



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Capítulo 8

Herrera, E.: *Metabolismo del tejido adiposo y sensibilidad insulínica en la gestación*. En "Genética, Nutrición y Enfermedad", M.P. Vaquero, ed., Edimsa, Editores Médicos SA, Madrid, pgs. 147-156, 2008

Metabolismo del tejido adiposo y sensibilidad insulínica en la gestación

Emilio Herrera

Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Celular.
Facultades de Farmacia y Medicina. Universidad San Pablo-CEU. Madrid

Resumen

Durante la primera mitad de la gestación la madre acumula grasas, que juegan un papel importante en la segunda mitad, en la que se produce un acelerado catabolismo que contribuye activamente a sustentar el rápido crecimiento del feto. Un aumento en la sensibilidad a la insulina durante la primera mitad de la gestación y una resistencia insulínica durante la segunda mitad son responsables de esos cambios que tienen lugar en el metabolismo del tejido adiposo materno a lo largo de la gestación. La resistencia a la insulina al final de la gestación está mediada por una disminuida fosforilación en residuos de tirosina de las proteínas IR, IRS-1, Akt y ERK 1/2 de la cascada de señalización a la hormona y por una aumentada fosforilación en serina del IRS-1. Durante la gestación, el tejido adiposo de la madre juega un papel importante como reserva de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) derivados de la dieta. Gracias a la activa lipólisis del tejido adiposo, estos PUFA llegan a ser accesibles al feto incluso en periodos en los que la ingesta se encuentra disminuida. La malnutrición de la madre durante la primera mitad de la gestación impide el acúmulo de sus grasas corporales y compromete el normal desarrollo del feto,

con consecuencias en el adulto, que se manifiestan con una acelerada resistencia a la insulina con la edad, que predispone al desarrollo de diabetes.

Introducción

El aumento de la masa del tejido adiposo es una característica de la gestación normal, lo cual se ha observado en la mujer (1) y en la rata (2), y corresponde preferentemente a un aumento en el tamaño de los adipocitos más que a la hiperplasia del tejido adiposo (3). Este efecto tiene lugar principalmente durante la primera mitad de la gestación (2), en que el incremento del peso del embrión o del feto es escaso, por lo que el exceso de nutrientes derivados de la hiperfagia materna se dirige preferentemente al acúmulo de grasas de depósito en los tejidos maternos. Sin embargo, en el último tercio de la gestación, en que el ritmo de crecimiento del feto es máximo, los depósitos grasos de la madre no continúan acumulándose, sino que incluso tienden a disminuir (2). Este cambio bifásico de los depósitos grasos a lo largo de la gestación juega una importante función en la nutrición fetal, ya que cuando no se produce, como ocurre en condiciones de malnutrición de la madre (4) o por alteraciones endocrinas (5), el crecimiento del feto es menor.

Por tanto, es importante analizar los cambios que ocurren en el metabolismo de la madre y los factores que lo controlan, entre los que cabe destacar a la insulina. De hecho, la insulina es la hormona más activa controlando el metabolismo del tejido adiposo, y a lo largo de la gestación se producen cambios tanto en su concentración como en su sensibilidad.

Cambios metabólicos en tejido adiposo y respuesta a la insulina

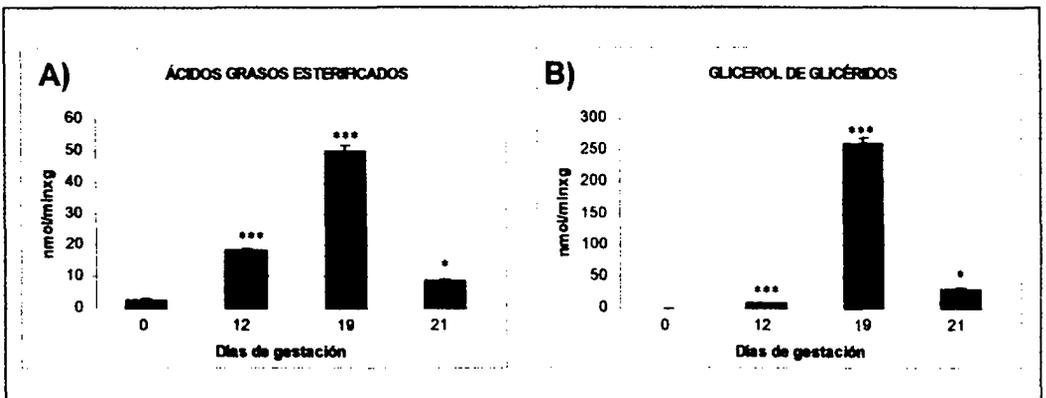
Lipogénesis y glicerogénesis

La glucosa es el principal sustrato que utiliza el tejido adiposo para la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) y del glicerol de los glicéridos (glicerogénesis). Las formas activas de los ácidos grasos y del glicerol, los acil-CoA y el glicerol 3-fosfato, se esterifican para la síntesis de los triacilgliceroles (TG), también denominados triglicéridos. Los TG constituyen más del 90% de los lípidos acumulados en el tejido adiposo. Como se muestra en la Figura 1, en tejido adiposo de la rata "in situ", la conversión de glucosa en ácidos grasos esterificados y en glicerol de glicéridos en tejido adiposo aumenta enormemente

en mitad de la gestación, para disminuir en su última etapa, aunque incluso poco antes del parto, el cual tiene lugar al día 21.5, estas dos vías metabólicas siguen produciéndose a mayor actividad que en las ratas no-gestantes (Figura 1).

Tanto la lipogénesis como la glicerogénesis a partir de glucosa en tejido adiposo son activadas por insulina, de forma que los cambios en la sensibilidad de la insulina que tienen lugar a lo largo de la gestación, pueden afectar de forma importante a estas vías. De hecho, nosotros hemos observado previamente que de una forma dependiente de la dosis, en adipocitos de ratas en los primeros días de la gestación (día 7), la insulina estimula la síntesis de ácidos grasos y de glicerol de glicéridos con mayor intensidad que en los de ratas no-gestantes (6). Sin embargo, cuando se trata de adipocitos procedentes de ratas de 20 días de gestación, el efecto de la insulina es significativamente menor que en las ratas no-gestantes (6). Así pues, se produce un aumento de la respuesta a la insulina durante la primera fase de la gestación, mientras que hay una clara resistencia a la hormona en el último tercio de la gestación.

FIGURA 1 | Síntesis de ácidos grasos esterificados (A) y de glicerol de glicéridos (B) a partir de glucosa por tejido adiposo periuterino "in situ" de rata a distintos días de gestación. Detalles metodológicos descritos en la ref. (25).



Actividad lipoproteína lipasa

Los TG plasmáticos que se encuentran asociados a lipoproteínas ricas en ellos (las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL, y los quilomicrones) constituyen también una fuente importante de TG en el tejido adiposo. Ello ocurre gracias a la actividad lipoproteína lipasa (LPL) presente en el endotelio de los capilares sanguíneos, que hidroliza a esos TG circulantes, y los productos correspondientes, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, son captados por el tejido para su posterior conversión en sus formas activas y subsecuente re-esterificación en la síntesis de TG. La utilización de esta vía para los FFA ha sido reconocida ampliamente en tejido adiposo. Sin embargo, desde hace años se conoce que en este tejido, aunque existe la capacidad de fosforilar directamente el glicerol por la acción catalítica de la glicerol-quinasa, la actividad de esta enzima es muy baja (7), por lo que su eficacia para convertir el glicerol en glicerol-3 fosfato se considera prácticamente inapreciable (8). No obstante, nosotros hemos demostrado recientemente que el tejido adiposo de la rata gestante de 7 días tiene una aumentada capacidad de utilizar glicerol para la síntesis de glicerol de glicéridos con relación al de la rata no-gestante, y que la insulina tiene un efecto mucho más intenso sobre esta vía metabólica en la rata gestante de 7 días que en la no-gestante (Ramos, P., del Campo, S. y Herrera, E., observaciones sin publicar). Por otro lado, la actividad LPL en tejido adiposo es mayor en la rata durante la primera mitad de la gestación que en la rata no-preñada, mientras que al final de la gestación la actividad de esta enzima se encuentra significativamente disminuida con relación a la situación de no-gestación (9). A su vez, hemos demostrado también que esa disminuida actividad LPL en tejido adiposo de la rata al final de la gestación se produce como resultado de la menor respuesta del tejido a la insulina (10). Así pues, mientras que la hidrólisis y utilización de los TG circulantes por el tejido adiposo está aumentada en la primera mitad de la gestación,

contribuyendo al mayor depósito de TG en el tejido, la situación se revierte en la última fase de la gestación, y estos cambios se encuentran modulados por las variaciones en la respuesta del tejido a la insulina, que va desde un incremento durante la primera mitad de la gestación hasta una resistencia insulínica en el último tercio de la gestación.

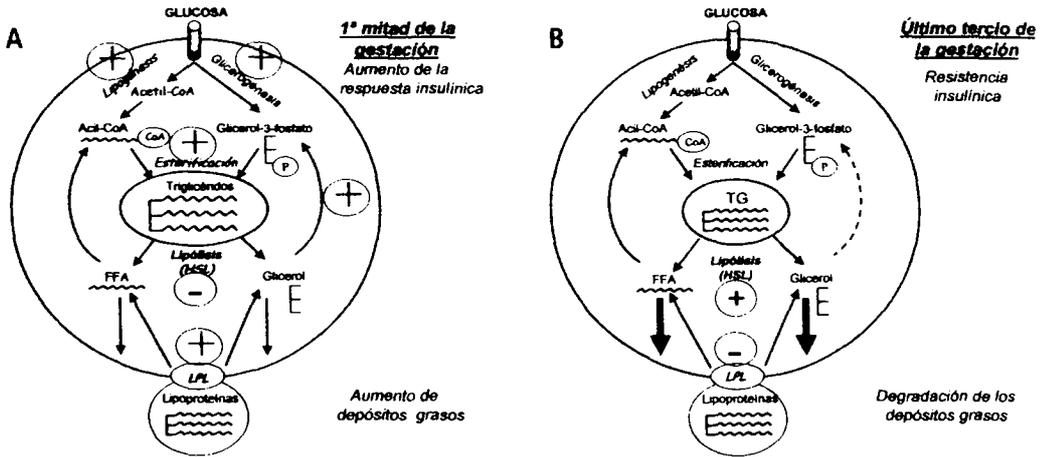
Actividad lipolítica

De forma opuesta a la lipogénesis, glicero-génesis y actividad LPL, la hidrólisis de los TG intracelulares (lipólisis), catalizada por la lipasa sensible a las hormonas (HSL), constituye la principal vía de degradación de dichos TG, con la formación de FFA y glicerol, que salen a la circulación. Hace años que conocemos que esta vía se encuentra aumentada en la rata gestante durante la última fase de la gestación, con relación a la no-gestante (3). Mas recientemente hemos determinado de qué forma se produce la respuesta de esta vía metabólica a la insulina (6). Hemos observado que en adipocitos de ratas de 7 días de gestación, a los que se les estimulaba la lipólisis con un agente β -bloqueante adrenérgico (isoproterenol), se produce un incremento de la respuesta antilipolítica a la insulina. Sin embargo, cuando el mismo experimento se realiza en adipocitos de ratas de 20 días de gestación, la respuesta a la insulina es incluso inferior que la observada en adipocitos de ratas no-gestantes (6).

Recopilación de los cambios que tienen lugar en el metabolismo del tejido adiposo a lo largo de la gestación

Así pues, como se muestra en la Figura 2A-Página 150, durante la primera mitad de la gestación, gracias precisamente al aumento en la sensibilidad a la insulina, tiene lugar un aumento en la utilización de glucosa para la síntesis de acil-CoA y glicerol-3-fosfato, y consecuentemente de la esterificación de estos compuestos en la síntesis de TG.

FIGURA 2 | Resumen de los cambios que tienen lugar en las distintas vías del metabolismo del tejido adiposo en la primera mitad de la gestación (A), inducidos preferentemente por una aumentada sensibilidad a la insulina, y en el último tercio de la gestación (B), inducidos por la resistencia insulínica. Todo ello da lugar a una situación anabólica en la primera mitad, que se manifiesta por un aumento neto del acúmulo de reservas grasas, y una situación catabólica en el último tercio, con una acelerada degradación de esas reservas. Signos (+) y (-) indican vía o reacción aumentada y disminuida, respectivamente.



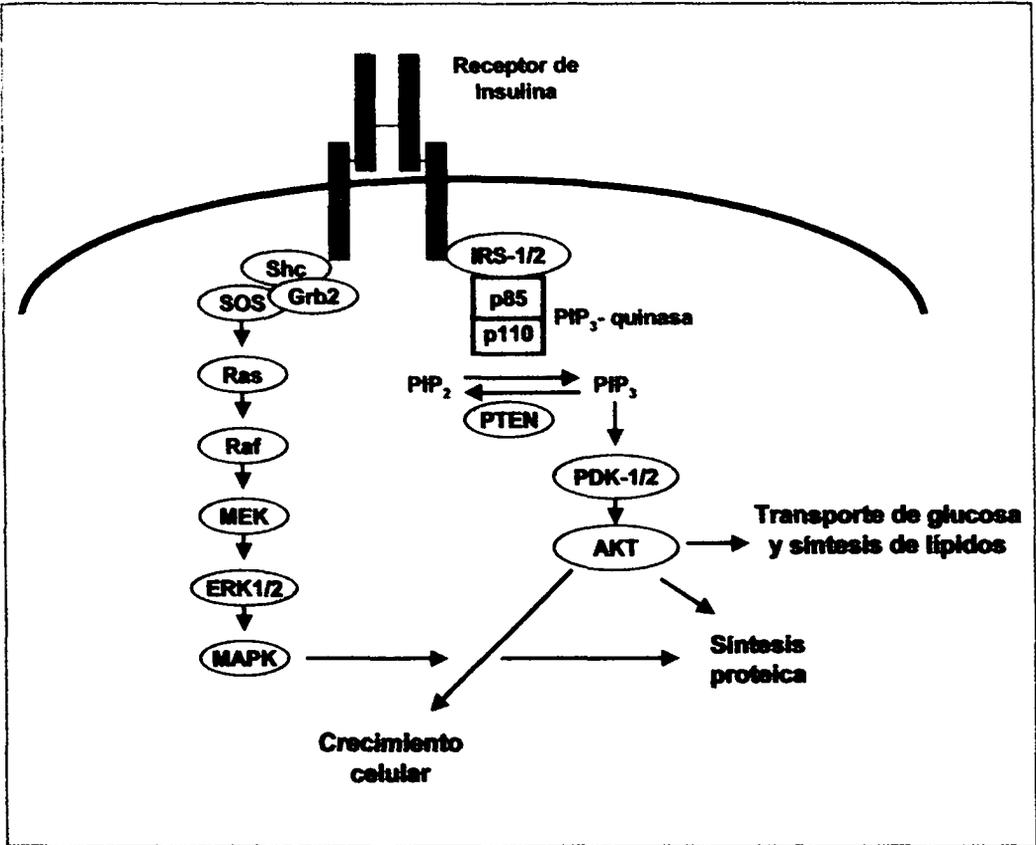
A su vez, la acción antilipolítica de la insulina permite una menor degradación de los TG endógenos, mientras que la mayor actividad de la LPL y la inducción de la glicerol-quinasa producida por la respuesta a la insulina, contribuyen a la aumentada llegada al tejido de los productos de la hidrólisis de los TG circulantes y su incorporación a los TG endógenos. Todo ello justifica el aumento neto de los depósitos grasos de la madre.

Sin embargo, como se muestra en la Figura 2B, durante la última fase de la gestación, la resistencia insulínica hace que disminuya la utilización de glucosa para la lipogénesis y la gliceroquinasa. A su vez, disminuye la actividad LPL y la subsiguiente captación de los productos de la hidrólisis de los TG circulantes, lo que unido a la más activa lipólisis hace que el balance neto sea un aumentado catabolismo de los depósitos grasos, lo cual justifica el menor acúmulo de depósitos grasos en la madre y el aumento de los niveles en sangre de los productos de la lipólisis en sangre, FFA y glicerol (11).

Cambios en la cascada de señalización de la insulina

Recientemente nos ha interesado estudiar el mecanismo molecular por el que se produce la resistencia insulínica del tejido adiposo en el último tercio de la gestación, responsable de la situación catabólica del tejido. Para ello, mediante análisis de Western blots, hemos determinado la concentración de una serie de proteínas que forman parte de etapas clave de la cascada de señalización de la insulina (Figura 3): el receptor de insulina (IR), el sustrato del receptor de insulina (IRS-1), la fosfatidil-inositol 3 quinasa (PI3K), la proteína quinasa-1 dependiente del 3 fosfoinositol (PDK-1), la fosfatasa y homólogo de tensina de delección del cromosoma 10 (PTEN), y una quinasa de regulación extracelular (ERK 1/2). Al medir cualquiera de estas proteínas no observamos ningún cambio en el tejido adiposo de ratas preñadas al día 20 de gestación con relación al de ratas no-preñadas (12).

FIGURA 3 | Esquema de la cascada de señalización de la insulina. La unión de la insulina a su receptor da lugar a una autofosforilación de las subunidades β del mismo y la fosforilación en residuos de tirosina de los substratos del receptor de insulina (IRS) y de otras proteínas, como la Shc. Las formas fosforiladas del IRS desencadenan a su vez la fosforilación de otras proteínas que actúan como segundos mensajeros, que terminan produciendo los efectos característicos de la insulina, tales como la estimulación del transporte de glucosa y síntesis de lípidos, de la síntesis de proteínas o del crecimiento celular. Los nombres desarrollados de algunas de esas proteínas se especifican en el texto.



Sin embargo, cuando medimos la fosforilación de residuos de tirosina estimulada por la insulina del IR o el IRS-1, encontramos que era mucho menor en el tejido de las ratas preñadas que en el de las no-preñadas, lo cual era coincidente con una menor capacidad de fosforilación de las proteínas Akt/PKB y de la ERK1/2 en el tejido de ratas preñadas de 20 días (12).

A su vez, otros autores han puesto de manifiesto que la fosforilación en residuos de serina del IRS-1 reduce su capacidad para unirse a la quinasa PI3, disminuyendo su activación (13). De hecho, se ha propuesto que éste sea un mecanismo de desencadenar resistencia a la insulina en diversas condiciones tales como la obesidad, el hiperinsulinismo, un incremento del TNF α , o incluso la hiperlipidemia, entre otras (14, 15).

Por ello, nosotros hemos medido también el nivel de IRS-1 fosforilado en serina del tejido adiposo, observando que estaba aumentado en ratas preñadas de 20 días con relación a ratas no-preñadas (12).

Así pues, una reducida capacidad fosforilante de las proteínas IR, IRS-1, Akt y ERK 1/2 en respuesta a la insulina y un aumento de la fosforilación en serina del IRS-1, sin cambios en la cantidad de proteínas de la cascada de señalización de la insulina, parecen ser los principales factores responsables de la resistencia insulínica del tejido adiposo en la última parte de la gestación.

Beneficios para el feto

Es lógico pensar que estos cambios que tienen lugar en la funcionalidad del tejido adiposo a lo largo de la gestación supongan un beneficio para el feto. Analicemos en primer lugar el destino de los productos de la lipólisis, FFA y glicerol, los cuales están aumentados en el último tercio de la gestación, y particularmente en condiciones de ayuno (16). Sin embargo, en comparación con otros metabolitos, como la glucosa o los aminoácidos, estos compuestos cruzan con dificultad la placenta (17), por lo que su principal destino es el hígado materno. Ahí, después de pasar a sus respectivas formas activas, acil-CoA y glicerol-3-fosfato, en el caso de los FFA son utilizados preferentemente en la síntesis de cuerpos cetónicos, mientras que el glicerol es utilizado como sustrato preferente en la gluconeogénesis (17). Los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta, y alcanzan en la circulación fetal los mismos niveles que en el plasma materno (11). El feto utiliza los cuerpos cetónicos no sólo como sustratos oxidativos sino también para la síntesis de lípidos en tejido nervioso, por lo que constituyen unos sustratos alternativos a la glucosa en situaciones en que los niveles de ésta pueden ser limitados.

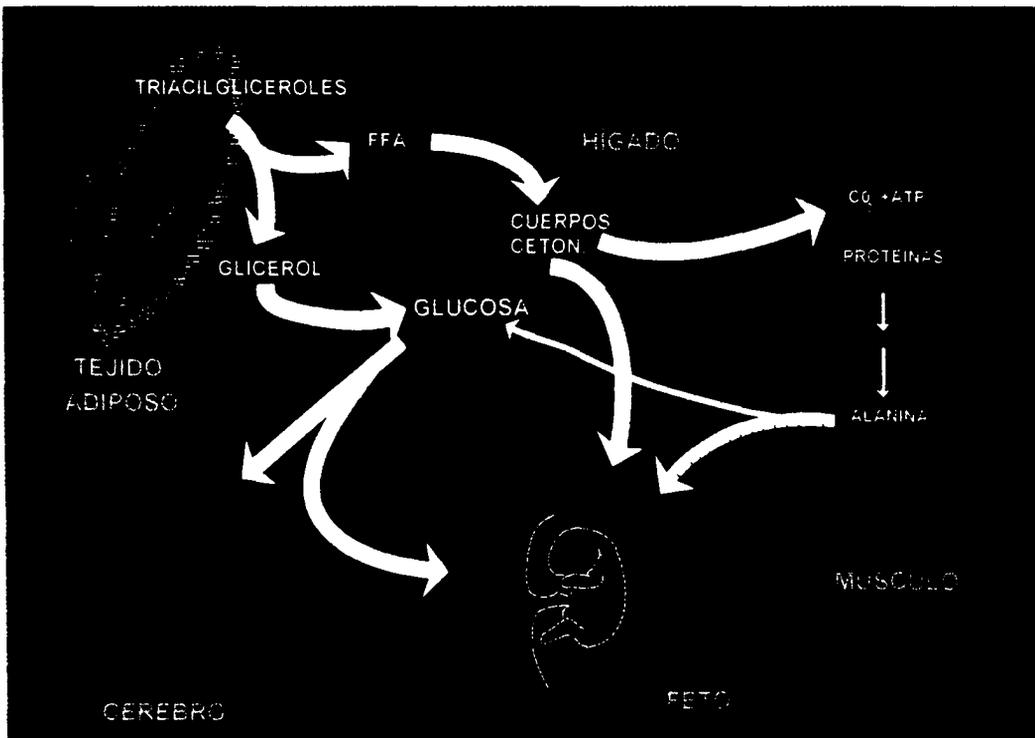
En el caso de la glucosa, que es el sustrato oxidativo preferente en el feto, la utilización preferente de glicerol para la síntesis de glucosa en el hígado materno constituye una vía esencial para el feto. Además, implica un ahorro del consumo de otros sustratos gluconeogénicos, como es el caso de los aminoácidos, que son también esenciales para el feto. En la Figura 4 se resumen estas interrelaciones metabólicas que tienen lugar en el último tercio de la gestación, particularmente en los periodos de ayuno, donde se pone de manifiesto el papel del tejido adiposo como fuente de sustratos para la síntesis hepática de glucosa y cuerpos cetónicos, que son canalizados hacia el feto. El proceso permite el ahorro de aminoácidos derivados del catabolismo proteico en el músculo, para su transferencia al feto, y garantiza también el adecuado aporte de glucosa a los tejidos maternos que la utilizan como sustrato fundamental, como es el caso del tejido nervioso.

Otro beneficio que puede representar para el feto el aumento de los productos de la lipólisis del tejido adiposo es la disponibilidad de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA). Aunque los ácidos grasos esenciales en la dieta del adulto son el ácido linoleico (18:3, n-6) y el α -linoléico (18:2, n-2), el feto necesita para su normal desarrollo también de los LCPUFA de cadena más larga, en particular de los ácidos docosahexaenoico (22:6, ω 3, DHA) y araquidónico (20:4 ω 6, AA), ya que carece de suficiente actividad de las desaturasas y elongasas necesarias para llevar a cabo eficazmente la síntesis de estos ácidos grasos a partir de los esenciales. Ello hace que prácticamente todos los ácidos grasos poliinsaturados (esenciales y LCPUFA) del feto deban proceder de la madre, y en su mayor parte de los derivados de la dieta de ésta. De hecho, la proporción de los LCPUFA más importantes para el feto, DHA y AA, llega a ser más alta en plasma fetal que en plasma materno, lo cual pone de manifiesto su eficaz transferencia placentaria (18).

Mediante estudios en la rata, nosotros hemos demostrado que durante la gestación, el tejido adiposo de la madre acumula los ácidos grasos esenciales y LCPUFA de forma proporcional a los de su dieta (19). A su vez, hemos observado que en condiciones de ayuno, es decir, cuando no hay aporte exógeno de ácidos grasos, la concentración de estos ácidos grasos aumenta tanto en la circulación materna como en la circulación fetal

(Amusquivar, E, López-Soldado, I, Ortega, H, and Herrera, E, observaciones sin publicar). Estos resultados permiten concluir que la activa lipólisis del tejido adiposo de la madre en la última parte de la gestación, hace que se garantice la disponibilidad de esos LCPUFA para su transferencia al feto, incluso en situaciones en que no hay fuente de ellos de la dieta, como es el caso de los periodos de ayuno.

FIGURA 4 | Esquema de las principales interrelaciones metabólicas que tienen lugar en el último tercio de la gestación durante los periodos de ayuno. Se muestra el papel fundamental que desempeña la movilización de los depósitos grasos de la madre, que se habían acumulado en etapas anteriores de la gestación, como fuente de sustratos para el aporte de metabolitos esenciales para el feto, tales como la glucosa y los aminoácidos. De igual forma, la aumentada gluconeogénesis en el hígado materno garantiza también el adecuado aporte de glucosa a los tejidos maternos que son dependientes de ella, como es el caso del cerebro. A su vez, la mayor producción de cuerpos cetónicos permite el consumo de estos compuestos por aquellos tejidos maternos que pueden utilizarlos en sustitución de la glucosa, como es el caso del músculo, así como su llegada al feto, como sustratos alternativos cuando la llegada de glucosa nos es suficiente.



Consecuencias a largo plazo en las crías cuando la madre no puede acumular depósitos grasos en la primera mitad de la gestación

Mediante estudios epidemiológicos se ha llegado a la conclusión de que el bajo peso al nacer debido a una malnutrición durante la etapa intrauterina, es un riesgo de padecer determinadas patologías de adulto, como es el caso de la hipertensión, enfermedades cardiovasculares, obesidad y/o la diabetes (20, 21). A través de trabajos de intervención en la rata se conoce que esa malnutrición intrauterina se produce no sólo cuando hay una deficiencia en la ingesta de la madre, sino también cuando hay una descompensación de los componentes de la dieta, como es el caso de una deficiencia proteica (22) o un incremento en la proporción de grasas, en particular de las saturadas (23).

En base a estos antecedentes, nosotros hipotetizamos que una incapacidad de la madre para acumular las grasas corporales durante la primera mitad de la gestación, que como hemos comentado más arriba constituye una fuente de sustratos para el feto en la segunda mitad, impide que se produzcan las adecuadas adaptaciones metabólicas durante el último tercio, que es cuando el crecimiento fetal es más rápido e intenso, comprometiéndose la disponibilidad de nutrientes para el feto. Para estudiar esta posibilidad, durante los 12 primeros días de la gestación alimentamos a ratas preñadas con el 60% de la dieta que ingerían ratas controles alimentadas *ad libitum*. A partir de esos 12 días, hasta el final de la gestación y en la etapa postnatal, todos los animales se alimentaron *ad libitum*. Observamos que este tratamiento disminuía el peso corporal de los fetos y reducía significativamente los depósitos grasos de la madre. Estudiamos también esas crías de adultas, observando que presentaban alterada la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa,

de forma que cuando los datos de insulina y glucosa durante la prueba eran expresados en términos de "índice de sensibilidad insulínica", resultaba que este parámetro era significativamente más bajo en las crías adultas de las madres que habían sido malnutridas durante la primera mitad de la gestación que las de las ratas controles (4, 24).

Así pues, estos resultados permiten concluir que la incapacidad de la madre para acumular depósitos grasos durante la primera mitad de la gestación, compromete la adecuada llegada de nutrientes al feto durante la etapa de su más rápido crecimiento y altera la expresión de genes dependientes de esos nutrientes, de tal forma que esta alteración permanece oculta hasta que con la edad se acelera el proceso de resistencia a la insulina, incrementándose el riesgo de desarrollar diabetes (4).

Conclusiones

De lo presentado en este trabajo se pueden derivar una serie de conclusiones muy concretas:

1. Durante la primera mitad de la gestación, la madre acumula grasas, gracias a un activo anabolismo de su tejido adiposo y como resultado de una aumentada sensibilidad del tejido a la insulina.
2. En la segunda mitad de la gestación, y en particular en su último tercio, el tejido adiposo de la madre cambia a un intenso catabolismo, derivado de la resistencia insulínica que se produce. Ello permite un mayor aporte de sustratos hacia el feto, que se hace especialmente patente en la situación de ayuno, en que se produce una intensa gluconeogénesis a partir de glicerol y de cetogénesis a partir de los ácidos grasos derivados de la activa lipólisis del tejido adiposo. También este tejido constituye una fuente importante de PUFA para el feto, derivados de la dieta de la madre.

3. La resistencia insulínica del tejido adiposo en el último tercio de la gestación se produce como consecuencia de una disminuida fosforilación de tirosinas en las proteínas IR, IRS-1, Akt y ERK 1/2 de la cascada de señalización de la insulina en respuesta al estímulo de esta hormona y a una aumentada fosforilación en serina del IRS-1.
4. Cuando por alteraciones endocrinas o malnutrición de la madre, ésta no logra acumular esas grasas en la primera mitad de la gestación, disminuye la disponibilidad de nutrientes al feto durante la etapa de su máximo crecimiento, dando lugar a un menor peso al nacer y su consiguiente riesgo de padecer determinadas patologías de adulto.

Bibliografía

1. Villar J, Cogswell M, Kestler E, Castillo P, Menendez R, Repke JT (1992) Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167: 1344-52
2. López-Luna P, Muñoz T, Herrera E (1986) Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci.* 39: 1389-93.
3. Knopp RH, Herrera E, Freinkel N (1970) Carbohydrate metabolism in pregnancy VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J. Clin. Invest.* 49: 1438-46.
4. Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP (2005) Experimental models for studying perinatal lipid metabolism. Long term effects of perinatal undernutrition. In: Koletzko B, Dodds P, Akerblom H, Ashwell M, eds. *Early nutrition and its later consequences: new opportunities*. Netherlands: Springer, pp. 95-108.
5. Bonet B, Herrera E (1991) Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat. *Endocrinology* 129: 210-6.
6. Ramos MP, Crespo-Solans MD, Del Campo S, Cacho J, Herrera E (2003) Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285: E318-E328.
7. Herrera E, Ayanz A (1972) Calculation of lipolysis and esterification from glycerol metabolism in rat adipose tissue. *J. Lipid Res.* 13: 802-9.
8. Palacin M, Lasunción MA, Herrera E (1988) Utilization of glucose, alanine, lactate, and glycerol as lipogenic substrates by periuterine adipose tissue in situ in fed and starved rats. *J. Lipid Res.* 29: 26-32.
9. Herrera E, Lasunción MA, Montelongo A, Martín A (1993) Maternal-fetal metabolic relationship. In: Medina JM, Quero J, eds. *Physiologic basis of perinatal care*. Madrid: Ediciones Ergon, pp. 15-27.
10. Ramos P, Herrera E (1995) Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 269: E858-E863.
11. Herrera E, Amusquivar E, López-Soldado I, Ortega H (2006) Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm. Res.* 65: 59-64.
12. Sevillano J, de Castro J, Bocos C, Herrera E, Ramos MP (2007) Role of IRS-1 serine phosphorylation and adiponectin in adipose tissue insulin resistance at late pregnancy. *Endocrinology* 148, 5933-42
13. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM (1996) IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271: 665-8.
14. Draznin B (2006) Molecular mechanisms of insulin resistance: Serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α - The two sides of a coin. *Diabetes* 55: 2392-7.
15. Youngren JF (2007) Regulation of insulin receptor function. *Cell. Mol. Life Sci* 64: 873-91
16. Herrera E, Gómez Coronado D, Lasunción MA (1987) Lipid metabolism in pregnancy. *Biol. Neonate* 51: 70-7.
17. Herrera E, Lasunción MA, Palacin M, Zorzano A, Bonet B (1991) Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 40 Suppl 2: 83-8
18. Herrera E, Ortega H, Alvino G, Giovannini N, Cetin I (2004) Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *Eur. J. Clin. Nutr.* 58: 1231-8.
19. Amusquivar E, Herrera E (2003) Influence of changes in dietary fatty acids during pregnancy on placental and fetal fatty acid profile in the rat. *Biol. Neonate* 83: 136-45.
20. Barker DJP, Bagby SP, Hanson MA (2006) Mechanisms of disease: in utero programming in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2: 700-7.
21. Hales CN (2000) Early programming of glucose metabolism, insulin action and longevity. *Adv. Exp. Med. Biol.* 478: 57-64.

22. Langley-Evans SC, Gardner DS, Jackson AA (1996) Maternal protein restriction influences the programming of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Nutr.* 126: 1578-85.
23. Guo F, Jen K-LC (1995) High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol. Behav.* 57: 681-6.
24. Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP (2006) Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 76: 216-24.
25. Palacín M, Lasunción MA, Asunción M, Herrera E (1991) Circulating metabolite utilization by peruterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 40: 534-9.