

Metabolismo lipídico durante la gestación

E. Herrera

Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

RESUMEN

Aunque con excepción de los ácidos grasos libres y los cuerpos cetónicos, la placenta es prácticamente impermeable a los lípidos, a lo largo de la gestación se producen en la madre importantes cambios en su metabolismo lipídico, los cuales repercuten en el feto y el recién nacido. Durante los dos primeros tercios de la gestación, en que el crecimiento del feto es aún pequeño, se produce un acúmulo de grasas de reserva en la madre, el cual se relaciona con la hiperfagia y con un incremento de la actividad lipogénica de su tejido adiposo. Esta situación anabólica cambia sustancialmente en el último tercio de la gestación, produciéndose una degradación neta de esos depósitos grasos que había acumulado. Ello se pone de manifiesto con un incremento en la actividad lipolítica del tejido adiposo, lo que produce una mayor llegada al hígado de los productos de la lipólisis, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol. Esto da lugar a un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos, los cuales salen a la circulación asociados a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

En el hígado, los FFA pueden también ser oxidados para la síntesis de cuerpos cetónicos, y el glicerol utilizado como sustrato preferente en la síntesis de glucosa, y ambas vías metabólicas (cetogénesis y gluconeogénesis) están especialmente aumentadas en la gestante en ayunas. El aumento de la salidad de VLDL-triglicéridos del hígado junto a una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en los tejidos extrahepáticos, producen un exagerado incremento de estas lipoproteínas de mayor densidad (lipoproteínas de baja densidad, LDL, y lipoproteínas de alta densidad, HDL), causando en ellas un enriquecimiento proporcional en triglicéridos. Mediante experimentos llevados a cabo en la rata preñada, nosotros hemos demostrado que, a pesar de que los triglicéridos no cruzan la placenta, la hipertriglicéridemia de la madre beneficia de varias formas al feto:

1) La aparición de actividad LPL en el hígado de la madre en ayunas, transforma a este órgano de un exportador en un importador de triglicéridos, los cuales utiliza como sustratos para la síntesis de cuerpos cetónicos, que cruzan fácilmente la placenta y son metabolizados por el feto;

2) La placenta presenta actividades lipásicas, y ello permite que los ácidos grasos esenciales que circulan en el plasma materno en forma de triglicéridos lleguen a ser asequibles al feto;

3) Alrededor del parto se produce una inducción de actividad LPL en la glándula mamaria. Esto permite que los

RESUMEN

In spite that with the exception of free fatty acids and ketone bodies, the placenta is impermeable to lipids, throughout gestation there are important metabolic changes in maternal lipid metabolism which benefit to the fetus and the suckling newborn. During the first two thirds of gestation, the mother accumulates fat depots, and this change may be related to her hyperphagia and an intense increase in her adipose tissue lipogenesis. This anabolic condition changes to a catabolic one during the last third of gestation, where there is a net breakdown of maternal fat depots. This is clearly seen by an enhancement of maternal adipose tissue lipolytic activity, which causes an increase in the release of free fatty acids (EFA) and glycerol into the circulation and their subsequent augmented uptake by the liver. This causes an increment in maternal liver triglyceride synthesis which are released back into the circulation in the form of very low density lipoproteins (VLDL).

In liver, FFA may also be used for their oxidation and the synthesis of ketone bodies and glycerol used for its conversion into glucose. These two pathways, ketogenesis and gluconeogenesis, sustained by the lipolytic products become highly enhanced during late gestation under fasting conditions. The enhancement in liver VLDL production, together with a reduction in the activity of lipoprotein lipase (LPL) by extrahepatic tissues, cause an exaggerated increment of these lipoproteins of higher density, LDL and HDL, which become proportionally enriched in triglycerides. By following experiments in the pregnant rat, we have demonstrated that in spite that triglycerides do not cross the placental barrier, the fetus and newborn benefit in several ways from this maternal hypertriglyceridemia:

1) Under fasting conditions, in maternal liver there is an increment in LPL activity, probably from the wash out of the enzyme being carried out by the remnants of triglyceride-rich lipoproteins from extrahepatic sites. By this way, the liver becomes an acceptor organ of circulating triglycerides instead of an exported, and uses these triglycerides as substrates for lipid synthesis by the brain.

2) The placenta has lipase activities, which allows triglycerides that are taken up by this tissue to be hydrolysed, releasing free fatty acids into the fetal circulation. By this way, essential fatty acids being carried out in maternal circulation in the form of triglycerides become available to the fetus.

3) Around parturition there is an induction of LPL acti-

triglicéridos circulantes sean dirigidos hacia este órgano para la síntesis de leche, con lo que desaparece la hipertrigliceridemia de la madre y ésta se prepara para la lactancia. De esta forma, los ácidos grasos esenciales derivados de la dieta materna también son asequibles al lactante recién nacido.

Palabras clave: *Gestación. Hipertrigliceridemia. Lipoproteínas. Tejido adiposo. Transferencia placentaria. Lipogénesis. Gluconeogénesis.*

Durante la gestación, aunque la madre come intermitentemente, tiene que aportar de forma continua nutrientes al feto para sostener su crecimiento, el cual es exponencial y especialmente rápido en el último tercio de la gestación, tanto en la mujer (22) como en la rata (18). La glucosa y los aminoácidos son los metabolitos que cruzan la placenta en mayor cantidad (19,28). Sin embargo, con excepción de los ácidos grasos libres (FFA) y los cuerpos cetónicos, la placenta es prácticamente impermeable a los lípidos (12,14) y, a pesar de ello, durante la gestación se producen importantes cambios en el metabolismo lipídico de la madre, los cuales tienen implicaciones esenciales en el desarrollo fetal. De entre ellos cabe destacar a dos que se presentan de forma constante: el acúmulo de grasas en los tejidos maternos (22,30) y una intensa hiperlipidemia (8,24).

Utilizando preferentemente datos de nuestro laboratorio, en este trabajo se analizan los principales cambios que ocurren durante la gestación en el metabolismo lipídico de la madre, así como sus implicaciones en el desarrollo fetal y el inicio de la lactancia.

METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO

El aumento del peso corporal que tiene lugar durante la gestación corresponde tanto al crecimiento de la unidad feto-placentaria como al incremento de las propias estructuras de la madre. Como se muestra en la figura 1, procedente de estudios realizados en la rata (30,31), el aumento del peso neto de la madre (es decir, el peso corporal libre de las estructuras feto-placentarias) a lo largo de la gestación se superpone al acúmulo de grasas en la carcasa. Un acúmulo de grasas corporales también se ha descrito en la mujer embarazada (22,51) y, como se observa en la figura 1, tiene lugar preferentemente durante los dos primeros tercios de la gestación, cuando el crecimiento del feto (y consecuentemente, sus necesidades nutritivas) es pequeño. Dicho depósito de grasas corporales tiene relación con la hiperfagia que ocurre normalmente en la madre (25,33,41), ya que no se produce en condiciones en que se restringe la ingesta (29,39).

vity in mammary gland. This drives circulating triglycerides to this organ, allowing not only the disappearance of maternal hypertriglyceridemia but the use of those triglycerides as substrates for milk synthesis. Through this mechanism, essential fatty acids from maternal diet also become available to the suckling newborn.

Key words: *Pregnancy. Hypertriglyceridemia. Lipoproteins. Adipose tissue. Placental transfer. Lipogenesis. Gluconeogenesis.*

Mediante el estudio del metabolismo del tejido adiposo "in situ" de la rata preñada, se ha podido observar que ese aumento de grasas de depósito en la madre es consecuencia de un incremento en la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis propiamente dicha) y en la del glicerol de los triglicéridos (glicerol-génesis) (42). También se ha demostrado que ese aumento de la síntesis de lípidos en tejido adiposo es progresivo hasta el día 20 de gestación en la rata, mientras que disminuye drásticamente al día 21 (16,42), lo cual debe contribuir a la detención (o incluso disminución) del acúmulo de grasas corporales que tiene lugar en la etapa próxima al parto (Fig. 1).

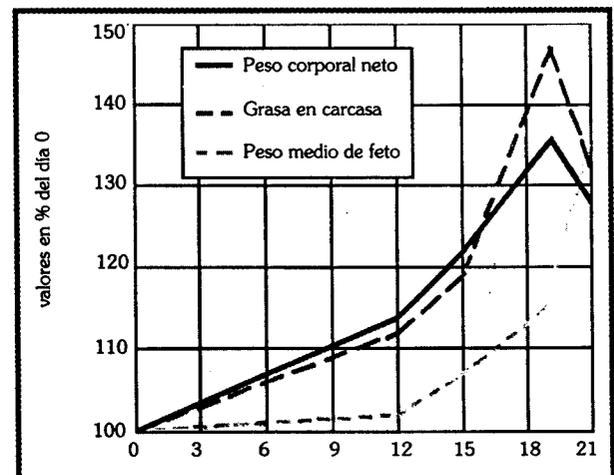


Fig. 1. Cambios del peso corporal neto (libre de estructuras feto-placentarias), grasa de la carcasa y peso de los fetos en rata a lo largo de la gestación. Adaptado de las referencias 13,18,31.

Así pues, el metabolismo del tejido adiposo de la madre se encuentra en una situación anabólica durante los dos primeros tercios de la gestación, mientras que cambia a un intenso catabolismo durante el último tercio, cuando el crecimiento fetal es más rápido (Fig. 1). Son varios los factores que contribuyen simultáneamente a ese intenso catabolismo: 1) La disminución de la aumentada actividad lipogénica, que hemos comentado en el párrafo anterior. 2) Un incremento en la actividad lipolítica (6,26), que es

consecuencia de un aumento en la actividad y la expresión molecular de la enzima limitante de la cascada lipolítica, la lipasa sensible a las hormonas (HSL) (35). 3) Disminución de la hidrólisis y captación por el tejido adiposo de la madre de los triglicéridos de las lipoproteínas ricas en ellos, VLDL y quilomicrones (8) como consecuencia de una reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) (13,32,46), que es la enzima que controla este proceso.

La suma de estos cambios metabólicos produce un incremento en la liberación neta de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol a la sangre donde, como se observa en la figura 2, alcanzan niveles elevados (26,35). La transferencia placentaria de estos dos productos de la lipólisis es relativamente baja (12), por lo que sus niveles respectivos en sangre fetal son mucho más bajos que en las madres (Fig. 2), siendo el hígado materno su principal receptor (34). Como se muestra en la figura 3, después de ser transformados a sus respectivas formas activas, los FFA a acil-CoA y el glicerol a glicerol-3-fosfato, estos compuestos pueden re-esterificarse para la síntesis de triglicéridos (TG) y volver a la circulación en forma de VLDL. De hecho, la producción de VLDL-TG por el hígado a partir de FFA está aumentada en la gestante (52,53). Los FFA pueden también ser oxidados por la beta-oxidación y utilizados en la síntesis de cuerpos cetónicos, que salen a la sangre. Este proceso está incrementado en la gestante en ayunas (8,9,16) (Fig. 3), lo que por un lado supone para la madre un ahorro de glucosa por aquellos tejidos que, como el músculo esquelético, pueden utilizar cuerpos cetónicos como sustratos alternativos de glucosa. De esta forma, la glucosa materna se preserva, al menos en parte, para su paso hacia el feto. Por otro lado, los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta (12), y como vemos en la figura 2, llegan a alcanzar en sangre fetal los mismos niveles que en la materna. Estos cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el feto incluso para la síntesis de sus lípidos de cerebro (43,44,49),

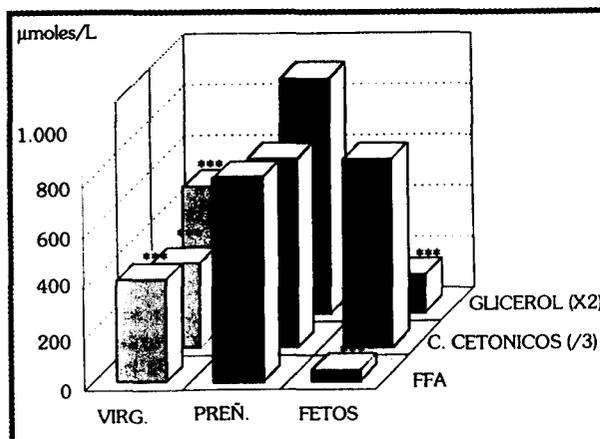


Fig. 2. Niveles plasmáticos de ácidos grasos libres (FFA), cuerpos cetónicos y glicerol en ratas vírgenes y preñadas (19 días) y sus fetos, en ayunas 24 h. Los asteriscos muestran la significatividad de la diferencia entre los valores en las ratas vírgenes y en los fetos, con relación a las preñadas (***) = $p < 0,001$.

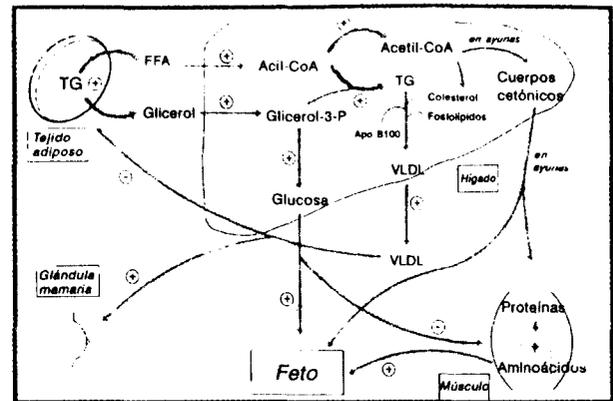


Fig. 3. Esquema global de los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo lipídico de la madre durante el último tercio de la gestación, poniendo de manifiesto algunas de sus repercusiones en el aporte de sustratos al feto. Los signos positivos indican las vías o pasos metabólicos que se encuentran aumentados, mientras que los negativos, los que están disminuidos. TG: Triglicéridos, Apo B100: Apoproteína B100.

por lo que el feto se beneficia directamente de este producto del metabolismo lipídico de la madre.

El glicerol derivado de la lipólisis del tejido adiposo puede también ser utilizado en la síntesis de glucosa por la madre. De hecho, nosotros hemos demostrado que la gluconeogénesis está aumentada en la rata gestante alimentada y en ayunas, y que es precisamente el glicerol el sustrato que se utiliza de forma preferente, incluso más eficazmente que los sustratos considerados más clásicamente como gluconeogénicos, alanina y piruvato (7,15,54-58). Así pues, el consumo preferente de glicerol para la gluconeogénesis por la madre beneficia al feto en condiciones de ayuno, en que disminuye la concentración plasmática de otros sustratos gluconeogénicos tales como los aminoácidos (15,19,58), preservándose así la disponibilidad de estos sustratos esenciales para el feto.

La aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre también beneficia a sus propios tejidos, ya que el consumo de glucosa por ellos disminuye intensamente en el último tercio de la gestación como consecuencia de la resistencia insulínica (18,27,37,40,47), y los productos de la lipólisis, en particular los FFA y los cuerpos cetónicos derivados de ellos, pueden ser utilizados como sustratos alternativos al consumo de glucosa.

HIPERLIPIDEMIA MATERNA

A lo largo de la gestación se produce de forma constante un incremento en los niveles plasmáticos de triglicéridos, y menos intenso en fosfolípidos y colesterol (1,17,24,38). A su vez, este efecto se observa en todas las fracciones lipoproteicas (1,24,38), pero como se muestra en la figura 4, son precisamente las

dad LPL de este mismo tejido (21,36,47,48). Arriba hemos visto que el primer efecto, es decir, la activa lipólisis, es responsable de la aumentada disponibilidad de sustratos para la síntesis de triglicéridos por el hígado y la mayor producción de VLDL. Al mismo tiempo, la disminuida actividad de la LPL disminuye el aclaramiento de las VLDL de la circulación, contribuyendo ambos factores de forma simultánea al mantenimiento de la hipertrigliceridemia de la madre. A su vez, el exagerado incremento de los estrógenos que se produce en la gestante (1,38), es también responsable de dos de los cambios comentados, ya que se conoce que estimulan la secreción hepática de las VLDL (24) y reducen la actividad y la expresión molecular de la HL (2,5,45).

BENEFICIOS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA MATERNA EN EL FETO Y RECIÉN NACIDO

Aunque los triglicéridos no cruzan la placenta (12), hay varios mecanismos por los que tanto el feto como el recién nacido se pueden beneficiar de su incremento en la circulación materna:

1. A pesar de que el hígado de la rata adulta carece de actividad LPL (4), nosotros hemos observado de forma consistente la presencia de una alta actividad LPL en el hígado de la rata preñada en ayunas de 24 h (13,32,50). Esta actividad parece ser el resultado del arrastre de la LPL anclada en el endotelio vascular por acción de los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (IDL, derivadas de las VLDL y remanentes de los quilomicrones), que transportan la enzima al hígado para su catabolismo final. A través de este mecanismo, el hígado de la gestante en ayunas pasa de ser un órgano exportador de triglicéridos a un aceptor, utilizando los ácidos grasos derivados de estos triglicéridos como sustratos cetogénicos. Esto permite que los niveles de cuerpos cetónicos en la circulación de la gestante en ayunas aumenten de forma exagerada (9,13), lo que además de ser un mecanismo de ahorro de glucosa por los tejidos maternos, beneficia al feto, que está capacitado para metabolizar los que le llegan a través de la placenta (ver más arriba).

2. Otro mecanismo por el que el feto se beneficia de la hipertrigliceridemia materna es su accesibilidad a los ácidos grasos esenciales. En la madre, estos ácidos grasos proceden de la dieta, y son transportados en su

mayor parte en forma de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y VLDL). La absorción intestinal de triglicéridos de la dieta y su aparición en plasma se incrementa considerablemente en la gestante (3), y la presencia de actividades lipásicas en la placenta, permite a este órgano hidrolizar los triglicéridos que capta, liberando ácidos grasos que difunden al lado fetal (12). Esta posibilidad se apoya en la correlación lineal y positiva que se observa no sólo entre la concentración de triglicéridos en el plasma materno y la placenta, sino también entre los de aquélla y el plasma fetal (17).

3. Otro beneficio de la hipertrigliceridemia materna sobre la descendencia es su contribución a la síntesis de leche, en preparación de la lactancia (20). Utilizando la rata preñada, nosotros habíamos demostrado que al final de la gestación se produce un aumento en la captación de triglicéridos circulantes por la glándula mamaria de la madre (3), como consecuencia del incremento que se produce de la actividad LPL en este órgano (46). Así pues, como se muestra en la figura 3, el incremento en la actividad LPL que ocurre en glándula mamaria al final de la gestación, a un tiempo en que la actividad de LPL en tejido adiposo es muy baja, dirige los triglicéridos circulantes para su captación por la glándula mamaria, en vez de para su acúmulo en el tejido adiposo, facilitando su aclaramiento de la circulación y la síntesis de leche (8,13,20,48). A través de este mecanismo, los ácidos grasos esenciales derivados de la dieta materna se hacen disponibles para el lactante.

AGRADECIMIENTOS

En el presente capítulo se han revisado los principales trabajos que hemos realizado sobre el tema del metabolismo lipídico en la gestación a lo largo de varios años, con la participación de numerosos colaboradores, los cuales se citan en la bibliografía que se acompaña. Sería prolijo repetir aquí sus nombres, con el riesgo de olvidar alguno, pero deseo hacer notar que sin su ayuda, dedicación y esfuerzo personal, este estudio no se hubiera podido llevar a cabo. Por ello, desde aquí les manifiesto mi más sincero agradecimiento, con la satisfacción de que muchos de estos colaboradores han superado con creces las enseñanzas que recibieron, alcanzando un excelente nivel científico, del que me siento orgulloso●

BIBLIOGRAFIA

1. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *é. Lipid Res* 1996; 37: 299-308.

2. Applebaum DM, Goldberg AP, Pykalisto OJ, Brunzell JD, Hazzard WR. Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity. Selective decline in hepatic triglyceride lipase. *J Clin Invest* 1977; 59: 601-608.

3. Argiles J, Herrera E. Appearance of circulating and tissue ¹⁴C-lipids after oral ¹⁴C-tripalmitate administration in the late pregnant rat. *Metabolism* 1989; 38: 104-108.
4. Braun Je, Severson DL. Regulation of synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J* 1992; 287: 337-347.
5. Brinton EA. Oral estrogen replacement therapy in postmenopausal women selectively raises levels and production rates of lipoprotein A-I and lowers hepatic lipase activity without lowering the fractional catabolic rate. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 431-440.
6. Chaves JM, Herrera E. In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 85: 1299-1306, 1978.
7. Chaves JM, Herrera E. In vivo glycerol metabolism in the pregnant rat. *Biol Neonate* 1980; 37: 172-179.
8. Herrera E, Gómez Coronado, Lasunción MA. Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987; 51: 70-77.
9. Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 2260-2272.
10. Herrera E, Lasunción MA. Metabolismo de las lipoproteínas. In: *Bioquímica. Aspectos estructurales y vías metabólicas*, edited by E. Herrera. Madrid: Interamericana. McGraw-Hill 1991; 667-701.
11. Herrera E, Lasunción MA. Estructura de las lipoproteínas y apoproteínas. In: *Monografías clínicas en cardiología, n16: Lípidos y corazón*, edited by A. Fernández Curz. Barcelona: Editorial Doyma, 1993; 9-27.
12. Herrera E, Lasunción MA, Asunción M. Placental transport of free fatty acids, glycerol and ketone bodies. In: *Fetal and neonatal physiology*, edited by R. Polin and WW Fox. Philadelphia: WB Saunders 1992; 291-298.
13. Herrera E, Lasunción MA, Gómez Coronado D, Aranda P, López-Luna P, Maier I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am. J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1575-1583.
14. Herrera E, Lasunción MA, Gómez Coronado D, Martín A, Bonet B. Lipid metabolic interactions in the mother during pregnancy and their fetal repercussions. In: *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*, edited by JM Cuezva, AM Pascual Leone, and MS Patel. New York: Plenum Press 1990; 213-230.
15. Herrera E, Lasunción MA, Martín A, Zorzano A. Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy. In: *Perinatal biochemistry*, edited by E. Herrera and RH Knopp Boca Raton: CRC Press, 1992; 1-18.
16. Herrera E, Lasunción MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991; 40 Suppl 2: 83-88.
17. Herrera E, Martín A, Montelongo A, Domínguez M, Lasunción MA. Serum lipid profile in diabetic pregnancy. *Avanc Diabet* 1992; 5 (Supl 1): 73-84.
18. Herrera E, Muñoz C, López-Luna P, Ramos P. Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27: 2499-2519.
19. Herrera E, Palacin M, Martín A, Lasunción MA. 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.
20. Herrera E, Ramos P, López-Luna P, Lasunción MA. Metabolic interactions during pregnancy in preparation for lactation. In: *Dairy products in human health and nutrition*, edited by M. Serrano Ríos, A Sastre, MA Perez Juez, A. Entrala, and C. De Sabesti. Rotterdam: AA Balkema 1994; 189-197.
21. Herrera E, Ramos P, Martín A. Control by insulin of adipose tissue lipoprotein lipase activity during late pregnancy in the rat. In: *Frontiers in Diabetes Research. Lessons From Animal Diabetes III*, edited by E. Shafir. London: Smith-Gordon, 1990; 551-554.
22. Hitten FE, Leitch FE. *The physiology of human pregnancy*. Oxford: Blackwell Scientific, 1971.
23. Iglesias A, Montelongo A, Herrea E, Lasunción MA. Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum *Clin Biochem* 1994; 27: 63-68.
24. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: *Perinatal Biochemistry*, edited by E. Herrera and RH Knopp. Boca Raton: CRC Press, 1992; 19-51.
25. Knopp RH, Boroush MA, O'Sullivan JB. Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat. *Metabolism* 1975; 24: 481-493.
26. Knopp RH, 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.
27. Knopp RH, Ruder HJ, Herrera E, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 1970; 65: 352-360.
28. Lasunción MA, Lorenzo J, Palacín M, Herrera E. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus *Biol Neonate* 1987; 51: 86-93.
29. Lederman SA, Rosso P. Effects of food restriction on maternal weight and body composition in pregnant and non-pregnant rats. *Growth* 1980; 44: 77-88.
30. López-Luna P, Maier I, Herrera E. Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol. Neonate.* 60: 29-38, 1991.
31. López-Luna P, Muñoz T, Herrera E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci* 1986; 39: 1389-1393.
32. López-Luna P, Olea J, Herrera E. Effect of starvation on lipoprotein lipase activity in different tissues during gestation in the rat. *Biochim. Biophys. Acta Lipids Lipid Metab* 1994; 1215: 275-279.
33. Ludeya MC, Mena MA, Salinas M, Herrera E. Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, offspring growth and metabolic parameters. *Gen Pharmacol* 1983; 14: 327-332.
34. Mampel T, Villarroya F, Herrera E. Hepatectomy-nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus. *Biochem. Biophys Res Commu.* 1985; 131: 1219-1225.
35. Martín-Hidalgo A., Holm C, Belfrage P, Schotz MC, Herrera E. Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am J Physiol* 1994; 266: E930-E935.
36. Martín A, Ramos P, AND Herrera E. Modulation of lipoprotein lipase activity in adipose tissue during late pregnancy. In: *Physiologic Basis of Perinatal Care*, edited by JM. Medina and J Quero. Madrid: Ediciones Ergon 1993; 117-122.
37. Martín 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. *Diabete Metab* 1986; 12: 302-307.
38. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992; 41: 1651-1659.
39. Moore, BJ, Brassel 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.
40. Muñoz C, López-Luna P, Herrera E. Glucose and insulin tolerance tests in the rat on different days of gestation. *Biol Neonate* 1995; 68: 282-291.
41. Murphy SP, Abrams BF. Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am. é. Public Health* 1993; 83: 1161-1163.
42. Palacín M, Lasunción MA, Asunción M, Herrera E. Circulating metabolite utilization by peruterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 1991; 40: 534-539.
43. Patel MS, Johnson CA, Ratan R, Owen DE. 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* 1975; 25: 905-908.

44. Patel MS, Owen E. Development and regulation of lipid synthesis from ketone bodies by rat brain. *Neurochem* 1977; 28: 109-114.
45. Peinado-Onsurbe J, Staels B, Vanderschueren D, Bouillon R, Auwerx J. Effects of sex steroids on hepatic and lipoprotein lipase activity and mRNA in the rat. *Horm Res* 1993; 40: 184-188.
46. Ramírez I, Llobera M, Herrera E. Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism* 1983; 32: 333-341.
47. Ramos P, Herrera E. Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 269: E858-E863.
48. Ramos P, Herrera E. Comparative responsiveness to prolonged hyperinsulinemia between adipose-tissue and mammary-gland lipoprotein lipase activities in pregnant rats. *Early Pregnancy: Biol and Med* 1996; 2: 29-35.
49. Shambaugh GE, III, Metzger BE, Radosevich JA. Nutrient metabolism and fetal brain development. In: *Perinatal biochemistry*, edited by E. Herrera and R. H. Knopp. Boca Raton: CRC Press, 1992; 213-231.
50. Testar X, Llobera M, Herrera E. Metabolic response to starvation at late gestation in chronically ethanol-treated and pair-fed undernourished rats. *Metabolism* 1988; 37: 1008-1014.
51. Villar JM, Cogswell M, Kestler E, Castillo P, Menendez R, Repke JT. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1344-1352.
52. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Hepatic metabolism of [1-14C]oleate in pregnancy. *Biochim Biophys Acta* 1980; 619: 471-481.
53. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* 1980; 107: 584-596.
54. Zorzano A, Herrera E. Effects of anesthetics and starvation on in vivo gluconeogenesis in virgin and pregnant rats. *Metabolism* 1984; 33: 553-558.
55. Zorzano A, Herrera E. Liver and kidney cortex gluconeogenesis from L-alanine in fed and starved rats. *Int J Biochem* 1984; 16: 263-267.
56. Zorzano A, Herrera E. Comparative utilization of glycerol and alanine as liver gluconeogenic substrates in the fed late pregnant rat. *Int J Biochem* 1986; 18: 583-587.
57. Zorzano A, Herrera E. Pregnancy and pentobarbital anesthesia modify hepatic synthesis of acylglycerol glycerol and glycogen from gluconeogenic precursors during fasting in rats. *Biochem J* 1988; 256: 487-491.
58. Zorzano A, Lasunción MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism* 1986; 35: 297-303.