

En: Nutrición, Crecimiento y Desarrollo,  
Ed. M. Hernández, Inst. Investigación  
Crecimiento y Desarrollo, Fund. Orbegozo,  
Bilbao, 1981.

## ADAPTACION METABOLICA EN EL EMBARAZO

*E. Herrera y M. A. Lasunción (\*)*

## INTRODUCCION GENERAL

En la última fase del embarazo, el feto crece a una enorme velocidad. Así, por ejemplo, en la rata, donde el período de gestación es de 22 días, desde el día 19 al 21 el tamaño de los fetos llega a triplicarse. Este rápido crecimiento fetal ha de depender del continuo aporte de sustratos metabólicos de la madre, lo cual hace intuir que ésta se encuentra en una situación catabólica. El tamaño de determinadas estructuras maternas se encuentra aumentado, como es el caso del tejido adiposo y el hígado, los cuales pesan más en ratas preñadas que en animales vírgenes de la misma edad y sexo (1).

Este aumento del tamaño en los tejidos de la madre, independientes del "conceptus", ha sido también demostrado en humanos (2). Así pues, en contra de lo que cabría esperar, la madre no solamente mantiene el continuo y rápido crecimiento fetal, sino que logra, incluso, incrementar sus propias estructuras, como índice de una situación anabólica.

El mantenido anabolismo materno ha de ser lógicamente el resultado de una importante adaptación metabólica. Esto nos lleva a cuestionar tres preguntas fundamentales: a) cuáles son los cambios metabólicos que ocurren en la madre durante la gestación; b) qué metabolitos son los que la madre aporta al feto, y c) qué cambios endocrinos ocurren durante el embarazo para justificar estas variaciones metabólicas.

La primera de las anteriores cuestiones hay que considerarla en base a las interrelaciones metabólicas entre órganos y metabolitos dentro del organismo, las cuales se esquematizan en la Fig. 1. En ella vemos cómo la glucosa derivada de la absorción intestinal de los carbohidratos es captada por distintos órganos y tejidos. La glucosa captada por el hígado puede ser acumulada en forma de glucógeno o degradada a través de la glucólisis, para llegar a formar acetil-CoA, que es oxidado a través del ciclo de Krebs o utilizado como sustrato en la síntesis de los ácidos grasos. Por otro lado, la propia glucosa puede ser sintetizada en el hígado a partir de los aminoácidos y el ácido láctico derivados del músculo por la gluconeogénesis, o formada en la degradación del glucógeno (glucogenólisis). De esta forma, el hígado puede aportar glucosa a la sangre y ser utilizada por los tejidos periféricos para sus funciones específicas (el tejido adiposo, preferentemente para la lipogénesis; el músculo, para la contracción, etc.).

De forma similar a la glucosa, los lípidos que circulan por la sangre en forma de lipoproteínas se derivan, bien de la absorción intestinal de las grasas, bien de la síntesis endógena. Estos lípidos de síntesis endógena proceden principalmente del hígado donde son sintetizados a partir de otros sustratos y salen a la sangre en forma de lipoproteínas, para ser captados por otros tejidos. Esta captación requiere la hidrólisis previa de los glicéridos, la cual está catalizada por la lipoprotein lipasa.

Existe, a su vez, un reciclaje de lípidos de tejidos periféricos al hígado, puesto que los ácidos grasos libres (FFA) y el glicerol, derivados de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo (procedentes de las reservas lipídicas o de las lipoproteínas circulantes), pueden volver de nuevo al hígado para resintetizar las lipoproteínas o ser utilizados como sustratos en otras vías metabólicas. Así, el glicerol puede ser utilizado para la síntesis de glucosa o los FFA para la oxidación. Los productos de esta última vía metabólica pueden escaparse de su oxidación total en el ciclo de Krebs, mediante su transformación a cuerpos cetónicos, y de esta forma salir del hígado para ser consumidos por tejidos extrahepáticos.

(\*) Departamento de Investigación "Centro Ramón y Cajal", Madrid, y Cátedra de Fisiología General. Facultad de Biología, Universidad de Barcelona.

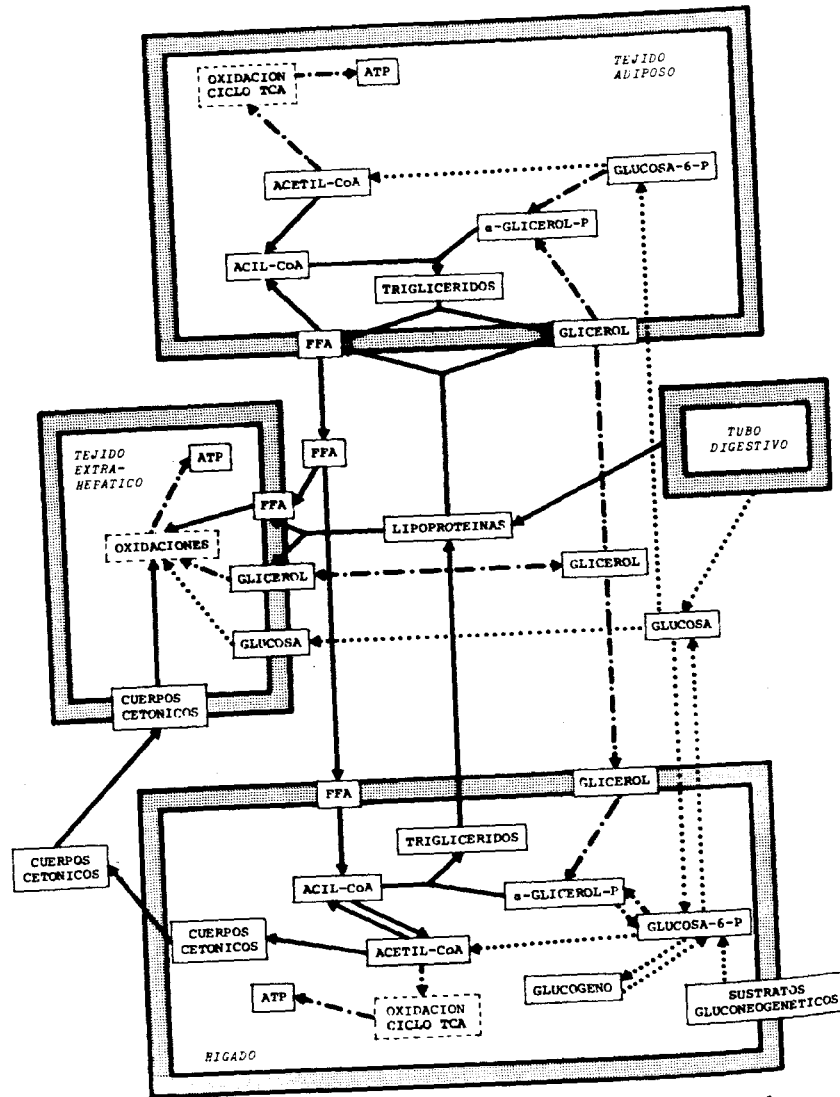


Figura 1: Esquema general de las interrelaciones hidratos de carbono y grasas en el organismo. Las líneas continuas corresponden al metabolismo lipídico y las de puntos, al hidrocabonado. Las líneas de trazos y puntos indican vías intermedias entre ambos metabolismos.

Lógicamente, estas interrelaciones metabólicas van a cambiar durante el embarazo. De hecho, la madre soporta el continuo drenaje de metabolitos por el feto, aumentando su ingesta, como se ha demostrado en la rata (3), y más abajo se analizará de qué forma esta situación afecta a las distintas vías metabólicas.

La siguiente cuestión correspondía a la naturaleza de los metabolitos que la madre aporta al feto. Estos metabolitos dependen de la capacidad de la placenta para su transporte y, de hecho, sabemos que el paso de metabolitos a través de la placenta se realiza en forma de sustancias elementales. Así, pues, la placenta puede ser atravesada por la glucosa y no por el glucógeno, por lo que el glucógeno del feto se deriva de la glucosa que le ha provenido de la madre. De igual forma, los aminoácidos atraviesan con facilidad la placenta, no así las proteínas, y las proteínas fetales proceden de los aminoácidos derivados de la madre. También los cuerpos cetónicos, el glicerol y los ácidos grasos libres pueden atravesar con mayor o menor facilidad la placenta, y todos ellos son utilizados por el feto como sustrato para la síntesis de sus depósitos grasos, preferentemente en forma de triglicéridos acumulados en el tejido adiposo marrón.

### Metabolismo hidrocarbonado

Los niveles de glucosa en sangre ocupan un lugar preferente como parámetro del metabolismo hidrocarbonado, ya que se mantienen constantes en el individuo normal, a expensas del aporte de glucosa por el tubo digestivo y de su síntesis endógena, así como de su consumo por los distintos tejidos.

La glucemia en la madre se encuentra ligeramente disminuida, lo que se ha demostrado tanto en humanos (4) como en ratas (5). El ayuno produce una disminución de la glucemia, disminución que es más intensa en las madres gestantes que en sus controles respectivos (4, 5). Lógicamente, parte de esta hipoglucemia de la madre, que se observa especialmente en ayunas, debe ser consecuencia de la continua succión de glucosa por parte del feto, ya que es conocido que éste no hace gluconeogénesis por carecer de los enzimas apropiados (6, 7).

Los niveles circulantes de glucosa en el feto se encuentran siempre por debajo de los de la madre y, realmente, las variaciones de la glucemia en la madre (como ocurre con el ayuno) van seguidas de cambios paralelos en la del feto (1). Así pues, existe un continuo gradiente positivo de la glucosa de la madre hacia el feto, influido no solamente por el transporte pasivo de la glucosa a través de la placenta, sino también por la rápida metabolización de este metabolito por las estructuras fetales. Esta interpretación es apoyada por el hecho de que los niveles de lactato circulante en el feto están enormemente aumentados con relación a los de la madre (1), lo que indica una activa glucólisis.

La disminuida glucemia de la madre podría ser consecuencia de una incapacidad gluconeogénica, o simplemente el resultado de que, a pesar de una activa gluconeogénesis, la utilización de glucosa por parte de los tejidos fetales supera a la actividad de síntesis de glucosa de la madre. Con el propósito de determinar cuál de estas interpretaciones es la correcta, nosotros hemos estudiado la actividad gluconeogénica "in vivo" en ratas, a partir de piruvato-3-C<sup>14</sup>. El sustrato fue administrado a animales de 19 y 21 días de gestación y a controles vírgenes de la misma edad y sexo. A distintos tiempos de la administración del sustrato, se les extrajo sangre de la cola y se determinó la radioactividad en la glucosa circulante. Los resultados obtenidos demuestran que, en la rata preñada alimentada, la gluconeogénesis a partir de piruvato es igual que la de sus controles respectivos (5, 8, 9). Sin embargo, tras el ayuno hay un aumento de la gluconeogénesis muy superior en la rata preñada que en sus controles respectivos. Puesto que estos experimentos se realizaron con piruvato, era interesante determinar si esta activa gluconeogénesis de la madre se observaba también a partir

de otro sustrato gluconeogénico, como es el glicerol, el cual entra en dicha vía metabólica a nivel de las triosas fosfato (concretamente, la dihidroxiacetona-fosfato: DHAP), más próximo a la formación de glucosa que el piruvato (Fig. 2). Tras la administración intravenosa de glicerol-U-C<sup>14</sup> hay una rápida formación de glucosa, la cual es superior en la rata preñada que en sus controles respectivos, tanto en cuanto a aparición de glucosa radioactiva en sangre como a la incorporación de radioactividad al glucógeno hepático (10). Estos datos de gluconeogénesis a partir de glicerol se realizaron en ratas alimentadas, lo cual indica que no solamente la gluconeogénesis en la madre está activada en la situación de ayuno, como ocurría a partir de piruvato, sino también en la fase post-pandrial, dependiendo del sustrato que se utiliza para el estudio. Así pues, esta activa gluconeogénesis permite a la madre mantener el continuo aporte de glucosa hacia el feto, aunque ella no logra la normogluemia porque, en cualquier caso, el consumo de glucosa supera su capacidad de síntesis.

Figura 2. GLUCONEOGENESIS HEPATICA A PARTIR DE GLICEROL, EN COMPARACION CON OTROS SUSTRATOS.

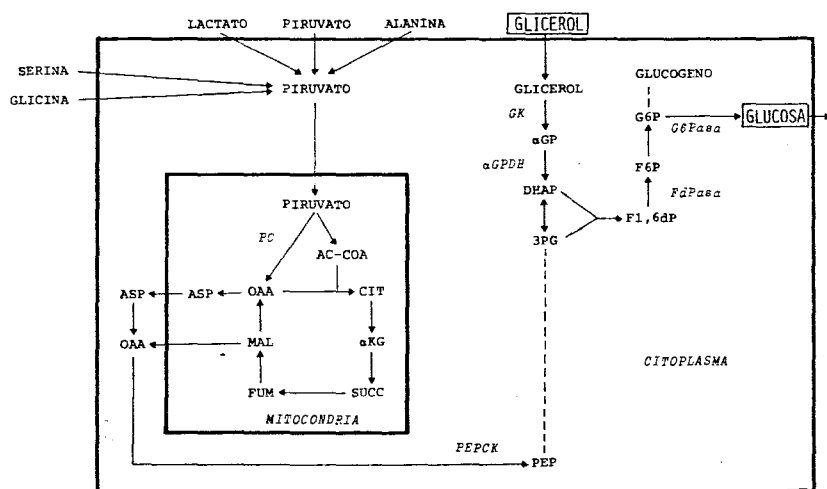


Figura 2: GLUCONEOGENESIS HEPATICA A PARTIR DE GLICEROL, EN COMPARACION CON OTROS SUSTRATOS.

### Metabolismo lipídico

Como indicamos en la introducción, la placenta es impermeable a los triglicéridos, mientras que los ácidos grasos libres la cruzan con dificultad (11, 12). Así pues, la mayor parte de los lípidos que circulan por la sangre de la madre no pueden ser utilizados directamente por el feto. A pesar de ello, el metabolismo lipídico en la madre es muy activo, como lo indican sus altos niveles circulantes de ácidos grasos libres y triglicéridos (13, 14). Esta hiperlipemia de la madre es aún más intensa en situaciones de ayuno (5).

Era importante determinar de qué factores dependía la intensa hiperlipemia de la madre y cuál era el papel que representa no solamente para su propia

economía metabólica, sino para el desarrollo fetal.

El tejido adiposo es el tejido más especializado para el manejo de lípidos, por lo que estudiamos de qué forma se encontraba la actividad metabólica de este tejido durante el embarazo. En primer lugar determinamos la capacidad del tejido para hidrolizar y utilizar los glicéridos que le llegan asociados a las lipoproteínas plasmáticas. Para ello, incubamos "in vitro" adipocitos de rata en presencia de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de rata, premarcadas "in vivo" con ácidos grasos-H<sup>3</sup>.

Los ácidos grasos-H<sup>3</sup> que aparecían en las VLDL-H<sup>3</sup> purificadas se encontraban en más de un 80 % en forma esterificada (triglicéridos) (15), por lo que la aparición de ácidos grasos libres en el medio, a distintos tiempos de incubación es función de la actividad lipoprotein lipasa de la preparación. Los datos obtenidos se resumen en la Fig. 3, donde se observa que dicha aparición de ácidos grasos libres aumenta con el tiempo de incubación de los adipocitos, pero el proceso es más lento en las preparaciones procedentes de ratas de 19 y 21 días de gestación que en sus controles respectivos, no habiendo variación en las ratas preñadas de 12 días. Estos datos concuerdan también con el cálculo de la hidrólisis de los glicéridos (Fig. 3), e indican una disminuida actividad de la lipoprotein lipasa del tejido adiposo de la madre en la última fase de la gestación.

Lógicamente, la disminuida actividad de la lipoprotein lipasa puede estar influyendo en la hiperlipemia de la madre. Sin embargo, cabía esperar que también el metabolismo intrínseco del propio tejido adiposo pudiera estar afectado.

Figura 3. EFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA HIDROLISIS "IN VITRO" DE LOS GLICERIDOS DE VLDL-H<sup>3</sup> POR ADIPOCITOS DE RATA.

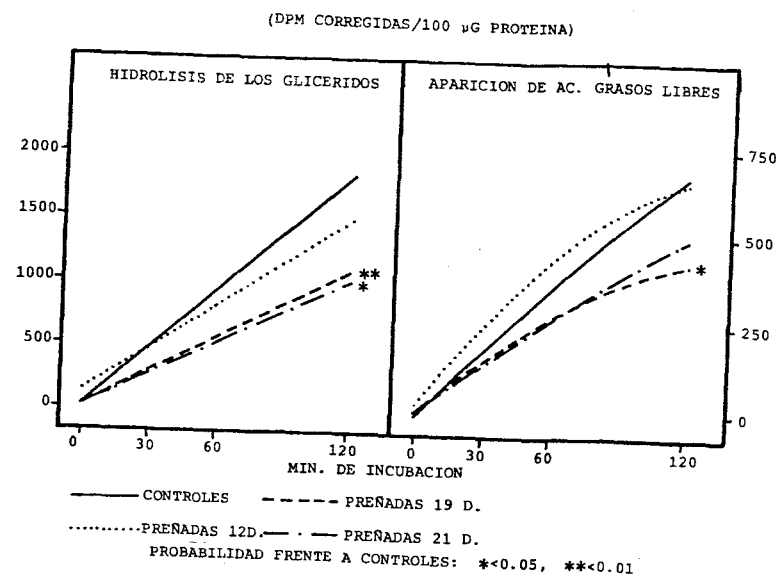


Figura 3: EFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA HIDROLISIS "IN VITRO" DE LOS GLICERIDOS DE VLDL-H<sup>3</sup> POR ADIPOCITOS DE RATA.

Por ello se realizó un estudio de la actividad de lipólisis y esterificación en el tejido adiposo de las ratas preñadas y sus controles respectivos, observando que ambos parámetros se encuentran aumentados en las primeras, tanto en situación de alimentación como tras un ayuno de 48 horas (16).

Por último, en lo que se refiere al metabolismo del tejido adiposo, también se estudió la actividad del lipogénesis a partir de glucosa-U-C<sup>14</sup> y de glicerol-U-C<sup>14</sup>, observando que tanto a partir de uno como de otro sustrato la síntesis de ácidos grasos está aumentada en el tejido procedente de la rata preñada (16, 17). Este activo metabolismo del tejido adiposo en la madre justifica no solamente su hiperlipemia, sino también el aumento concomitante de la propia masa total de dicho tejido durante el embarazo.

Era importante determinar el papel funcional de este intenso metabolismo lipídico en la madre. Una posible explicación podría ser el que sirviera para garantizar un ininterrumpido aporte de sustratos metabólicos (en particular, cuerpos cetónicos) al feto, en condiciones de ayuno. Para conocer si esta interpretación era correcta, se valoró la concentración de cuerpos cetónicos en la sangre de la madre y sus fetos respectivos, así como en los controles, tanto en situación de alimentación como tras un ayuno de 24 horas. Los datos obtenidos muestran que, en la madre, los niveles de cuerpos cetónicos están disminuidos con relación a los controles, cuando los animales están alimentados (1, 5).

En esta situación también los fetos respectivos tienen unos valores bajos de cuerpos cetónicos circulantes, iguales a su vez a los de la madre. Tras el ayuno de 24 horas, los niveles de cuerpos cetónicos en sangre aumentan, y este aumento es muy superior en las ratas preñadas que en los controles. Esta intensa cetosis de la madre viene también acompañada por un considerable aumento en los niveles de cuerpos cetónicos en la sangre de los fetos, de tal forma que la relación feto/madre de este parámetro se aproxima a la unidad (1).

Estos altos niveles de cuerpos cetónicos en la sangre fetal podrían repercutir activamente en su metabolismo, y, de hecho, observamos que el ayuno materno produce en el feto un aumento del estado estacionario de productos derivados del metabolismo de los cuerpos cetónicos, como es el caso del citrato en cerebro (20).

### Metabolismo amino-proteico

Al igual que el metabolismo hidrocarbonado y el lipídico, el metabolismo aminoproteico se encuentra afectado intensamente durante el embarazo. Que esto es así lo demuestra el hecho de que los niveles de aminoácidos circulantes en la madre están disminuidos en la última fase de la gestación, como se ha observado tanto en animales experimentales (19, 20), como en humanos (21, 23). Esta hip aminoacidemia de la madre concuerda con un aumento del paso de aminoácidos a través de la placenta y, de hecho, nosotros hemos demostrado que los niveles de prácticamente todos los aminoácidos en la sangre fetal son muy superiores a los de la madre y a los de los animales adultos, vírgenes (24). Recientemente hemos determinado los niveles plasmáticos de aminoácidos individuales en ratas preñadas y sus fetos respectivos, así como en controles no gestantes, tanto alimentadas como tras un ayuno de 24 horas (25), observando que el ayuno produce una disminución de los niveles de aminoácidos totales en todos los grupos, pero esta disminución es más intensa en las ratas preñadas que en sus controles respectivos. Es interesante destacar el cambio que se observa en los fetos. Los aminoácidos no esenciales también disminuyen significativamente con el ayuno materno en los fetos de 19 y de 21 días, mientras que no se observan cambios en el nivel de los aminoácidos esenciales (25). Así pues, los datos ponen de

manifiesto el enorme esfuerzo materno para garantizar el continuo aporte de estos aminoácidos esenciales a los tejidos fetales.

El aporte de aminoácidos de la madre al feto viene también acompañado por un activo catabolismo aminoproteico en la madre. Nosotros habíamos observado en estudios anteriores que la excreción urinaria de nitrógeno estaba aumentada durante el ayuno en ratas preñadas de 19 a 21 días, con relación a controles vírgenes (5). Este aumento del nitrógeno urinario con el ayuno en el embarazo corresponde principalmente al amoniaco (5), lo que podría interpretarse como el resultado de un activo catabolismo renal de aminoácidos para compensar la disminución del pH circulante, debida a la intensa cetosis materna. Esta posibilidad concuerda con la correlación lineal observada entre los niveles de cuerpos cetónicos y amoniaco en la orina de ratas preñadas y sometidas al ayuno (5).

### Situación hormonal

Lógicamente los intensos cambios que se observan en el metabolismo intermedio de la madre son consecuencia de grandes variaciones en el sistema endocrino. De hecho, durante el embarazo aparece una nueva glándula como es la placenta, la cual fabrica hormonas del tipo del lactógeno placentario (26), la gonadotropina coriónica (27), esteroides (12), etc., todas las cuales pueden ejercer efectos directos sobre el metabolismo materno. Junto a ello, en el embarazo se observan cambios substanciales en la actividad de otras glándulas. Así, por ejemplo, los niveles plasmáticos de insulina aumentan en la madre (28, 29), como consecuencia de un incremento en la actividad pancreática, pero la sensibilidad de la insulina se encuentra disminuida (30).

El ayuno produce en la madre una intensa disminución de la insulina plasmática y un recrudescimiento de la resistencia a esta hormona (30), lo cual ha de condicionar la situación catabólica que se observa en la madre en ayunas. También en la rata preñada en ayunas se ha observado un aumento en la alimentación urinaria de catecolaminas (noradrenalina y adrenalina) (31), lo cual es indi-

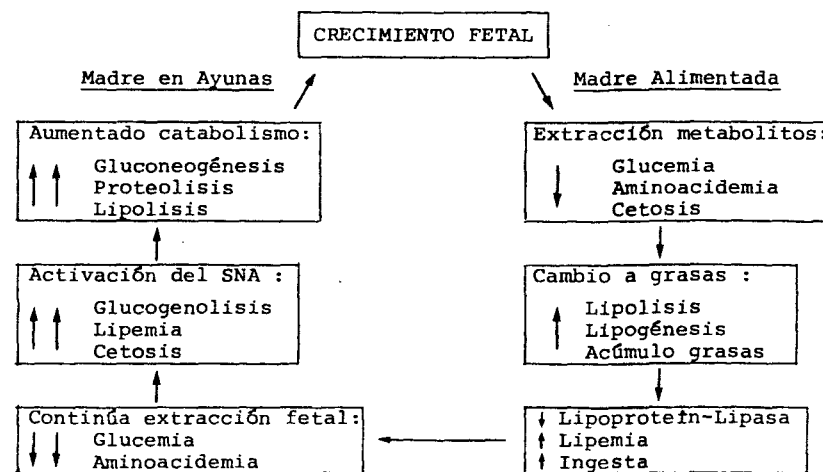


Figura 4: Esquema general de las principales adaptaciones metabólicas que presenta la madre para mantener el ininterrumpido crecimiento fetal.

ce de una activación del sistema nervioso autónomo, implicando una mayor potenciación de todos los procesos catabólicos que ocurren en la madre en esta situación.

#### Consideraciones finales

En base a los resultados arriba resumidos, puede hacerse una integración global de la situación metabólica en la madre, la cual está condicionada para el mantenimiento de un ininterrumpido crecimiento del feto (Fig. 4). Cuando la madre está alimentada, el crecimiento fetal produce una extracción continua de metabolitos elementales, capaces de cruzar la placenta, tales como la glucosa, aminoácidos y cetonas, lo que produce la hipoglucemia, hipoaaminoacidemia e hipocetosis materna. Como respuesta a esta situación, la madre cambia a grasas, posiblemente condicionada por las variaciones hormonales que ocurren durante el embarazo (en especial por los factores placentarios). Esto permite a la madre mantener una activa lipólisis del tejido adiposo, al mismo tiempo que una activa esterificación y lipogénesis, lo que induce a un acúmulo de grasas en dicho tejido, el cual llega a aumentar de tamaño. Al haber en la madre una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa periférica, aquélla mantiene una hiperlipemia circulante, que le sirve como reserva flotante de lípidos, en disposición para su rápida utilización. Con el ayuno continúa la extracción fetal que la madre no puede compensar con la ingesta, por lo que en ella se presenta una hipoglucemia así como una enorme disminución de los niveles de aminoácidos circulantes. Ello le induce a una activación de un sistema nervioso autónomo, lo cual le permite una liberación de catecolaminas circulantes que, junto al descenso de la insulina, le facilita un máximo catabolismo: intensa degradación proteica, mayor utilización de sustratos gluconeogénicos y máxima degradación lipídica (lipólisis y cetogénesis), todo lo cual garantiza el mantenimiento del ininterrumpido crecimiento fetal.

#### BIBLIOGRAFIA

1. A. PALOU: Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona, 1978.
2. R. M. PITKIN: *Clin. Obstet. Gynecol.*, 19, p. 489, 1976.
3. R. H. KNOPP, C. D. SAUDEK, R. A. ARKY y J. B. O'SULLIVAN; *Endocrinology*, 92, p. 984, 1973.
4. R. H. KNOPP, A. MONTES y R. R. WARTH, en "Laboratory Indices of Nutritional Status in Pregnancy", National Academic of Sciences, Washington, 1978, p. 35.
5. E. HERRERA, R. H. KNOPP y N. FREINKEL: *J. Clin. Invest.*, 48, p. 2.260, 1969.
6. D. YOUNG, R. S. STANLEY y I. T. OLIVER: *Biochem. J.*, 105, p. 1.219, 1967.
7. O. GREENGARD y H. K. DEWEY: *J. Biol. Chem.*, 242, p. 2.986, 1967.
8. N. FREINKEL, E. HERRERA, R. H. KNOPP y H. RUDER, en "Early Diabetes", Camarini Davalos, Ed. Academic Press, New York, 1970, p. 205.
9. N. FREINKEL, B. METZGER, E. HERRERA, F. AGNOLI y R. H. KNOPP: *Excerpta Medica Intern. Congres.*, Serv., 231, p. 656, 1970.
10. J. M. CHAVES y E. HERRERA: *Biol. Neonate*, en prensa, 1979.
11. A. J. SZABO, R. D. GRIMALDI y W. F. JUNG: *Metabolism*, 18, p. 406, 1969.
12. F. E. HYTTEN y I. LEITCH, en "The Physiology of Human Pregnancy", Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1971.
13. R. H. KNOPP, M. R. WARTH y C. J. CARROL: *J. Reprod. Med.*, 10, p. 95, 1973.
14. A. MONTES, J. HUMPHREY, R. H. KNOPP y M. T. CHILDS: *Endocrinology*, 103, p. 1.031, 1978.
15. M. A. LASUNCION: Tesis Doctoral. Univ. Barcelona, 1979.
16. R. H. KNOPP, E. HERRERA y N. FREINKEL: *J. Clin. Invest.*, 49, p. 1.438, 1970.
17. J. M. CHAVES y E. HERRERA: *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 85, p. 1.299, 1978.
18. E. HERRERA y N. FREINKEL: *Horm. Metab. Res.*, 7, p. 247, 1975.
19. B. E. METZGER, J. W. HARE y N. FREINKEL: *J. Clin. Endocr.*, 33, p. 869, 1971.
20. A. PALOU, L. AROLA y M. ALEMANY: *Biochem. J.*, 166, p. 49, 1977.
21. R. W. BONSNES y E. M. BREW: *J. Biol. Chem.*, 168, p. 345, 1947.
22. H. N. MACDONALD y W. GOOD: *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 78, p. 912, 1971.
23. F. E. HYTTEN y G. A. CHEYNE: *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.*, 79, p. 424, 1972.
24. LL. AROLA, A. PALOU, E. HERRERA y M. ALEMANY: *Bol. Soc. Catalana Pediatria*, 37, p. 193, 1977.
25. A. PALOU, LL. AROLA, X. REMESAR, E. HERRERA y M. ALEMANY: Observaciones sin publicar.
26. H. FRIESEN: *Endocrinology*, 76, p. 369, 1965.
27. S. BRODY, en "Foetus and Placenta", A. KLOPPER y E. DICZFALUSY, Eds. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
28. W. N. SPELLACY y F. C. GOETZ: *New Engl. J. Med.*, 268, p. 988, 1963.
29. W. N. SPELLACY, F. C., GOETZ, B. Z. GREENBERG y J. ELLS, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 92, p. 11, 1965.
30. R. H. KNOPP, H. J. RUDER, E. HERRERA y N. FREINKEL, *Acta Endocrinol.*, 65, p. 352, 1970.
31. E. HERRERA, R. H. KNOPP y N. FREINKEL: *Endocrinol.*, 84, p. 447, 1969.