

# Adaptaciones metabólicas en la madre durante la gestación y sus repercusiones en la nutrición fetal

---

E. HERRERA, M.A. LASUNCION

---

Departamento de Investigación, Hospital Ramón y Cajal

---

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular

---

Universidad de Alcalá de Henares, Madrid

---

---

## INTRODUCCION

---

Durante la gestación, el desarrollo fetal depende directamente de los nutrientes que le llegan continuamente de la madre. Sin embargo, desde el punto de vista de los cambios que ocurren en la madre, la gestación puede dividirse en dos fases bien diferenciadas. Durante los dos primeros tercios el crecimiento fetal es escaso, pero la madre tiende a la hiperfagia<sup>1,2</sup> y logra acumular reservas energéticas. Ello se manifiesta por el aumento del peso de las estructuras maternas, que coinciden con el acúmulo de grasas, lo cual se observa en la rata (Fig. 1), y ha sido descrito también en la mujer<sup>3,4</sup>. En el último tercio de la gestación, sin embargo, el rápido crecimiento fetal (Fig. 1) se consigue a expensas de la succión de nutrientes de la circulación materna. Ello da lugar a una situación catabólica, que se manifiesta por la elevada actividad lipolítica del tejido adiposo<sup>5,6</sup> que produce, a su vez, una reducción de los depósitos grasos de la madre (Fig. 1).

La composición y concentración de nutrientes en el plasma materno determina en último término la composición del plasma fetal y, en definitiva, las posibilidades nutricionales

del feto. Por tanto, mediante una serie de cambios metabólicos, la madre ha de garantizar una oferta equilibrada y relativamente abundante de nutrientes para el feto. De hecho, está ampliamente demostrado que independientemente de los factores genéticos, una nutrición deficiente e inadecuada de la madre gestante incide de forma negativa en el desarrollo fetal<sup>7</sup>. A su vez, la madre tiene que contrarrestar esa continua succión de nutrientes por parte del feto, adaptando su propio metabolismo al consumo de sustratos energéticos alternativos, como son precisamente los productos del metabolismo lipídico.

En este capítulo vamos a analizar las principales interacciones metabólicas que tienen lugar durante la gestación, con especial atención a las correspondientes a los metabolismos hidrocarbonado y lipídico, y sus consecuencias en el aporte de nutrientes al feto.

---

## METABOLISMO GLUCIDICO DURANTE LA GESTACION

---

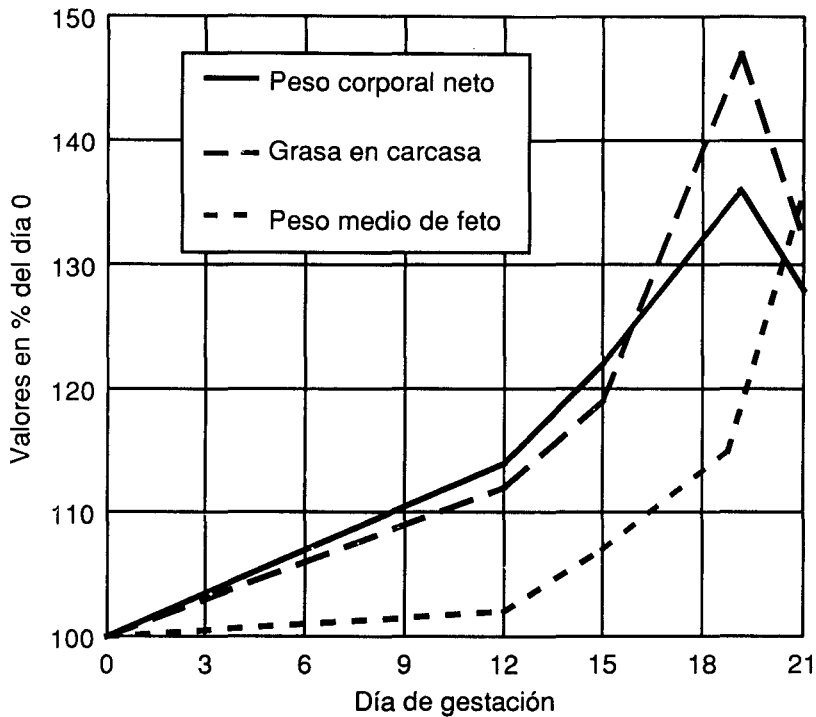
Tras periodos cortos de ayuno, como puede ser el de la noche, durante

el último tercio de la gestación la madre tiende a la hipoglucemia<sup>8-10</sup>. En ayunas, los depósitos de glucógeno en el hígado están muy disminuidos, por lo que esa hipoglucemia puede ser el resultado de una insuficiente síntesis de glucosa (gluconeogénesis), un aumento del consumo de glucosa, o ambas.

Entre otros factores, la actividad de gluconeogénesis depende a la disponibilidad de sustratos. En estudios realizados en la rata gestante en ayunas, nosotros hemos observado que los niveles circulantes de aminoácidos gluconeogénicos están disminuidos, pero que los de piruvato y lactato están prácticamente iguales a los de ratas vírgenes controles, y los de glicerol están aumentados<sup>11-13</sup>. A su vez, mientras que la síntesis de glucosa a partir de alanina estaba sólo ligeramente aumentada en la rata preñada en ayunas, la que tenía lugar a partir de piruvato y de glicerol estaba aumentada<sup>11,13</sup>. A su vez, de todos estos sustratos, el que más rápida y eficazmente se convertía a glucosa era el glicerol<sup>11,13</sup>.

Así pues, aunque la síntesis de glucosa a partir de estos compuestos está aumentada al final de la gestación, la alanina, y posiblemente otros aminoácidos gluconeogénicos, no se

FIGURA 1



Cambio porcentual del peso corporal neto (libre de la unidad feto-placentaria) y del contenido en grasa de la carcasa (cuerpo libre de vísceras y unidad feto-placentaria) a lo largo de la gestación en la rata, y peso corporal medio de un feto. Para poderlo incorporar a la misma figura, este último se ha expresado en: (valor absoluto x 10) + 100. Otros detalles en refs. 55, 57 y 65.

utilizan preferentemente para esta vía debido a su disminuida concentración en sangre. La transferencia de aminoácidos a través de la placenta tiene lugar mediante un transporte activo, que da lugar a que sus niveles en sangre fetal estén por encima de los de la madre<sup>14-16</sup>. Esto supone que la presencia de la unidad feto-placentaria interfiere en el ciclo glucosa-alanina que tiene lugar normalmente entre el hígado y el músculo esquelético<sup>17</sup>. Otra conclusión que se puede extraer de los anteriores experimentos es que el glicerol, derivado normalmente de la lipólisis del tejido adiposo, es uno de los sustratos gluconeogénicos más eficaces. Esto no sorprende, ya que, a diferencia de otros sustratos, la vía de transformación del glicerol hasta glucosa no requiere de su paso por el interior de las mitocondrias (Fig. 2). Ello, junto a la elevada capacidad que tienen los tejidos gluconeogénicos (hígado y corteza renal) de fosforilar rápidamente el glicerol que les llega<sup>18</sup>, hace que este metabolito sea un eficaz sustrato para la síntesis de glucosa durante la gestación<sup>11,19</sup>.

Así pues, dado que no puede achacarse a una reducida actividad gluconeogénica la tendencia a la hipoglucemia de la madre gestante, este efecto debe ser el resultado de

una aumentada utilización de glucosa. La velocidad de utilización de glucosa en diversas especies se ha encontrado siempre aumentada en

gestantes con relación a no-gestantes<sup>20</sup>. Este efecto corresponde específicamente a la utilización de glucosa por la unidad feto-placentaria, ya que el consumo global de glucosa por los tejidos maternos está disminuido<sup>20,21</sup>, mientras que dichas estructuras feto-placentarias pueden llegar a representar hasta un 50% del consumo global de glucosa por la madre<sup>21-24</sup>.

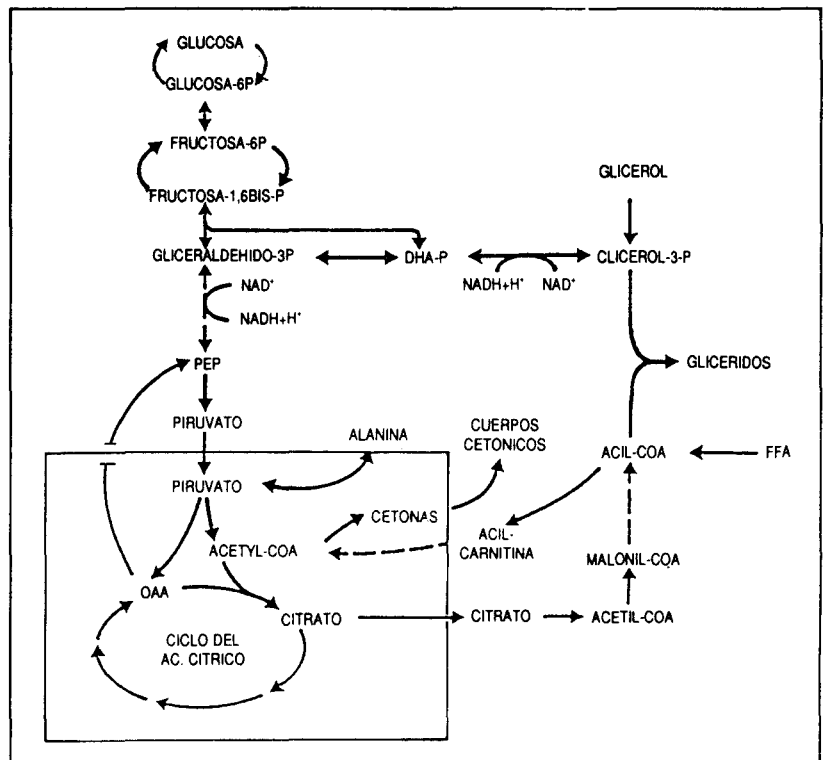
En la Figura 3 se muestran comparativamente los valores de transferencia materno-fetal de diversos metabolitos, obtenidos de experimentos directos realizados en la rata<sup>16,25,26</sup>, y que son un reflejo de lo que también ocurre en la mujer. Resulta evidente que la transferencia de glucosa es mucho mayor que la de alanina, ácido palmítico, glicerol y triglicéridos. Esta preponderancia del paso placentario de la glucosa permite al feto utilizarla de forma prioritaria como sustrato energético, a pesar de la incapacidad del feto para sintetizarla<sup>27</sup>.

## METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSEO

### ACTIVIDAD LIPOLITICA

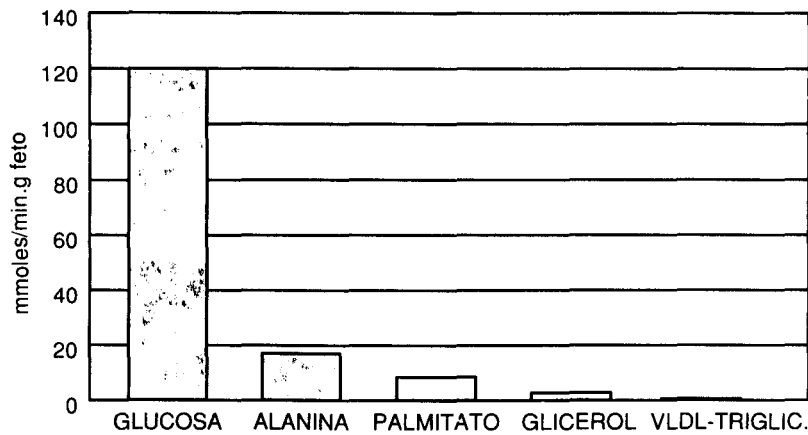
La hipoglucemia que desarrolla la madre cuando se somete a periodos cortos de ayuno, da lugar a una acti-

FIGURA 2



Interacciones metabólicas entre gluconeogénesis (síntesis de glucosa), glucólisis (conversión de glucosa en piruvato), ciclo del ácido cítrico y metabolismo de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, en el hígado. Las líneas de trazos representan varias etapas de una misma vía metabólica. DHA-P= Dihidroxiacetona-P; PEP= Fosfoenol-piruvato; OAA= Oxaloacetato; FFA= Ácidos grasos libres.

FIGURA 3



Transferencia placentaria de distintos metabolitos en la rata preñada de 21 días. Este parámetro se ha determinado "in situ" en función de la radioactividad que aparece en los fetos después de haberse infundido el correspondiente trazador por la arteria uterina izquierda, y una vez realizadas las debidas correcciones por la dilución específica del isótopo administrado y el flujo uterino, según se ha descrito previamente<sup>16, 26</sup>.

vación de la médula adrenal<sup>28,29</sup> y, de hecho, la liberación de catecolaminas por las suprarrenales en la rata preñada en ayunas es muy superior a la que presentan animales vírgenes<sup>30,31</sup>. Este aumento de la actividad simpático-adrenal, junto al aumento de las hormonas propias de la gestación (como el lactógeno placentario y otras), da lugar a una activación de la lipólisis del tejido adiposo, y con ello a la movilización de los depósitos grasos de la madre<sup>6,32-34</sup>.

Los productos de la lipólisis del tejido adiposo son los ácidos grasos libres (FFA) y el glicerol. Por ello, un aumento de la actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre es responsable del aumento de dichos compuestos que se observa en el plasma de la gestante<sup>5,6,32</sup>. El destino preferente de los FFA y glicerol plasmáticos no es el feto, ya que como se muestra en la Figura 3, su transferencia placentaria es cuantitativamente escasa<sup>35,36</sup>. Dichos productos de la lipólisis son utilizados preferentemente por el hígado, que es el principal órgano receptor de ellos<sup>37,38</sup>. En el hígado se transforman en sus formas activas, acil-CoA en el caso de los ácidos grasos y  $\alpha$ -glicerol fosfato, en el caso del glicerol (Fig. 2). Los acil-CoA son utilizados a través de la  $\beta$ -oxidación para la formación de acetil-CoA y síntesis de cuerpos cetónicos o para su esterificación a triglicéridos, y el  $\alpha$ -glicerol fosfato es transformado en glucosa o utilizado en la síntesis de glicerol de glicéridos (Fig. 2). Ya hemos comentado antes que la transformación de glicerol en glucosa está aumentada en la gestante, y recientemente hemos demostrado que la utilización de glicerol para la síntesis de glicerol de glicéridos es también muy activa en el hígado de la rata preñada al final de la gestación<sup>19</sup>.

Esa activa llegada de FFA y glicerol al hígado de la madre y su eficaz reesterificación dan lugar a un aumento en la producción y reexportación a la circulación de triglicéridos. Este proceso está también aumentado durante la gestación<sup>39,41</sup>, como comentaremos más adelante. El feto no se puede beneficiar de una forma directa de esta aumentada producción de triglicéridos, ya que estos compuestos no cruzan la placenta (ver Figura 3). Sin embargo, en situaciones de ayuno, la utilización de FFA para la síntesis de cuerpos cetónicos<sup>42,43</sup> y la de glicerol para la gluconeogénesis<sup>10,43</sup> aumentan enormemente en la madre. Los cuerpos cetónicos cruzan libremente la placenta<sup>36</sup> y pueden ser utilizados por el feto tanto como sustratos energéticos<sup>44-46</sup> como para la síntesis de lípidos por el cerebro<sup>47</sup>. A su vez, la aumentada síntesis de glucosa a partir de glicerol junto a la eficaz transferencia placentaria de glucosa y la utilización preferente de esa glucosa por el feto, que hemos comentado antes, también suponen un importante beneficio para el feto. Todo ello implica también el ahorro de otros metabolitos esenciales para el feto, como son los aminoácidos, cuya aseguiridad está precisamente disminuida en la madre en ayunas<sup>11</sup>.

Todas estas interacciones se resumen de forma esquemática en la Figura 4, donde se ha colocado la alanina como aminoácido representante de los aminoácidos gluconeogénicos. En ella vemos como la aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo en la madre juega un papel esencial en la disponibilidad de sustratos para el feto, en particular en condiciones de ayuno. Esto también beneficia a los tejidos maternos, ya que los productos derivados de la lipólisis, y en particular los ácidos gra-

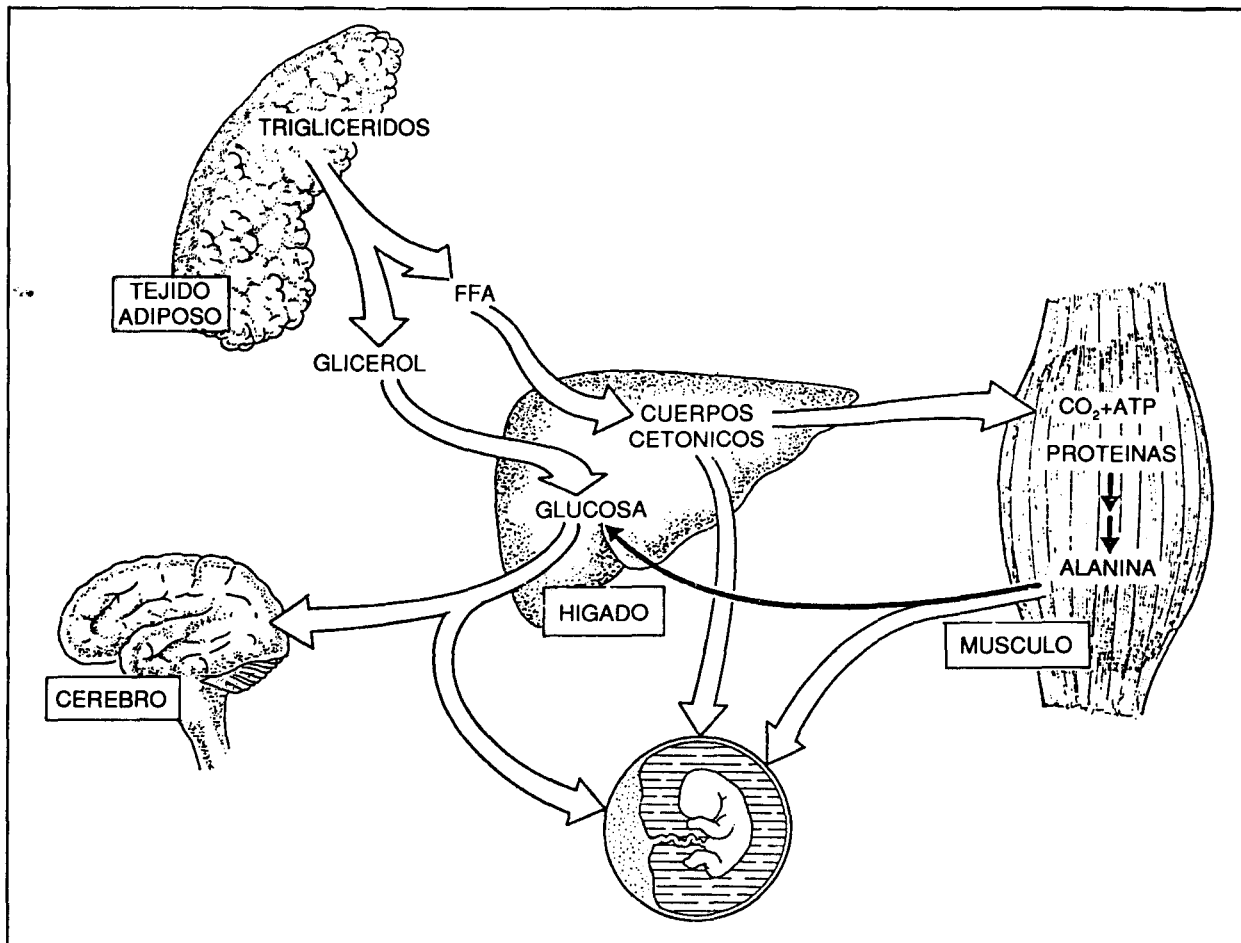
dos libres y los cuerpos cetónicos, pueden ser utilizados como sustratos alternativos, y de esta forma ahorrar glucosa.

Aparte del papel que juega la continua extracción de nutrientes por la unidad feto-placentaria y el aumento de la actividad simpático-adrenal, en estos cambios metabólicos que ocurren en la madre existen otros factores endocrinos que los controlan. Se sale de la finalidad de este capítulo analizar detalladamente la naturaleza de estos factores, pero vamos a citar uno que juega un papel preponderante en las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en la madre, la insulina. Es bien conocida la capacidad de la placenta para degradar insulina<sup>48</sup>, pero ello es contrarrestado por un aumento en la sensibilidad de la célula  $\beta$ -pancreática a los estímulos insulínicos, en particular la glucosa. Esto hace no solo que aumenten los niveles basales de insulina circulante en el último tercio de la gestación<sup>49,50</sup>, sino que se produzcan grandes oscilaciones a lo largo del día, con un mayor aumento en las etapas postabsortivas y un mayor descenso en las fases de ayuno<sup>51</sup>. También, en el último tercio de la gestación se desarrolla una resistencia a la insulina<sup>52,53</sup> que llega a contrarrestar esos episodios de hiperinsulinismo que sufre la madre. Dados los conocidos efectos de la insulina inhibiendo la lipólisis y estimulando la captación y metabolización de la glucosa por numerosos tejidos, esa disminuida sensibilidad de esta hormona facilita la activación de la lipólisis y la disminución del consumo de glucosa por los tejidos de la madre. De esta forma, dicha resistencia insulínica contribuye activamente a las adecuadas adaptaciones del metabolismo materno, encauzadas a preservar y garantizar el adecuado aporte de nutrientes al feto.

### ACUMULO DE GRASAS CORPORALES EN LA MADRE

El mantenimiento de una activa lipólisis del tejido adiposo de la madre requiere de una adecuada disponibilidad de reservas grasas. Realmente, el acúmulo de grasas corporales es una de las características metabólicas más manifiestas y consistentes de la gestación, tanto en la mujer<sup>3,4</sup> como en animales experimentales<sup>54,57</sup>. Como se muestra en la Figura 1, correspondiente a la rata preñada, el acúmulo de grasa es el principal contribuyente del aumento del peso corporal neto de la madre (libre de la

FIGURA 4



Esquema de la respuesta metabólica al ayuno en el último tercio de la gestación, mostrándose el papel destacado de la lipólisis del tejido adiposo como fuente de sustratos para la gluconeogénesis y la cetogénesis. El consumo de cuerpos cetónicos por algunos tejidos maternos, como el músculo, permite ahorrar glucosa para aquellos tejidos que dependen de ella, como es el caso del cerebro, y para su transferencia al feto. A su vez, la utilización preferente de glicerol para la síntesis de glucosa, evita el alto consumo de aminoácidos gluconeogénicos para esta vía, como la alanina, facilitándose así su mayor disponibilidad para el feto. FFA= Ácidos grasos libres.

unidad feto-placentaria). El peso corporal de la madre aumenta progresivamente a lo largo de la gestación, pero se detiene o incluso disminuye poco antes del parto, en una fase que coincide con el mayor incremento de la actividad lipolítica.

El acúmulo de grasas durante los dos primeros tercios de la gestación puede asociarse a 3 cambios principales: 1) hiperfagia, 2) aumento de la lipogénesis (síntesis de ácidos grasos) y 3) aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa. De estudios en la rata sabemos que la hiperfagia se manifiesta al poco tiempo del inicio de la gestación, y aumenta progresivamente<sup>1,2</sup>. Esto incrementa el aporte exógeno de sustratos y contribuye al acúmulo de grasas en los tejidos maternos, ya que no tiene lugar cuando hay una reducción dietética<sup>54,56,58,59</sup>.

Mediante estudios en tejido adiposo de rata "in situ", sabemos que la glucosa es cuantitativamente el principal sustrato lipogénico de este tejido<sup>60</sup>. También se estudió la conversión de glucosa en ácidos grasos y en glicerol de glicéridos por el tejido adiposo a lo largo de la gestación en la rata<sup>61</sup>. Ambas vías metabó-

licas (lipogénesis y glicerolgénesis) aumentaban progresivamente con la gestación, alcanzando el valor máximo al día 20 y disminuyendo drásticamente al día 21<sup>61</sup> (el tiempo de gestación en la rata es de 22 días). Así pues, esta activa lipogénesis contribuye de forma importante al acúmulo de grasas corporales de la madre durante los dos primeros tercios de la gestación. Sin embargo, poco antes del parto se produce un brusco descenso de la lipogénesis del tejido adiposo<sup>61</sup>, y ello explica el detenimiento, o incluso el descenso de esos depósitos grasos de la madre (Fig. 1).

La lipoproteína lipasa es una enzima que controla la "captación de triglicéridos circulantes" en los tejidos extrahepáticos. Se localiza en el endotelio de los capilares sanguíneos, donde hidroliza a los triglicéridos que le llegan asociados a las lipoproteínas ricas en ellos, lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL y quilomicrones. Como resultado de ello, facilita la captación por el tejido subyacente de los productos de esa hidrólisis, ácidos grasos y glicerol<sup>62</sup>. Nosotros hemos observado que la actividad de la lipoproteína lipasa en

tejido adiposo lumbar de la rata al día 12 de gestación es superior a la de ratas vírgenes controles, mientras que en el último tercio de la preñez desciende por debajo de los valores de las controles<sup>63</sup>. Podemos sugerir, por tanto, que hasta la mitad de la gestación, el tejido adiposo de la madre hidroliza y capta en gran proporción los triglicéridos circulantes, y este efecto puede contribuir también a ese acúmulo de grasas que ocurre durante esta etapa.

En el último tercio de la gestación, ese descenso en la actividad de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo, junto a la reducción en la síntesis de ácidos grasos y de glicerol de glicéridos y a la activa lipólisis, que ya hemos comentado arriba, dan lugar a la acelerada movilización neta de los depósitos grasos que ocurre poco antes del parto.

No conocemos con certeza las ventajas que pueda tener este cambio brusco que tiene lugar en el metabolismo lipídico de la madre, con transformación de una situación netamente anabólica a otra catabólica. Este cambio coincide con el inicio de la fase de máximo crecimiento fetal<sup>57</sup> (Fig.

1), pero ya hemos comentado que los lípidos cruzan mal la placenta<sup>36,64</sup> (Fig. 3). Como revisaremos a continuación, estos cambios contribuyen al desarrollo de una intensa hipertrigliceridemia en la madre, lo que junto a la presencia de actividad lipoproteína lipasa en la placenta y en la glándula mamaria<sup>64,65</sup> pueden facilitar el acceso de ácidos grasos esenciales al feto y al recién nacido.

## **HIPERTRIGLICERIDEMIA GESTACIONAL**

Una característica común en la gestación es el aumento de los niveles circulantes de triglicéridos, lo cual ocurre tanto en la mujer<sup>65-68</sup> como en la rata<sup>69,70</sup>. En condiciones normales, en muestras de sangre extraídas en ayunas, la mayor parte de los triglicéridos se encuentran asociados a las VLDL<sup>71</sup>. Sin embargo, mediante un estudio longitudinal en mujeres embarazadas a lo largo de los 3 trimestres de la gestación y en el post-parto, nosotros hemos observado recientemente que esa hipertrigliceridemia gestacional viene asociada a un aumento del contenido de triglicéridos en todas las fracciones lipoproteicas del plasma (VLDL, LDL y HDL), y desaparece rápidamente después del parto<sup>72,73</sup>.

Son numerosos los factores que contribuyen a ese aumento de los triglicéridos en las distintas lipoproteínas circulantes. Uno de ellos es la activa degradación de los depósitos grasos que tiene lugar durante el último tercio de la gestación. Ello da lugar a la mayor llegada de FFA y glicerol al hígado, a su rápida reesterificación en la síntesis de triglicéridos en este órgano y a su reexportación a la sangre en forma de VLDL. Un aumento de la producción de triglicéridos asociados a VLDL se ha demostrado en el hígado perfundido de ratas preñadas<sup>74</sup>. El intenso y progresivo aumento en los niveles de estrógenos que ocurre a lo largo de la gestación puede ser responsable de esta aumentada producción de VLDL por el hígado<sup>72,73</sup>.

Otro factor que puede contribuir al aumento de los VLDL-triglicéridos en la circulación materna es la reducción de la actividad lipoproteína lipasa en tejido adiposo, comentada arriba. Este cambio podría ser compensado por el aumento de la actividad de esta enzima que ocurre en la gestante en otros tejidos, como placenta y glándula mamaria<sup>75</sup>. Sin embargo, nosotros hemos observado

recientemente (datos aún sin publicar) que la actividad global de esta enzima en la mujer embarazada, medida en sangre tras la administración de heparina, disminuye en el último trimestre de la gestación. Así pues, esta menor actividad de la lipoproteína lipasa impide que se catabolicen las VLDL que se están produciendo por el hígado de la madre a mayor velocidad de lo normal, contribuyendo así a su aumento en sangre.

El aumento de los triglicéridos en HDL y LDL puede ser el resultado de otros dos factores. Por un lado, la actividad de otra enzima lipolítica localizada en el endotelio capilar, la denominada lipasa hepática, que disminuye en el último tercio de la gestación<sup>76</sup>. Esta enzima controla el metabolismo de las HDL ricas en triglicéridos (las denominadas HDL<sub>2</sub>), catalizando la hidrólisis de estos y su consecuente transformación en HDL<sub>3</sub>, y también se conoce que hidroliza los triglicéridos de LDL<sup>77</sup>. Por otro lado, ese incremento de triglicéridos en HDL y LDL podría estar también inducido por un aumento en el intercambio de lípidos neutros entre las distintas lipoproteínas, aunque no se conoce aún si la gestación modifica las concentraciones (y/o actividad) de la proteína que modula este proceso.

Las ventajas que aporta a la madre y a su descendencia esta hipertrigliceridemia pueden ser varias. Por un lado, la presencia de actividades lipolíticas en la placenta permite que los triglicéridos que le llegan asociados a las lipoproteínas maternas puedan ser hidrolizados y los ácidos grasos liberados alcancen la circulación fetal<sup>36</sup> para utilización o depósito. De esta forma, se facilita la llegada de ácidos grasos esenciales al feto, los cuales contribuyen muy activamente en su desarrollo. Por otro lado, los altos niveles de triglicéridos circulantes constituyen una reserva energética "flotante". Ello permite que dichos triglicéridos puedan ser utilizados incluso como sustratos cetogénicos en condiciones de ayuno<sup>65</sup>, y de esta forma alcanzar a, y ser metabolizados por, los tejidos maternos y los fetales.

Por último, un papel fisiológico importante de la hipertrigliceridemia materna es su contribución a la síntesis de leche. En este sentido, nosotros hemos observado que tras la administración oral de triglicéridos radioactivos a ratas gestantes, hay una rápida y eficaz captación de radioactividad en glándula mamaria<sup>78</sup>, y que la inhibición de la inducción de actividad

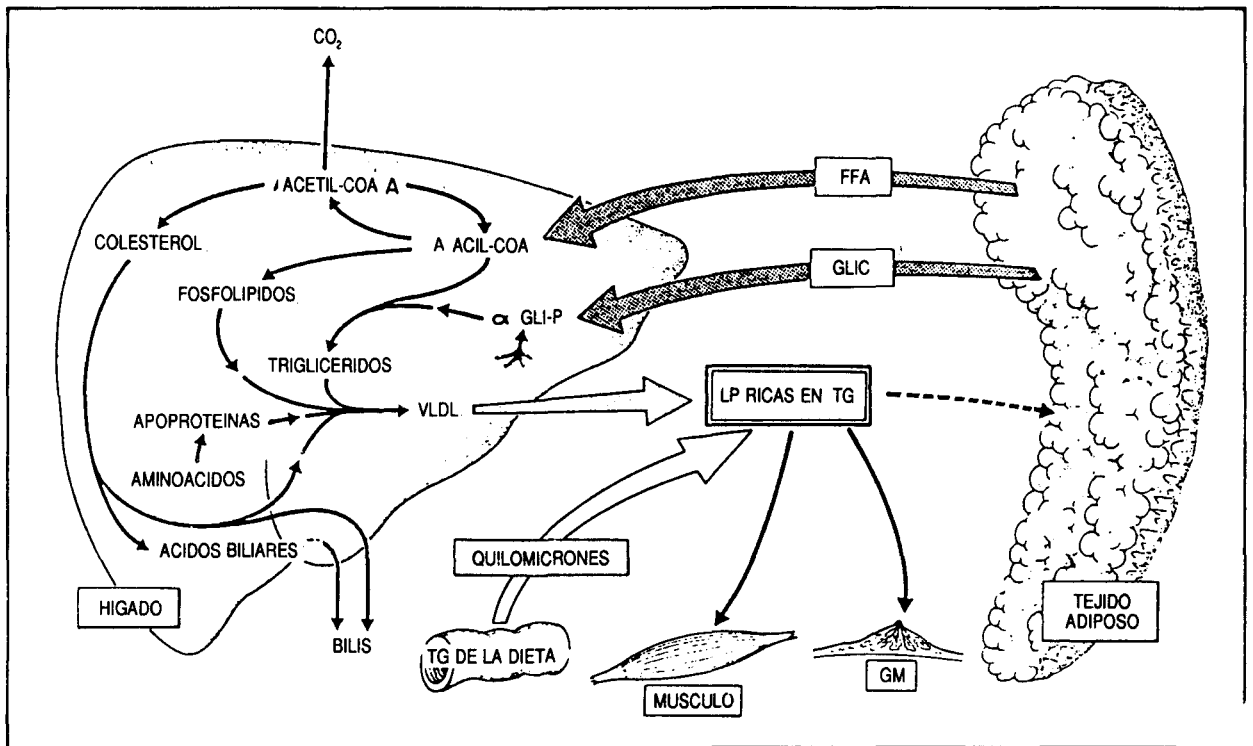
lipoproteína lipasa al final de la gestación bloquea completamente el descenso de los triglicéridos circulantes que normalmente ocurre alrededor del parto<sup>75</sup>. Estos resultados demuestran que la rápida inducción de actividad lipoproteína lipasa que normalmente tiene lugar antes del parto en la glándula mamaria, facilita el aclaramiento de los triglicéridos circulantes de la madre y su utilización para la síntesis de leche en preparación de la lactancia.

El conjunto de estas interacciones del metabolismo lipídico que ocurren en la madre durante el último tercio de la gestación se resume en la Figura 5. En ella vemos como la activa movilización de los depósitos grasos de la madre favorece la síntesis de triglicéridos en el hígado y su salida a la circulación en forma de VLDL. Estas lipoproteínas ricas en triglicéridos se unen en sangre a los quilomicrones, derivados de la activa absorción intestinal de los lípidos de la dieta. Puesto que la actividad de la lipoproteína lipasa no aumenta en los tejidos maternos, e incluso disminuye en algunos, como en el tejido adiposo (Fig. 5), esa aumentada producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos no puede ser contrarrestada por un mayor consumo, lo que da lugar al desarrollo de la intensa hipertrigliceridemia. Sin embargo, el progresivo aumento de actividad de la lipoproteína lipasa en la placenta y, en particular, la inducción de esta enzima por la glándula mamaria, hace que los triglicéridos circulantes sean canalizados hacia estos tejidos para su hidrólisis y captación poco antes del parto. De esta forma se favorece la llegada de ácidos grasos esenciales al feto y la preparación de la madre para la lactancia, lográndose a su vez que se normalicen los niveles de triglicéridos circulantes.

## **CONSIDERACIONES FINALES Y RESUMEN**

Hemos visto cómo durante los dos primeros tercios de la gestación, coincidiendo con que el crecimiento de la unidad feto-placentaria es aún escaso, la madre se encuentra en una situación anabólica. Ello facilita la mejor conservación de sustratos exógenos cada vez que come, lo que unido a su hiperfagia, da lugar a una aumentada actividad lipogénica y glicerolgénica, y consecuentemente a un acúmulo de reservas grasas. En el último tercio de la gestación, por el contrario, el rápido crecien-

FIGURA 5



Resumen del metabolismo lipídico de la madre al final de la gestación. Las flechas más gruesas representan procesos aumentados, mientras que la línea de trazos corresponde a una disminución. La aumentada formación de VLDL en el hígado a partir de los productos que le llegan de la lipólisis del tejido adiposo y de la lipogénesis endógena, y la mayor producción de quilomicrones en el intestino delgado, a partir de los lípidos de la dieta, dan lugar a un aumento de la salida a la circulación de triglicéridos en forma de lipoproteínas ricas en ellos. Esto no es compensado por un aumento en su metabolización, ya que la actividad de la lipoproteína lipasa en determinados tejidos, y en particular, el tejido adiposo, está disminuida, y todo ello desencadena el desarrollo de la hipertrigliceridemia. Alrededor del parto, los triglicéridos circulantes descienden a valores normales, ya que la inducción de la lipoproteína lipasa en la glándula mamaria, canaliza esos lípidos hacia ella, en preparación de la lactancia.  $\alpha$ GLI-P=  $\alpha$ -Glicerol-P o Glicerol-3-P.

to fetal es sustentado por un intenso trasiego de nutrientes de la madre al feto. La glucosa constituye el compuesto que atraviesa la placenta con mayor eficacia, y aunque la gluconeogénesis está aumentada, la activa transferencia de glucosa al feto induce una hipoglucemia en la madre, en particular durante las fases de ayuno. Esto produce un cambio a grasas en la madre, que está modulado por factores hormonales: aumento de la actividad simpato-adrenal y resistencia insulínica, que estimulan la actividad lipolítica del tejido adiposo. El aumento de la llegada al hígado de los productos de la lipólisis, FFA y glicerol, facilita la síntesis de triglicéridos por este órgano y su reexportación a la circulación asociados a las VLDL. Este proceso es facilitado por el aumento de estrógenos que tiene lugar a lo largo de la gestación. El glicerol es también utilizado como un importante sustrato para la gluconeogénesis, y los FFA para su degradación por la  $\beta$ -oxidación y síntesis de cuerpos cetónicos. Estas vías aumentan especialmente en la madre gestante en ayunas y contribuyen activamente a mantener la disponibilidad de nutrientes al feto. El aumento en la producción de triglicéridos asociados a las VLDL y el descenso en las actividades de lipoproteína lipasa y lipasa hepática contribuyen al au-

mento de triglicéridos en todas las fracciones lipoproteicas circulantes, las cuales, además de constituir una reserva energética "flotante" para situaciones de emergencia, como el ayuno, constituyen la principal fuente de ácidos grasos esenciales para el feto y un sustrato esencial para iniciar la síntesis de leche en preparación de la lactancia.

## BIBLIOGRAFIA

1. KNOPP R.H., BOROUSH M.A., O'SULLIVAN J.B.: Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat. *Metabolism*, 1975; 24: 481-493.
2. LUDEÑA M.C., MENA M.A., SALINAS M., HERRERA E.: Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, *Gen Pharmacol*, 1983; 14: 327-332.
3. HYTTEN R.E., THOMSON A.M., TAGGART N.: Total body water in normal pregnancy. *Obstet Gynecol Br Commonwealth*, 1966; 73: 553-561.
4. HYTTEN R.E., LEITCH I.: The physiology of human pregnancy, ed. 2, Blackwell, Oxford, 1971.
5. KNOPP R.H., HERRERA E., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest*, 1970; 49: 1438-1446.

6. CHAVES J.M., HERRERA E.: "In vitro" response of glycerol metabolism to insulin and adrenaline in adipose tissue from fed and fasted rat during pregnancy. *Biol Neonate*, 1980; 38: 139-145.

7. YOUNG M.: Placental factors and fetal nutrition. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 738-743.

8. BLEICHER S.J., O'SULLIVAN J.B., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The Interrelations of glucose insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum. *New Eng J Med*, 1964; 271: 866-872.

9. METZGER B.E., UNGER R.H., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and amino acids in response to a "mixed meal" in late pregnancy. *Metabolism*, 1977; 26: 151-156.

10. HERRERA E, KNOPP R., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest*, 1969; 48: 2260-2272.

11. ZORZANO A, LASUNCION M.A., HERRERA E.: Role of availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism*, 1986; 35: 297-303.

12. FREINKEL N., METZGER B.E., HERRERA E., AGNOLI F., KNOPP R.H.: The effects of pregnancy on metabolic fuels, en. *Diabetes. Proceedings of*

- the Seventh Congress of the International Diabetes Federation, International Congress Series No. 231, Rodriguez, R.R. and Vallance-Owen, J., eds., Excerpta Medica, Amsterdam, 1971: 656-666.
13. ZORZANO A, HERRERA E: Effects of anesthetics and starvation on "in vivo" gluconeogenesis in virgin and pregnant rats. *Metabolism*, 1984; 33: 553-558.
  14. AROLA L.L., PALOU A., REMESAR X., ALEMANY M.: Effects of 24 hour starvation on plasma composition in 19 and 21 day pregnant rats and their foetuses. *Horm Metab Res*, 1982; 14: 364-371.
  15. DOMENECH M., GRUPPUSO A., NISHINO V.T., SUSA J.B., SCHWARTZ R.: Preserved fetal plasma amino acid concentrations in the presence of maternal hypoaminoacidemia. *Pediatr Res*, 1986; 20: 1071-1076.
  16. HERRERA E., PALACIN M., MARTIN A., LASUNCION M.A.: Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity. *Diabetes*, 1985; 34 (Suppl. 2): 42-46.
  17. HERRERA E., LASUNCION M.A., MARTIN A., ZORZANO A.: Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy, in *Perinatal Biochemistry*, Herrera, E. and Knopp, R.H., CRC Press, Boca Raton, 1992: 1-18.
  18. LIN E.C.C.: Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Ann Rev Biochem*, 1977; 46: 765-795.
  19. ZORZANO E., HERRERA E.: Comparative utilization of glycerol and alanine as liver gluconeogenic substrates in the fed late pregnant rat. *Intern J Biochem*, 1986; 18: 583-587.
  20. LETURQUE A., HAUGUEL S., FERRE P., GIRARD J.: Glucose metabolism in pregnancy. *Biol Neonate*, 1987; 51: 64-69.
  21. LETURQUE A., FERRE P., BURNOL A.F., KANDE J., MAULARD, GIRARD J.: Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. *Diabetes*, 1986; 35: 172-177.
  22. HAY W.W., SPARKS J.W., WILKENING R.B., BATTAGLIA F.C., MESCHIA G.: Partition of maternal glucose production between conceptus and maternal tissues in sheep. *Am J Physiol*, 1983; 245: 347-350.
  23. BLOCK S.M., SPARKS J.W., JOHNSON R.L., BATTAGLIA F.C.: Metabolic quotients of the gravid uterus of the chronically catheterized guinea pig. *Pediatr Res*, 1985; 19: 840-845.
  24. JOHNSON R.L., GILBERT M., BLOCK S.M., BATTAGLIA F.C.: Uterine metabolism of the pregnant rabbit under chronic steady-state conditions. *Am J Obstet Gynec*, 1986; 154: 1146-1151.
  25. LASUNCION M.A., LORENZO J., HERRERA E.: Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol Neonate*, 1987; 51: 86-93.
  26. LASUNCION M.A., TESTAR X., PALACIN M., CHERI R., HERRERA E.: Method for the study of metabolite transfer from rat mother to fetus. *Biol Neonate*, 1983; 44: 85-92.
  27. PALACIN M., LASUNCION M.A., HERRERA E.: Lactate production and absence of gluconeogenesis from placental transferred substrates in fetuses from fed and 48-h starved rats. *Pediatr Res*, 1987; 22: 6-10.
  28. GOLDFIEN A., ZIELELIS., DES-POINTES R.H., BETHUNE J.E.: The effect of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. *Endocrinology*, 1958; 62: 749-757.
  29. GARBER A.J., CRYER P.E., SANTIAGO J.V., HAYMOND M.W., PAGLIARA AS, KIPNIS DM: The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest*, 1976; 58: 7-15.
  30. HERRERA E., KNOPP R., FREINKEL N.: Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during fasting in late pregnancy in the rat. *Endocrinology*, 1969; 84: 447-450.
  31. YOUNG J.B., LANDSBERG L.: Sympathoadrenal activity in fasting pregnant rats. Dissociation of adrenal medullary and sympathetic nervous system responses. *J Clin Invest*, 1979; 64: 109-116.
  32. FREINKEL N., HERRERA E., KNOPP R., RUDER H.: Metabolic realignments in late pregnancy: a clue to diabetogenesis, en *Early Diabetes*, Camarini Davalos, ed., Academic Press, Nueva York, 1970: 205-215.
  33. KNOPP R.H., HERRERA E., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest*, 1970; 49: 1438-1446.
  34. HERRERA E., LASUNCION M.A.: Adaptaciones metabólicas en el embarazo. En "Nutrición, crecimiento y Desarrollo", Ed. M. Hernández, Inst. Investigación del Crecimiento y Desarrollo, Fund Orbeago. Bilbao, 1981: 122-131.
  35. LASUNCION M.A., LORENZO J., PALACIN M., HERRERA E.: Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol Neonate*, 1987; 51: 86-93.
  36. HERRERA E., LASUNCION M.A., ASUNCION M.: Placental transport of free fatty acids, glycerol and ketone bodies, in *Fetal and Neonatal Physiology*, Polin, R.A., and Fox, W.W., eds., Saunders & Co., Filadelfia, 1991: 291-298.
  37. CARMANIU S., HERRERA E.: Effect of evisceration on the disposal of (<sup>14</sup>C)-palmitate in the rat. *Arch Intl Physiol Biochim*, 1979; 87: 955-961.
  38. MAMPEL T., VILLARROYA F., HERRERA E.: Hepatectomy/nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus. *Biochem Biophys Res Comm*, 1985; 131: 1219-1226.
  39. HUMPHREY J.L., CHILDS M.T., MONTES A., KNOPP R.H.: Lipid metabolism in pregnancy VII. Kinetics of chylomicron triglyceride removal in fed pregnant rat. *Am J Physiol*, 1980; 239: 81-87.
  40. KALKHOFF R.K., BHATIA S.K., MATUTE M.L.: Influence of pregnancy and sex steroids on hepatic triglyceride biosynthesis. *Diabetes*, 1972; 21 (Suppl. 1): 365-369.
  41. WASFII, WEINSTEIN I., HEIMBERG M.: Hepatic metabolism of (1-<sup>14</sup>C) oleate in pregnancy. *Biochim Biophys Acta*, 1980; 619: 471-481.
  42. SCOW R.O., CHERNICK S.S., BRINLEY MS: Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *Am J Physiol*, 1964; 206: 796-804.
  43. HERRERA E., LASUNCION M.A., PALACIN M., ZORZANO A., BONET B.: Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes*, 1991; 40 (Suppl. 2): 83-88.
  44. SHAMBAUGH G.E., MOROZAK S.C., FREINKEL, N.: Fetal fuels I. Utilization of ketones by isolated tissues at various stages of maturation and maternal nutrition during late gestation. *Metabolism*, 1977; 26: 623-635.
  45. SHAMBAUGH G.E., KOEHLER R.A., YOKOOH.: Fetal fuels. III. Ketone utilization by fetal hepatocyte. *Am J Physiol*, 1978; 235: 330-337.
  46. BHASIN S., SHAMBAUGH III, G.E.: Fetal Fuels. V. Ketone bodies inhibit pyrimidine biosynthesis in fetal rat brain. *Am J Physiol*, 1982; 243: E234-E239.
  47. PATEL M.S., JOHNSON C.A., RATAN R., OWEN D.E.: The metabolism of ketone bodies in developing human brain: development of ketone-body utilizing enzymes and ketone bodies as precursors for lipid synthesis. *J Neurochem*: 25.
  48. GOODNER C.J., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. IV. Studies on the permeability of the rat placenta to 131I-insulin. *Diabetes* 1961; 10: 383-392.
  49. BURT R.L.: Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Traulin tolerance. *Obstet Gynecol* 1956; 2: 658-664.
  50. SPELLACY W.N., COETE F.C.: Plasma insulin in normal late pregnancy. *N Engl J Med* 1963; 268: 988-991.
  51. FREINKEL N.: Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-1035.
  52. KNOPP R.H., RUDER H.J., HERRERA E., FREINKEL N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat. *Acta Endocrinol* 1970; 65: 352-360.

53. MARTIN A., ZORZANO A., CARUNCHO I., HERRERA E.: Glucose tolerance tests and "in vivo" response to intravenous insulin in the unanaesthetized late pregnant rat and their consequences to the fetus. *Diabetes & Metabol* 1986; 12: 302-307.
54. BEATON G.H., BEARE J., RYV M.H., MCHEWRY E.V.: Protein metabolism in the pregnant rat. *J Nutr*, 1954; 54: 291-313. 1975: 905-908.
55. LOPEZ-LUNA P., MUÑOZ T., HERRERA E.: Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci*, 1986; 39: 1389-1393.
56. MOORE B.J., BRASEL J.A.: One cycle of reproduction consisting of pregnancy, lactation, and recovery: Effects on carcass composition in ad libitum-fed and food-restricted, rats. *J Nutr*, 1984; 114: 1548-1559.
57. LOPEZ-LUNA P., MAIER I., HERRERA E.: Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol Neonate*, 1991; 60: 29-38.
58. LEDERMAN S.A., ROSSO P.: Effects of food restriction on maternal weight and body composition in pregnant and non-pregnant rats. *Growth*, 1980; 44: 77.
59. FAIN J.N., SCOW R.O.: Fatty acid synthesis in vivo in maternal and fetal tissues in the rat. *Am J Physiol*, 1966; 210: 19-25.
60. PALACIN M., LASUNCION M.A., HERRERA E.: Utilization of glucose, alanine, lactate and glycerol as lipogenic substrates by peruterine adipose tissue in situ in fed and starved rats. *J Lipid Res*, 1988; 29: 26-32.
61. PALACIN M., LASUNCION M.A., ASUNCION M., HERRERA E.: Circulating metabolite utilization by peruterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism*, 1991; 40: 534-539.
62. LASUNCION M.A., HERRERA E.: Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissues preparations. *Biochem J*, 1983; 210: 639-643.
63. HERRERA E., LASUNCION M.A., MONTELONGO A., MARTIN A.: Maternal-fetal metabolic relationships. En "Proceedings of the International Symposium on Physiological Basis of perinatal Care", J.M. Medina and J. Morán eds., en prensa.
64. HERRERA E., LASUNCION M.A., GOMEZ-CORONADO D., MARTIN A., BONET B.: Lipid metabolic interactions in the mother during pregnancy and their fetal repercussions, en *Endocrine and Biochemical Development of the Fetus and Neonate*, Cuezva, J.M., Pascual-Leone, A. M., and Patel, M.S., Eds., Plenum Press, Nueva York, 1990: 213-230.
65. HERRERA E., LASUNCION M.A., GOMEZ-CORONADO D., ARANDA P., LOPEZ-LUNA P., MAIER I.: Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol*, 1988; 158: 1575-1583.
66. KNOPP R.H., BERGELIN R.O., WAHL P.W., WALDEN C.E.: Effects of pregnancy, postpartum lactation and oral contraceptive use on the lipoprotein cholesterol/triglyceride ratio. *Metabolism*, 1985; 34: 893.
67. FAHRAEUS L., LARSSON-COHN U., WALLENTIN L.: Plasma lipoproteins including high density lipoprotein subfractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1985; 66: 468.
68. DESOYE G., SCHWEDITSCH M., PFIEFFER K.P., ZECHNER R., KOSTNER G.H.: Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64: 704.
69. MONTES A., HUMPHREY J., KNOPP R.H.: Lipid metabolism in pregnancy VI. Lipoprotein composition and hepatic lipids in the fed pregnant rat. *Endocrinology*, 1978; 103: 1031.
70. ARGILES J., HERRERA E.: Lipids and lipoproteins in maternal and fetal plasma in the rat. *Biol Neonate*, 1981; 39: 37.
71. GOMEZ-CORONADO D., LASUNCION M.A., HERRERA E.: Lipoproteínas transportadoras de triglicéridos (I y II). *Clin Invest Arterioscl*, 1989; 1: 74086 y 116-129.
72. MONTELONGO A., LASUNCION M.A., PALLARDO L.F., HERRERA E.: Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*, en prensa.
73. KNOPP R.H., BONET B., LASUNCION M.A., MONTELONGO A., HERRERA E.: Lipoprotein metabolism in pregnancy, en *Perinatal Biochemistry*, E. Herrera and R.H. Knopp, eds., CRC Press, Boca Raton, 1992: 19-51.
74. WASFII, WEINSTEIN I., HEIMBERG M.: Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology*, 1980; 107: 584.
75. RAMIREZ I., LLOBERA M., HERRERA E.: Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal periods: effect of postmaturity. *Metabolism*, 1983; 32: 333-341.
76. KINNUNEN P.J., UNNERUS H.A., RANTA T., EHNHOLM C., NIKKILA E., SAPPALA M.: Activities of post-heparin plasma lipoprotein lipase during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Invest*, 1980; 10: 469-474.
77. MUSLINER T.A., HERBERT P.N., KINGSTON M.J.: Lipoprotein substrates of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase from human post-heparin plasma. *Biochim Biophys Acta*, 1979; 575: 277-288.
78. ARGILES J., HERRERA E.: Appearance of circulating and tissue <sup>14</sup>C lipids after oral <sup>14</sup>C tripalmitate administration in the late pregnant rat. *Metabolism*, 1989; 38: 104.