directa cómo puede afectar la intervención dietética durante la gestación en humanos al desarrollo fetal, hay estudios en ovejas y ratas demostrando que la malnutrición de la madre da lugar a retraso intrauterino y tiene efectos negativos a largo plazo, alterando la tolerancia a la glucosa en los adultos.

El continuo aporte de nutrientes procedentes de la circulación materna al feto controla su normal desarrollo. La glucosa es el metabolito que cruza la placenta más abundantemente, seguida de los aminoácidos. Sin embargo, aunque los lípidos la cruzan con mayor dificultad, juegan un papel fundamental en el desarrollo fetal. De hecho, cambios en la disponibilidad de determinados lípidos como consecuencia de variaciones en la composición de grasas de la dieta de la madre tienen importantes implicaciones en el desarrollo fetal y posnatal. A su vez, desviaciones en el metabolismo lipídico de la madre, como es el caso de la hipercolesterolemia, pueden dar lugar a alteraciones en el feto y lo predisponen a la aterosclerosis en la edad adulta. Dadas sus importantes implicaciones en las enfermedades del adulto, en este capítulo se pretenden revisar los aspectos más relevantes del metabolismo durante la etapa perinatal, así como la influencia que tienen los cambios en la nutrición durante esta fase de la vida en la predisposición a largo plazo a las mencionadas patologías. Puesto que se han publicado recientemente amplias revisiones tanto sobre los cambios metabólicos que tienen lugar en la madre a lo largo de la gestación (13-15) como sobre la influencia de alteraciones en la dieta durante la etapa perinatal en el peso al nacer y sus consecuencias en la patología del adulto (16-22), vamos a limitarnos aquí a constatar los hechos más relevantes sobre estos temas, trasladando al lector a esas revisiones para consultar bibliografía más específica.

CAMBIOS METABÓLICOS QUE OCURREN EN LA MADRE A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

Durante los dos primeros tercios de la gestación, en que el crecimiento fetal es escaso, la madre acumula una considerable cantidad de reservas metabólicas, preferentemente en for-

ma de grasas, lo que es facilitado por su hiperinsulinemia y una sensibilidad insulínica normal, o incluso aumentada. Sin embargo, durante el último tercio de la gestación, en que el crecimiento del feto es muy rápido, la madre cambia a una situación catabólica. Esto se manifiesta mediante una acelerada degradación de las reservas grasas que había acumulado (activa lipólisis del tejido adiposo), que es facilitada por una disminuida sensibilidad insulínica (resistencia insulínica), que se presenta regularmente en esta última etapa de la gestación. Estos cambios en la sensibilidad insulínica que tienen lugar en la madre a lo largo de la gestación, junto con su hiperfagia, son responsables en gran parte de su activo anabolismo, que se presenta durante los dos primeros tercios, y de su acelerado catabolismo en el último tercio.

Carbohidratos y aminoácidos en la gestante

La tendencia a episodios de hipoglucemia es una característica de la gestante, y se produce sobre todo en el tercer trimestre, y en especial en los períodos de ayuno. Esto ocurre a pesar de que, precisamente en estas condiciones, la gestante tiene aumentada su actividad gluconeogénica, siendo el glicerol derivado de la lipólisis del tejido adiposo un sustrato preferente para esta vía metabólica. Puesto que el consumo de glucosa por los tejidos maternos está disminuido como consecuencia de la resistencia insulínica, la hipoglucemia de la gestante es el resultado de la intensa transferencia de glucosa materna al feto. De hecho, para el feto la glucosa es un sustrato oxidativo esencial, y al no estar capacitado para hacer gluconeogénica, su aporte de glucosa depende únicamente de la que le llega de la madre. Cuantitativamente, la glucosa materna es transportada a través de la placenta incluso más eficazmente que los aminoácidos (figura 17.1). Su transferencia placentaria se realiza mediante un proceso de difusión facilitada, por lo que es dependiente del gradiente materno-fetal de glucosa, de forma que cambios en los niveles circulantes de glucosa en la madre influyen directamente en los del feto.

A diferencia de la glucosa, la concentración de aminoácidos en plasma fetal es normalmente superior a la del plasma materno, debido a

que su transferencia placentaria se realiza mediante un proceso activo, dependiente de energía metabólica y de transportadores selectivos. De hecho, como se observa en la figura 17.2, en el caso de la rata, la concentración de aminoácidos no difiere entre las ratas vírgenes y preñadas, cuando están alimentadas, mientras que la concentración en aminoácidos es muy superior en el plasma del feto que en el de la madre. Sin

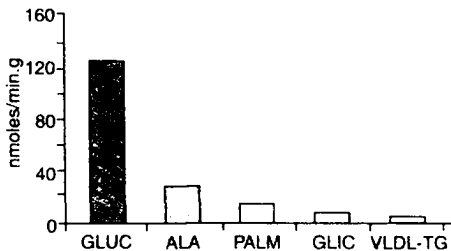


Figura 17.1 Transferencia comparativa de diferentes nutrientes en la placenta de rata *in situ*, al día 20 de gestación, determinada según se describe en Maternal factors modulating nutrient transfer of fetus, de Lasuncion MA y cols. ALA, alanita; GLIC, glicerol; GLUC, glucosa; PALM, ácido palmítico; VLDL-TG, triglicéridos asociados a VLDL.

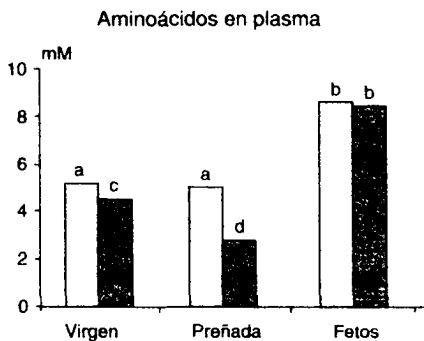


Figura 17.2 Niveles plasmáticos en ratas vírgenes y en preñadas de 20 días, y en sus respectivos fetos, alimentadas (barras blancas) y tras un ayuno de 24 horas (barras sombreadas). Las letras indican las comparaciones estadísticas entre los grupos: letras iguales indican que la comparación no es significativa, mientras que letras distintas indican que la comparación es estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

embargo, un ayuno de 24 horas produce una mayor disminución de los niveles de aminoácidos en el plasma de la rata preñada que en el de la virgen, mientras que los niveles de aminoácidos en plasma del feto en ayunas permanecen iguales a los que se observaban cuando la madre estaba alimentada (véase figura 17.2). Así pues, incluso el ayuno de la madre no afecta a los niveles de aminoácidos en la circulación fetal, dando lugar a un cociente de aminoácidos feto/madre que es muy superior al observado cuando los animales son estudiados alimentados. Estos resultados ponen de manifiesto el eficaz mecanismo de transferencia de aminoácidos a través de la placenta, garantizando su adecuado aporte al feto, el cual los utiliza preferentemente como elementos esenciales para la formación de sus tejidos. Esto es también responsable de las tendencias de la madre a desarrollar hipoaminoacidemia.

Metabolismo lipídico en la madre y sus repercusiones en el feto

Como se observa en la figura 17.1, los lípidos atraviesan la placenta en menor proporción y con mayor dificultad que otros metabolitos. A pesar de ello, en la gestante se producen regularmente dos cambios importantes en su metabolismo lipídico: acúmulo de grasas de reserva en sus tejidos y desarrollo de hiperlipidemia. Como cabría esperar, es el tejido adiposo de la madre el principal responsable de estos cambios.

Metabolismo del tejido adiposo

Una característica común de la gestación es el incremento en los depósitos grasos de la madre durante los dos primeros tercios de la gestación, mientras que durante el último tercio hay una disminución de dichos depósitos, como consecuencia de un incremento neto de su degradación. Puesto que el tejido donde tienen lugar estos cambios es el tejido adiposo, en la figura 17.3 se resumen las principales vías metabólicas del mismo, encaminadas preferentemente al depósito y movilización de los triglicéridos que en él se acumulan. El acúmulo de depósitos grasos que ocurre en la primera parte de la gestación es el resultado de la hiperfagia materna, que permite el adecuado aporte de sustratos, y se une a un aumento en la síntesis de glicéridos en el tejido adiposo, la cual corresponde tanto a la for-

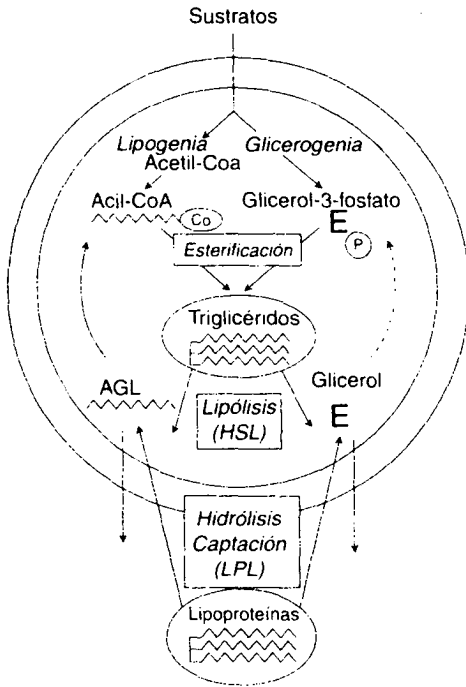


Figura 17.3 Esquema de las principales vías metabólicas del tejido adiposo blanco. AGL: ácidos grasos libres; HSL: lipasa sensible a las hormonas; LPL: lipoproteína lipasa. La línea de trazos indica que este paso se realiza en muy escasa proporción.

mación de ácidos grasos en forma de acil-CoA (lipogenia) como a la del glicerol-3-fosfato (glicerogenia) que los esterifica. Este efecto es consecuencia del aumento en la sensibilidad insulínica del tejido adiposo de la madre que tiene lugar precisamente en la primera fase de la gestación, que se sabe que estimula ambas vías metabólicas, la lipogenia y la glicerogenia, así como su esterificación, activando también la lipoproteína lipasa (LPL), responsable de la hidrólisis y captación de los triglicéridos circulantes, mientras que inhibe la lipasa sensible a las hormonas (HSL) (véase figura 17.3). El resultado neto de estas interacciones es el acúmulo de triglicéridos en el tejido adiposo blanco, que es precisamente lo que ocurre en la gestante a lo largo de los dos primeros tercios de la gestación.

Durante el último tercio de la gestación se produce una disminución de las grasas corporales que se habían acumulado, que es el resul-

tado de dos cambios en el tejido adiposo: una disminución de la actividad de la LPL y una activación de la lipólisis. La LPL, anclada mediante moléculas de sulfato de heparano en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos, hidroliza los triglicéridos que circulan en sangre asociados a las lipoproteínas ricas en ellos, quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), y los productos que se forman, ácidos grasos y glicerol, son captados por el tejido subyacente. De esta forma, la acción de la LPL es un requisito para la captación de grasas por el tejido adiposo. Mientras que a lo largo de los dos primeros tercios de la gestación hay escasos cambios en la actividad LPL del tejido adiposo, en el último tercio se produce una importante disminución de la actividad de esta enzima. Así pues, este efecto reduce la captación de lípidos circulantes por el tejido adiposo, lo que, unido a un incremento en su actividad lipolítica, contribuye a la movilización neta de las grasas de la madre en el último tercio de la gestación, en el que el ritmo de crecimiento del feto, y consecuentemente sus necesidades nutritivas, es máximo.

La actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre aumenta en el último tercio de la gestación, y los productos de la lipólisis, ácidos grasos libres (AGL) y glicerol, salen a la sangre, donde se incrementa su concentración. Puesto que la transferencia placentaria de estos productos es relativamente baja (véase figura 17.1), su principal destino es el hígado de la madre, donde son transformados en sus formas activas, acil-CoA y glicerol-3-fosfato, respectivamente, para ser reesterificados en la síntesis de triglicéridos. Estos triglicéridos se unen a la apoproteína B-100, al colesterol y a los fosfolípidos, formando VLDL, que salen a la circulación (figura 17.4). La condición de resistencia insulínica y el incremento en la concentración de estrógenos que tiene lugar en esta etapa de la gestación contribuyen activamente a estos cambios.

En los períodos de ayuno, la actividad lipolítica del tejido adiposo aumenta de forma importante en la gestante. En estas condiciones, aparte de la utilización de los productos de la lipólisis en la formación de triglicéridos, el glicerol puede utilizarse para la síntesis de glucosa a través de la gluconeogenia y los AGL para la β -oxidación en la formación de acetil-CoA y la

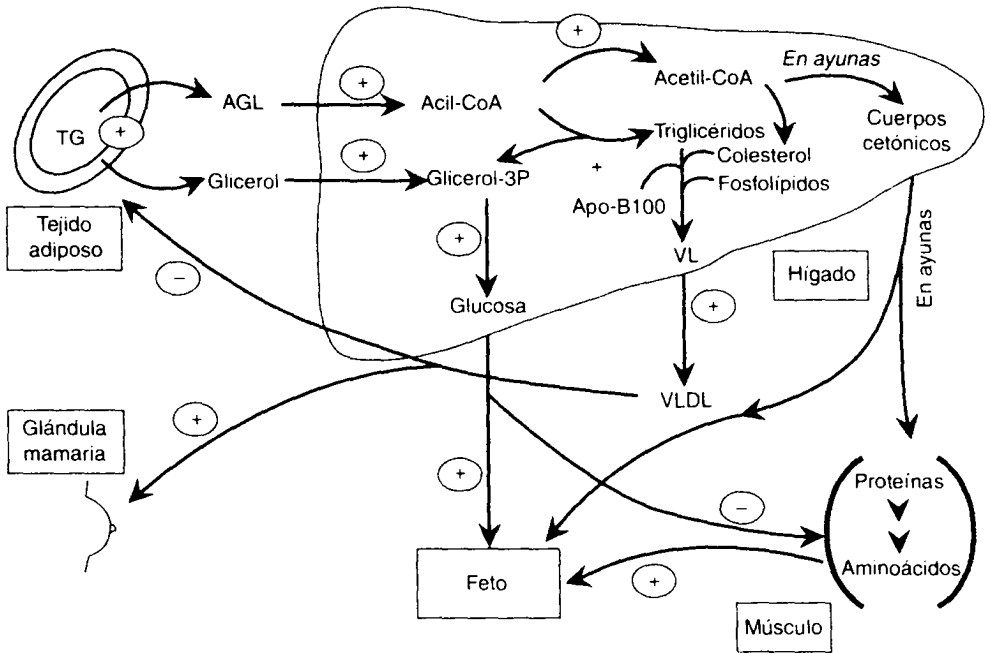


Figura 17.4 Interrelaciones metabólicas en el último tercio de la gestación. AGL, ácidos grasos libres; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. El signo (+) indica vías o reacciones aumentadas y el signo (-), vías disminuidas.

síntesis de cuerpos cetónicos (véase figura 17.4). Precisamente estas vías metabólicas aumentan muy intensamente en la gestante al tercer trimestre, y en particular en los períodos de ayuno, y estos cambios metabólicos son importantes para el feto: por un lado, la utilización preferente de glicerol para la síntesis de glucosa garantiza la disponibilidad de glucosa al feto cuando la de otros metabolitos también esenciales para su desarrollo, como los aminoácidos, está reducida; por otro lado, los cuerpos cetónicos cruzan eficazmente la placenta y pueden ser utilizados por el feto tanto como sustratos oxidativos como para la síntesis de lípidos cerebrales, por lo que su aumentada síntesis en el lado materno contribuye también a cubrir las necesidades metabólicas del feto en los períodos de ayuno de la madre (figura 17.4).

Hiperlipidemia materna

Durante el último tercio de la gestación se desarrolla una hiperlipidemia que corresponde a un incremento en los niveles circulantes de tri-

glicéridos más que a los de colesterol o de fosfolípidos y que puede asociarse al aumento de la actividad lipolítica del tejido adiposo. Esos triglicéridos aumentan tanto en las VLDL como en las lipoproteínas de densidad más alta, que normalmente los transportan en mucha menor proporción, las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL).

El aumento de los triglicéridos circulantes en la gestante es el resultado de varios factores. Por un lado, el aumento de la llegada al hígado de glicerol y ácidos grasos derivados de la lipólisis del tejido adiposo, que incrementa la producción hepática de triglicéridos, que salen a la circulación asociados a las VLDL (véase figura 17.4). Por otro lado, como se resume en la figura 17.5, la disminución de la actividad LPL del tejido adiposo, comentada anteriormente, que, junto con esa mayor producción hepática de las VLDL, da lugar a un aumento en los niveles circulantes de VLDL, ricas en triglicéridos. A su vez, la abundancia de triglicéridos en las VLDL se asocia también a un aumento en

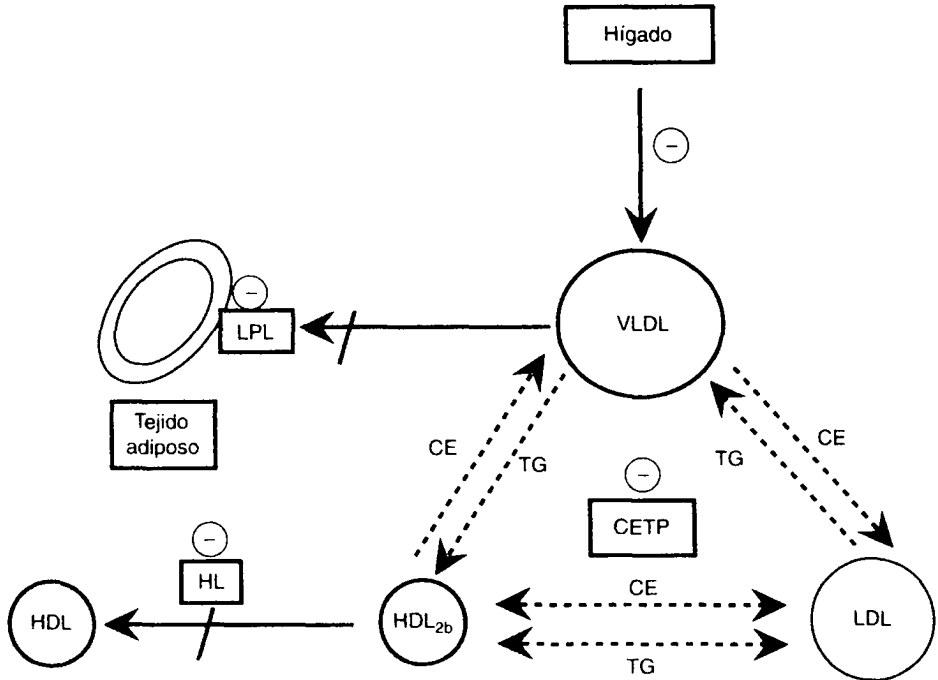


Figura 17.5 Esquema de los cambios en el metabolismo de lipoproteínas en el último trimestre de la gestación, encaminados a un incremento de los niveles circulantes de VLDL en plasma y a un enriquecimiento en triglicéridos en las lipoproteínas de mayor densidad, LDL y HDL. CE, ésteres de colesterol; CETP, proteína transferidora de ésteres de colesterol; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HL, lipasa hepática; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. El signo (+) indica vías o reacciones aumentadas y el signo (-), vías disminuidas.

la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), que mediante el intercambio de triglicéridos de las VLDL por los ésteres de colesterol en las lipoproteínas de más alta densidad, LDL y HDL, facilita el acúmulo de triglicéridos en estas lipoproteínas (véase figura 17.5). Por último, se produce también en la madre una disminución de la actividad de la lipasa hepática (HL) como consecuencia de la elevación de los estrógenos, lo que inhibe la conversión de las partículas HDL_{2b}, de gran tamaño y ricas en triglicéridos, en HDL₃, de pequeño tamaño y ricas en colesterol esterificado pero pobres en triglicéridos, permitiendo el acúmulo de las primeras (véase figura 17.5).

Llegada de ácidos grasos al feto

El feto, para la síntesis de sus lípidos estructurales y de compuestos funcionales, como los

eicosanoides, necesita tanto de los AGL (ácido linoleico [18:2 n-6 o ω-6] y ácido linolénico [18:3 n-3 o ω-3]) como de sus derivados poliinsaturados de cadena larga (LC-PUFA), tales como el ácido araquidónico (20:4 n-6), procedente del primero, y al ácido eicosapentaenoico (EPA) (20:5, n-3) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (22:6 n-3), procedentes del segundo (figura 17.6). La capacidad del feto para sintetizar LC-PUFA a partir de sus precursores es escasa, por lo que tanto los AGL como los LC-PUFA deben proceder de la circulación materna, a través de la placenta. Estos ácidos grasos no circulan en el plasma materno en forma libre, sino esterificados en los triglicéridos presentes en las distintas lipoproteínas, que no atraviesan directamente la placenta, como se observa en la figura 17.1 para el caso de las VLDL. Sin embargo, como se muestra en la ta-

bla 17.1, la placenta cuenta con receptores para el reconocimiento de todas las lipoproteínas circulantes, con diferentes actividades lipolíticas (LPL, fosfolipasa A₂ y triglicérido lipasa intracelular), e incluso con proteínas que se unen específicamente a los ácidos grasos, facilitando su captación y transporte intracelular. Todo ello permite que los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas de la madre sean captados, hidrolizados y reesterificados en la placenta, que así logra disponer regularmente de una reserva de ácidos grasos esterificados en forma de triglicéridos y de fosfolípidos, que subsiguientemente son hidrolizados, y los ácidos grasos liberados se difunden en la circulación fetal.

Así pues, la hiperlipidemia de la madre es una constante durante el último tercio de la gestación, y juega un papel fundamental en la llegada de AGL y LC-PUFA al feto. De hecho, mediante estudios en animales experimentales se ha demostrado que el tratamiento con fármacos hipolipemiantes durante la gestación tiene consecuencias indeseables para el desarrollo fetal, por lo que su utilización en estas circunstancias está claramente desaconsejada.

La presencia de proteínas específicas que unen a los ácidos grasos en la placenta (véase tabla 17.1) hace que también se puedan captar los escasos AGL y LC-PUFA que circulan en la sangre de la madre en forma de ácidos grasos libres. De hecho, mediante estudios en sistemas aislados de placenta se ha demostrado que existe una gradación en la eficacia de esta captación de ácidos gra-

dos: docosahexanoico > linolénico > linoleico > ácido araquidónico. Este proceso parece contribuir también de forma activa a la captación de ácidos grasos por la placenta y a su metabolismo intrínseco: transformación en prostaglandinas y otros eicosanoides, incorporación a fosfolípidos de membrana, oxidación o síntesis en la propia placenta, así como a su transferencia al feto.

En consecuencia, la contribución de todos estos procesos determina el transporte placentario de ácidos grasos y su selectividad, permitiendo incluso el enriquecimiento proporcional de algunos de los LC-PUFA, como los ácidos docosahexanoico y araquidónico, en el lado fetal con relación al materno.

Colesterol

A pesar de los conocidos efectos indeseables de un exceso de colesterol en sangre, este compuesto es una parte esencial de las membranas celulares y precursor de ácidos biliares, de hormonas esteroideas y de moléculas implicadas en la regulación de procesos metabólicos (como los oxisteroles); a su vez, también participa en procesos de diferenciación celular y comunicación intercelular. Todo ello justifica que las demandas de colesterol por parte del embrión y el feto sean relativamente altas, habiéndose demostrado en varias especies tanto la transferencia placentaria de colesterol como su síntesis por tejidos fetales.

En el hombre, la comparación de los niveles de colesterol en plasma materno y fetal ha lle-

Tabla 17.1 Relación de receptores de lipoproteínas, actividades enzimáticas y proteínas que unen a ácidos grasos presentes en la placenta humana, relacionadas con el metabolismo de las lipoproteínas y el transporte de ácidos grasos

Receptores de lipoproteínas	Actividades enzimáticas	Proteínas que unen a ácidos grasos
Receptores de VLDL	Lipoproteína lipasa	Proteína de la membrana plasmática (p-FABPm). Proteínas que unen ácidos grasos en corazón e hígado (H-FABP y L-FABP)
Receptores-LDL: Receptores <i>scavengers</i> Proteína relacionada con el receptor LDL	Fosfolipasa A ₂	Translocasa de ácidos grasos
Receptores HDL	Triglicérido lipasa	Proteína transportadora de ácidos grasos (FATP)

vado a obtener correlaciones positivas en los fetos más jóvenes, de 6 meses. Ello indica un eficaz transporte de colesterol del lado materno al fetal, de forma que el colesterol materno parece contribuir activamente al colesterol fetal durante los primeros 6 meses de vida intrauterina. Sin embargo, en etapas más avanzadas de la gestación no se ha podido demostrar esa correlación, y se ha llegado a la conclusión de que la contribución de la madre al colesterol fetal en esta etapa es escasa. Dada la capacidad del feto de síntesis de colesterol, estos datos permiten sugerir que en los últimos meses de gestación el feto sintetiza el colesterol que necesita.

PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA DIETA DURANTE LA GESTACIÓN O LA LACTANCIA EN EL DESARROLLO INTRAUTERINO Y POSNATAL

Aunque durante la gestación resulta fundamental para el normal desarrollo del feto disponer de la cantidad adecuada de ácidos grasos polinsaturados, su exceso puede dar lugar a situaciones indeseables. Una reducción en los AGL de la dieta durante la gestación se asocia a un menor crecimiento neonatal, y en mujeres sanas los niveles de LC-PUFA en plasma se correlacionan con los del feto o recién nacido. A su vez, la suplementación de la dieta con aceite de pescado (rico en ácidos grasos n-3) durante la gestación incrementa los niveles plasmáticos de ácido docosahexaenoico en la madre y en los recién nacidos. Sin embargo, y aunque estos resultados han llevado a proponer que durante el último trimestre de la gestación la dieta de la madre debe ser suplementada regularmente con aceite de pescado, esta práctica podría tener efectos negativos. La presencia en exceso de algún LC-PUFA en la dieta puede inhibir competitivamente las D⁶ y D²-desaturasas, que controlan la conversión de los AGL en sus derivados LC-PUFA de las series n-3 y n-6, y consecuentemente inhibir la síntesis endógena de otros LC-PUFA que pudieran ser también esenciales para el normal desarrollo fetal. De hecho, cuando se consumen altas cantidades de aceite de pescado, los niveles de ácido araquidónico en sangre disminuyen como resultado de la abundancia en ácidos eicosapentanoico

(20:5 n-3) y docosahexaenoico (22:6 n-3) en ese aceite y la consecuente inhibición específica que producen en la D⁶-desaturasa, que cataliza un paso obligatorio en la conversión de ácido linoleico en araquidónico (véase figura 17.6).

La disminución en ácido araquidónico por el consumo excesivo de ácidos grasos n-3 puede tener importantes consecuencias en la etapa perinatal, ya que sus niveles plasmáticos se correlacionan con el peso corporal en los niños prematuros, y se han descrito también efectos adversos de bajas concentraciones de ácido araquidónico sobre el crecimiento corporal en la infancia.

El exceso de LC-PUFA en la dieta puede también aumentar la susceptibilidad a la peroxidación lipídica como consecuencia de un incremento del estrés oxidativo o de una reducción de la capacidad antioxidante del organismo, como se ha demostrado tanto en el caso de los ácidos grasos de la serie n-6 como en los de la serie n-3. Un incremento en la peroxidación lipídica es ciertamente negativo durante la etapa perinatal, ya que, independientemente de sus efectos en la madre, puede ser responsable de la susceptibilidad del feto y el recién nacido a sufrir determinadas patologías durante la etapa perinatal o incluso en la edad adulta, como es el caso de la diabetes o las enfermedades cardiovasculares.

EFFECTOS A LARGO PLAZO EN LA SALUD POR MODIFICACIONES EN LA DIETA DURANTE LA GESTACIÓN O LA LACTANCIA

Numerosos estudios epidemiológicos apoyan la hipótesis de que alteraciones en el desarrollo intrauterino que dan lugar a un bajo peso al nacer predisponen a padecer enfermedades cardiovasculares y otras patologías, tales como hipertensión, diabetes de tipo 2 y obesidad, en la edad adulta. A su vez, en vista de la relación inversa entre el bajo peso al nacer y dichas patologías en el adulto, se propuso que la malnutrición intrauterina incrementaba el riesgo de las mismas en etapas avanzadas de la vida. El estudio de modelos experimentales mediante la aplicación de distintos tipos de malnutrición en determinadas etapas de la vida intrauterina de posnatal a ani-

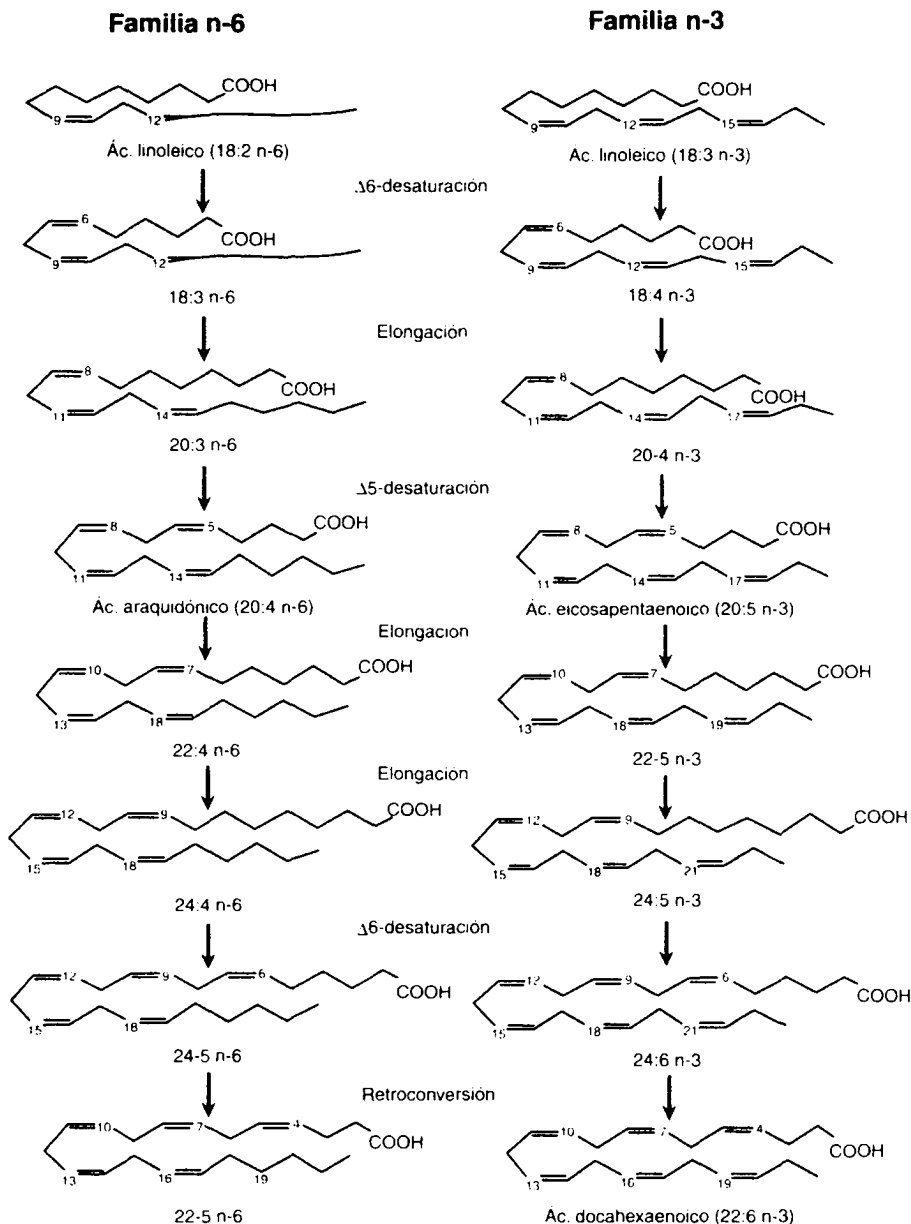


Figura 17.6 Esquema del metabolismo de los ácidos grasos polinsaturados de las series n-6 (ω -6) y n-3 (ω -3). Los primeros ácidos grasos de cada serie constituyen los ácidos grasos esenciales, a partir de los que pueden formarse el resto de los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (LC-PUFA) que se observan en cada una de las vías. Todas estas reacciones tienen lugar en el adulto, mientras que en la vida intrauterina y el recién nacido o bien no tienen lugar o se realizan a una velocidad insuficiente para satisfacer sus necesidades de los ácidos grasos más característicos de cada una de estas vías, el ácido araquidónico, de la vía n-6, y el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico, de la vía n-3. A su vez, debido a que las enzimas son comunes para ambas vías, un exceso de ácidos grasos n-3 (ω -3) inhibe la Δ 6-desaturasa, que puede producir una deficiencia en ácido araquidónico, como ocurre en situaciones en las que se consumen en exceso los ácidos ω -3.

males ha ratificado dicha hipótesis, y se ha llegado a la conclusión de que una desviación tanto de la cantidad como de la calidad de la dieta durante esas etapas puede dar lugar a efectos que se muestran en el adulto con una mayor susceptibilidad de padecer determinadas patologías. De hecho, aunque la mayor parte de los problemas nutricionales que se producen durante la etapa fetal pueden ser corregidos cuando se actúa rápidamente tras el nacimiento, hay situaciones o condiciones que dan lugar a efectos irreversibles.

Malnutrición

Durante la primera mitad de la gestación

Mediante un modelo experimental de hipotiroidismo y tratamiento con tiroxina en determinadas fases de la gestación en la rata, habíamos observado que la incapacidad de la madre para acumular grasas durante la primera mitad de la gestación reducía su respuesta catabólica en la segunda mitad y disminuía el crecimiento fetal. Estos resultados nos llevaron a proponer que el acúmulo de grasas que normalmente ocurre en la madre durante la primera mitad de la gestación juega un papel importante en el aporte de nutrientes al feto. Con el fin de constatar esta hipótesis, estudiamos en la rata preñada las consecuencias a corto y largo plazo sobre la descendencia de la malnutrición (60% de la ingesta de las ratas controles) circunscrita a la primera mitad de la gestación; de esta forma se impedía el acúmulo de grasas que normalmente ocurre en esta etapa. Los resultados obtenidos muestran que, al nacimiento, el número y peso de las crías era inferior en las ratas subalimentadas que en las controles, y que a pesar de ser alimentadas *ad libitum* durante la lactancia y posteriormente, y normalizar su peso corporal, cuando eran adultas presentaban una disminución en la respuesta a la insulina. Así pues, estos resultados ponen de manifiesto no sólo que la malnutrición de la madre durante la primera mitad de la gestación compromete el normal desarrollo intrauterino, sino que tiene consecuencias a largo plazo, predisponiendo a la descendencia al desarrollo de diabetes.

Durante la lactancia

Puesto que una malnutrición circunscrita a la lactancia podría también tener consecuencias

negativas a largo plazo, realizamos un experimento en el que ajustamos las camadas de ratas lactantes a un número elevado de crías (16 crías/madre lactante), utilizando como controles crías lactadas por madres a las que la camada se ajustaba a nueve crías. Desde el destete todas las crías se alimentaron *ad libitum* y se estudiaron cuando eran adultas (a las 16 semanas de edad). Se observó no sólo que las crías malnutridas durante la lactancia (es decir, aquellas que habían pertenecido a una camada de 16 crías) crecían peor y mantenían permanentemente un menor peso corporal que las controles, sino que en la edad adulta presentaban una disminuida tolerancia a la administración oral de glucosa. Así pues, estos resultados ponen de manifiesto que la malnutrición durante la lactancia causa no sólo un retraso permanente en el desarrollo corporal, sino también una intolerancia glucídica en la edad adulta, con el consiguiente riesgo de desarrollar diabetes.

Aparte de la reducción en los lípidos de reserva de la madre durante la primera mitad de la gestación, que impide los cambios catabólicos que normalmente tienen lugar durante el último tercio de la gestación y, consecuentemente, la llegada de nutrientes al feto, no conocemos con certeza el mecanismo por el que la malnutrición durante la gestación o la lactancia tiene efectos negativos a largo plazo en la descendencia, y en particular sobre el eje glucosa-insulina. Se ha propuesto que la menor ingesta de proteínas podría ser responsable de algunos de esos cambios. Estudios en ratas han puesto de manifiesto que las crías de madres que se han sometido a una dieta deficiente en proteínas durante la gestación y la lactancia, pero que se han alimentado normalmente a partir del destete, cuando son jóvenes (6-12 semanas de edad) presentan un incremento en su tolerancia a la glucosa. Sin embargo, a la edad de 44 semanas se normaliza la tolerancia a la glucosa, mientras que en edades más avanzadas (17 meses) desarrollan una diabetes manifiesta. Aunque desconocemos el mecanismo que subyace en esta respuesta dependiente de la edad, resulta evidente, por los estudios epidemiológicos realizados en hombres y los experimentos de intervención en animales, que una alteración en la cantidad y/o calidad de los nutrientes que llegan al feto y/o al lactante da lu-

gar a cambios que se manifiestan en el adulto con el desarrollo de alguna de las patologías ya comentadas.

Papel de los lípidos de la dieta

La hipercolesterolemia materna durante las primeras etapas del embarazo puede causar lesiones en el feto que desencadenen una mayor susceptibilidad a sufrir aterosclerosis en etapas avanzadas de la vida. Se han realizado estudios histopatológicos en aortas de fetos humanos procedentes de abortos de mujeres que fueron hipercolesterolémicas solamente durante la gestación o que ya lo eran de forma permanente, comparados con los procedentes de mujeres no hipercolesterolémicas. Se observó que la hipercolesterolemia materna se asociaba con la presencia de estrías grasas en dichas aortas. Estos resultados muestran que los procesos aterogénicos están ya presentes en las aortas fetales, y que se aceleran de forma importante cuando la madre es hipercolesterolémica. En estudios en la rata hemos observado que durante la gestación la madre es más susceptible a desarrollar hipercolesterolemia como consecuencia de un aumento de colesterol en la dieta que en la situación de no gestación. A su vez, mediante estudios en conejos, el mecanismo por el que la hipercolesterolemia materna incrementa la susceptibilidad aterogénica de su descendencia a largo plazo se ha asociado a un aumento en la peroxidación lipídica que se produce. De hecho, se podría hipotetizar que condiciones en las que se incrementa el estrés oxidativo durante la etapa perinatal, como ocurre cuando se produce un aumento exagerado de LC-PUFA en la dieta durante la gestación y la lactancia, ya comentado, podrían aumentar la susceptibilidad de desarrollo de la aterosclerosis en el adulto. Por otro lado, experimentos en ratas a las que se les ha alimentado con dietas semisintéticas e isocalóricas que contenían un 10% de aceite de pescado o de oliva exclusivamente durante la lactancia han puesto de manifiesto que en la edad adulta las primeras desarrollan una intolerancia a la glucosa oral que no se observa en las segundas. Estos resultados muestran que un incremento exagerado en los ácidos grasos n-3 en la dieta durante la lactancia puede predisponer a la descendencia al desarrollo de diabetes en el adulto.

CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS

Aunque el conjunto de resultados aquí comentados permite concluir que tanto la cantidad como la calidad de la dieta durante la gestación y la lactancia tienen implicaciones importantes en la salud del adulto, el mecanismo por el que se producen estos efectos no se conoce. Por ello, se necesitan más estudios para, al menos, determinar la ventana de seguridad necesaria para aplicar el suplemento adecuado en cuanto a calidad y cantidad, antes de realizar unas recomendaciones dietéticas descontroladas. En este contexto, es necesario tener en cuenta las importantes consecuencias que tienen las desviaciones dietéticas durante las primeras etapas de la gestación, en las que el crecimiento fetal es aún muy escaso. En estas primeras etapas de la gestación, además de que el embrión y posteriormente el feto son especialmente sensibles a los cambios que ocurren en la madre, esta se ha de preparar para afrontar la situación catabólica que se desencadena durante el último tercio, garantizando así el adecuado aporte de nutrientes para el rápido crecimiento del feto.

Sobre la base de la influencia que tiene el bajo peso al nacer en la incidencia de enfermedades en el adulto, uno estaría tentado a buscar y aconsejar los alimentos funcionales más eficaces para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo fetal. Sin embargo, el riesgo de generalizar podría llevar a efectos indeseables, como hemos visto aquí en el caso de suplementos excesivos con determinados LC-PUFA, y por ello resulta necesario analizar las circunstancias particulares que permitan establecer los tratamientos dietéticos más apropiados en cada caso. Además de conocer los mecanismos moleculares que puedan subyacer en estas alteraciones que conllevan un daño en el feto con repercusiones permanentes en la salud del adulto, resulta evidente la necesidad de investigar las ventanas de tiempos y cambios en la composición de la dieta que muestren la mayor o menor vulnerabilidad a las agresiones nutricionales durante la etapa perinatal. Cualquier esfuerzo que se realice en esta dirección estará compensado no sólo por el avance en el conocimiento de los mecanismos intrínsecos que controlan la «programación fetal» y las consecuencias para la salud del adul-

ro, sino también por el beneficio que ello supondrá para nuestras futuras generaciones, que estableciendo las pautas nutricionales más adecuadas durante las fases de gestación y lactancia, podrán disminuir el riesgo de padecer determinadas enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

- Amusquivar E, Rupérez FJ, Barbas C, Herrera E. Low arachidonic acid rather than α -tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead of olive oil during pregnancy and lactation. *J. Nutr.* 2000; 130:2855-2865.
- Arola L, Palou A, Herrera E y Alemany M. Determination of plasma amino acids in small with the use of Dansyl-chloride. *Biochimie* 1976; 58: 1221-1226.
- Barker DJ. Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann. Med.* 1999; 31; (Suppl. 1):3-6.
- Barker DJP. Fetal origin of adult disease. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia, Saunders, 2004; pp. 160-165.
- Hay WW, Jr. Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm. Res.* 1994; 42:215-22.
- Herrera E. Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2000; 54. Suppl. 1:S47-S51.
- Herrera E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development-A review. *Placenta* 2000; 23:S9-S19.
- Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 2002; 19:43-55.
- Herrera E. Metabolic changes in diabetic pregnancy. In: «Diabetology of Pregnancy». Djelmis J, Desoye G and Ivanisevic M, eds., *Front Diabetes. Karger* 2005; Basel, vol. 17, 34-45.
- Herrera E, Dodds P. Dietary fat, pregnancy and the prevention of heart disease. In: «Functional foods, cardiovascular disease and diabetes». A. Arnoldi, ed., pp. 283-306, Woodhead Publishing Limited, Cambridge, and CRC Press, Boca Raton, 2004.
- Herrera E, Lasunción MA. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 2004; pp. 375-388.
- Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos P. Experimental models for studying perinatal lipid metabolism. Long-term effects of perinatal undernutrition. In: «Early Nutrition and its Later Consequences: New Opportunities», Koletzko B, Dodds P, Akerblom H, Ashwell M (eds.) Springer Netherlands, 2005; pp. 95-108
- Huxley RR, Neil AW. Does maternal nutrition in pregnancy and birth weight influence levels of CHD risk factors in adult life? *British J. Nutr.* 2004; 91:459-468
- Langley SC, Browne RF, Jackson AA. Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets *in utero*. *Comp. Biochem. Physiol.* [A] 1994; 109A:223-9.
- Lasunción MA, Lorenzo J, Palacín M, Herrera E. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol. Neonate* 1987; 51:86-93.
- Lasunción NA, Testar X, Palacín M, Chieri R y Herrera E. Method for the study of metabolite transfer from rat mother to fetus. *Biol. Neonate* 1983; 44:85-92.
- Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. *J. Nutr.* 1998; 128:401S-406S.
- Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia-Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J. Clin. Invest.* 1997; 100:2680-9260.
- Ozanne SE, Hales CN. Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13:368-373.
- Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* 2002; 16:1348-1360.
- Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN. Programming of intermediary metabolism. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001; 185:81-91.
- Rasmussen KM. The «fetal origins» hypothesis: challenges and opportunities for maternal and child nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 2001; 21:73-95.
- Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP (2000). Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine.
- Vonnahme KA, Hess BW, Hansen TR, et al. Maternal undernutrition from early-to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol. Reprod.* 2003; 69:133-40.