



- ◆ 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)

6. Papel del tejido adiposo, sensibilidad insulínica e ingesta lipídica en la gestación y su implicación en el riesgo de padecer diabetes en la edad adulta

EMILIO HERRERA y M. PILAR RAMOS ÁLVAREZ

Catedrático y Prof. Agregado de Bioquímica y Biología Molecular.
Facultades de Farmacia y Medicina, Universidad San Pablo-CEU, Madrid

RESUMEN

A lo largo de los dos primeros tercios de la gestación, la madre se encuentra en una situación anabólica, acumulando una considerable cantidad de depósitos grasos. Sin embargo, en el último tercio de la gestación, la madre cambia a una situación catabólica, que se pone de manifiesto por una acelerada degradación de sus depósitos grasos. Esos cambios se producen en gran parte como consecuencia de variaciones en los niveles y en la sensibilidad de la insulina. La malnutrición de la madre durante la etapa anabólica de la gestación impide el acumulo de grasas en sus tejidos, lo cual compromete la adecuada llegada de nutrientes al feto en la etapa de su máximo crecimiento (último tercio de la gestación), dando lugar a un bajo peso al nacer. A su vez, cambios en la composición de grasas de la dieta durante la etapa intrauterina y postnatal pueden también afectar al desarrollo perinatal, dando todo ello lugar a cambios adaptativos e incluso permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo de la descendencia, con consecuencias en el adulto y en particular con el riesgo de padecer diabetes.

Palabras clave: Gestación – Malnutrición – Tejido adiposo – Insulina - Crecimiento fetal – Desarrollo postnatal.

SUMMARY

During the first two thirds of gestation the mother is in an anabolic condition, as shown by an accumulation of fat depots. However, during the last third, there

is a switch to a catabolic condition, as shown by a net breakdown of those fat depots. These changes are mainly driven by variations in the level and sensitivity of insulin, going from enhanced insulin responsiveness during early pregnancy to an insulin resistant condition during late pregnancy. Maternal undernutrition during the anabolic stage of pregnancy avoids the accumulation of fat depots, which compromises the appropriate availability of nutrients to the fetus during late pregnancy, when fetal growth rate is maximal, and causes a reduced birth body weight. Besides, changes in the composition of fat in the diet during the intrauterine and postnatal life also affect postnatal development causing adaptative and permanent changes in the structure, physiology and metabolism of the offspring with consequences in adults, including the risk for the development of diabetes.

Key words: Pregnancy – Undernutrition - Adipose tissue – Insulin – Fetal growth – Postnatal development.

INTRODUCCIÓN

Durante el desarrollo intrauterino, el feto se nutre de los sustratos que recibe de la madre a través de la placenta, y los cambios morfológicos, anatómicos y funcionales que experimenta dependen tanto de su carga genética como de diferentes factores nutricionales, endocrinos y medioambientales. Todos estos procesos son de máxima relevancia, ya que pueden condicionar los acontecimientos posteriores al nacimiento, incluyendo el desarrollo postnatal, la edad adulta y el envejecimiento. Aunque en principio, el feto es capaz de «neutralizar cualquier fluctuación en el ambiente materno» numerosas evidencias sugieren que la morfología y la fisiología del feto se ven afectadas por el estado nutricional y metabólico de la madre (1). Así, determinadas desviaciones de las normales adaptaciones que tienen lugar durante la gestación pueden dar lugar a alteraciones irreversibles, que en ciertos casos pueden no llegar a manifestarse hasta etapas avanzadas de la edad adulta. En la misma línea, alteraciones metabólicas en la madre que modifiquen la transferencia de nutrientes hacia el feto podrían estar implicadas en el desarrollo de patologías en su descendencia. De hecho, existen numerosas evidencias, fundamentalmente en humanos, que demuestran la íntima relación entre la diabetes gestacional y la predisposición a padecer determinadas alteraciones en el adulto, incluyendo una aumentada incidencia de enfermedades cardiovasculares y alteraciones metabólicas (2). Estos antecedentes, junto con el importante papel que tiene la dieta en la etapa perinatal, induciendo o preservando alteraciones en el eje glucosa insulina en el adulto, han sentado la base de lo que se ha denominado «programación fetal de las interacciones glucosa-insulina»

(3). Asimismo, alteraciones en la nutrición durante la vida intrauterina pueden influir en el desarrollo, pudiendo causar efectos adaptativos y permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo de la descendencia, con consecuencias a largo plazo (4). La disponibilidad de nutrientes en el feto depende de los que cruzan la placenta los cuales, a su vez, dependen de la nutrición de la madre (5, 6). A pesar de la relevancia de este proceso, no se conoce el impacto real de la nutrición materna en el desarrollo fetal. Aunque las intervenciones dietéticas han llevado a la conclusión errónea de que la nutrición materna tiene escasa influencia en el desarrollo fetal (7), hay estudios en la oveja y en la rata que demuestran que una malnutrición de la madre causa un retraso en el desarrollo intrauterino y tiene efectos negativos en los adultos, que presentan intolerancia a la glucosa (8, 9).

A lo largo de la gestación la madre tiene que mantener un continuo aporte de nutrientes al feto para garantizar su normal desarrollo. La glucosa es el metabolito que cruza la placenta más abundantemente, seguida de los aminoácidos (10, 11). Sin embargo, aunque los lípidos cruzan la placenta en menor proporción que los otros metabolitos (12), juegan un papel fundamental en el desarrollo fetal. De hecho, cambios en la disponibilidad de ciertos lípidos como consecuencia de variaciones en la composición de la dieta de la madre, tienen efectos importantes en el desarrollo fetal y postnatal (6, 13). Asimismo, desviaciones en el metabolismo lipídico de la madre durante la gestación, como es la hipercolesterolemia, pueden tener efectos en los fetos, predisponiéndoles al desarrollo de aterosclerosis cuando son adultos (14-16). A su vez, dietas enriquecidas en ácidos grasos saturados durante la gestación alteran las relaciones glucosa/insulina en las crías cuando son adultas (17).

Por sus implicaciones en la salud, y con el propósito de evitar solapamientos con otros capítulos del presente libro, aquí vamos a revisar aspectos del metabolismo lipídico durante la gestación, y en particular el papel del tejido adiposo de la madre y de los cambios en la composición de grasas de la dieta durante la gestación y la lactancia, sobre el riesgo de las crías a padecer diabetes cuando adultas.

ACUMULO DE DEPÓSITOS GRASOS DURANTE LA GESTACIÓN

Aunque los lípidos cruzan la placenta en menor cantidad que otros nutrientes (12), a lo largo de la gestación hay dos cambios constantes en el metabolismo lipídico: i) un acumulo de depósitos grasos (18, 19) y ii) el desarrollo de una hiperlipidemia (20, 21). Estos dos cambios se producen, en su mayor parte, por variaciones en el metabolismo del tejido adiposo de la madre.

Metabolismo del tejido adiposo

El acumulo de depósitos grasos en la madre tiene lugar a lo largo de los dos primeros tercios de la gestación (22-24). La hiperfagia de la madre participa en este proceso (25, 26), ya que la mayor llegada de sustratos se une a un incremento en la síntesis de los acilgliceroles en el tejido adiposo. Ese incremento en la síntesis de acilgliceroles (en particular de triacilgliceroles, TG), se produce por un aumento tanto de la síntesis de los acil-CoA de cadena larga (es decir, de lipogénesis) como de glicerol-3-fosfato (glicerogénesis) a partir de glucosa y de la posterior esterificación de esas dos fracciones (acil-CoA y glicerol-3-fosfato) (27, 28). Estas dos vías metabólicas, la lipogénesis y la glicerogénesis, normalmente son estimuladas por la insulina en forma dosis-dependiente, y sabemos que la respuesta insulínica está aumentada en la primera mitad de la gestación, incluso por encima de lo que ocurre en la situación de no-gestación (ref. (29) y figura 1). También se produce en esta etapa una aumentada respuesta antilipolítica de la insulina (29), y todo ello resulta en ese acumulo de los depósitos grasos durante la primera parte de la gestación.

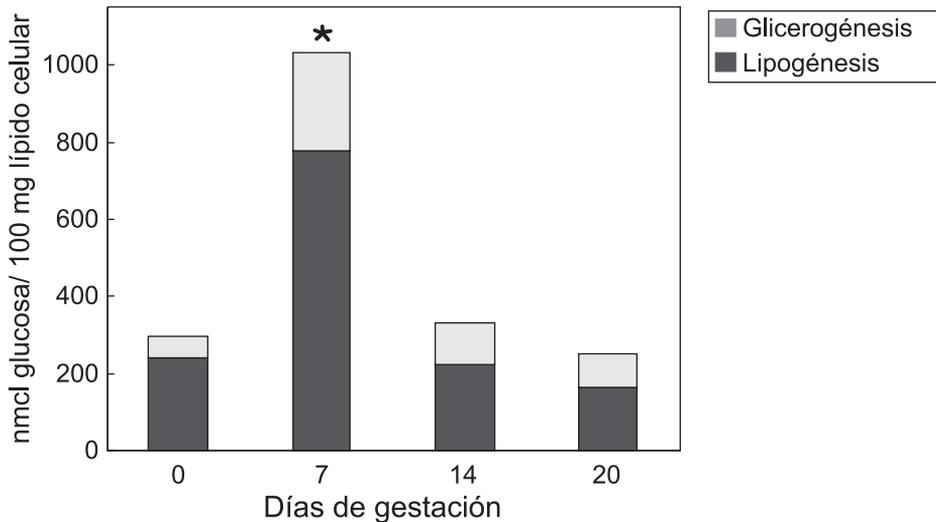


FIGURA 1. Efecto de la insulina (100 nM) sobre la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis) y de glicerol de glicéridos (glicerogénesis) a partir de glucosa por adipocitos de tejido adiposo lumbar de ratas vírgenes (0) y de preñadas de 7, 14 y 20 días de gestación. Los datos corresponden a adipocitos procedentes de 4 ratas por grupo, e indican los valores medios. Mientras que los valores de lipogénesis, glicerogénesis y síntesis de lípidos totales resultaron estadísticamente iguales en los días 0, 14 y 20 de gestación, los observados al día 7 eran significativamente distintos a los de los demás grupos (*= $P < 0.05$ para cada uno de los parámetros estudiados). Otros detalles se presentan en la ref.

Las lipoproteínas circulantes ricas en TG (quilomicrones formados en el intestino, que transportan los TG derivados de la absorción de los lípidos de la dieta y las lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL formadas en el hígado, que transportan los TG de síntesis endógena), constituyen una segunda fuente de sustratos para la síntesis de TG en el tejido adiposo. La lipoproteína lipasa (LPL), anclada en el endotelio de los capilares sanguíneos, hidroliza a los TG plasmáticos transportados en las lipoproteínas, y los productos correspondientes, los ácidos grasos no-esterificados (ácidos grasos libres o FFA) y el glicerol, pueden ser captados por el tejido subyacente. Tras su conversión en sus formas activas, acil-CoA y glicerol-3-fosfato respectivamente, son reesterificados para la síntesis de TG dentro del tejido (30). La vía por la que los FFA derivados de la acción de la LPL son utilizados en la síntesis de TG intracelulares es considerablemente activa, de forma que los FFA que no son liberados a la circulación, son transformados eficazmente en acil-CoA para su reesterificación. Sin embargo, este no es el caso del glicerol. Aunque el tejido adiposo puede llegar a metabolizar glicerol (31), la actividad de la gliceroquinasa, enzima responsable de su transformación a glicerol-3-fosfato normalmente es muy baja, de forma que en situaciones de no-gestación, la capacidad del tejido para llevar a cabo la fosforilación del glicerol y su posterior transformación en glicerol de los glicéridos es casi inapreciable (32). Sin embargo, este no es el caso en las primeras etapas de la gestación, en las que como comentaremos más adelante, se observa un aumento en la capacidad del tejido para captar y metabolizar al glicerol. La actividad de la LPL en tejido adiposo a mitad de la gestación es superior que en la situación de no-gestación, mientras que disminuye intensamente en el último tercio (33, 34). Estos resultados indican que durante la primera mitad de la gestación, el aumento en la actividad LPL del tejido adiposo puede contribuir al incremento de los depósitos de grasas que tiene lugar en esta etapa, mientras que su disminución en el último tercio participa en la situación catabólica de este tejido.

Los ácidos grasos para la esterificación pueden provenir bien de su síntesis endógena, bien de la reutilización de los que son formados en la acción lipolítica de la lipasa sensible a las hormonas (HSL) sobre los TG endógenos, o bien de los procedentes de la acción de la LPL sobre los TG de quilomicrones o de las VLDL. A su vez, la transformación de los ácidos grasos en acil-CoA se realiza por acción de la acil-CoA sintasa, enzima dependiente de ATP y coenzima A, que es muy activa en el tejido adiposo. Como hemos comentado, la esterificación de estos acil-CoA requiere de glicerol-3-fosfato, y puesto que la capacidad del tejido adiposo para fosforilar directamente al glicerol es muy baja, la principal fuente de glicerol-3-fosfa-

to es el metabolismo de la glucosa (figura 2). De hecho, en la glucólisis se forma dihidroxi-acetona-fosfato, que es reducida por la glicerol-3-fosfato deshidrogenada, en una reacción dependiente de $\text{NADH} + \text{H}^+$. Sin embargo, recientemente hemos encontrado que esa capacidad de metabolizar directamente al glicerol a través de la gliceroquinasa se encuentra aumentada en la primera mitad de la gestación, y que es activada por la insulina (Ramos, M.P., del Campo, S. and Herrera, E., observaciones sin publicar). Así pues, un incremento en la disponibilidad de glicerol-3-fosfato dentro del tejido adiposo durante la primera mitad de la gestación, tanto como consecuencia de la metabolización de la glucosa como por dicho incremento en la capacidad para fosforilar al glicerol, es responsable del incremento en la actividad esterificadora de los ácidos grasos, lo que contribuye activamente a la hipertrofia de los adipocitos (29) y consecuentemente al acumulo de depósitos grasos.

En el ultimo tercio de la gestación los depósitos grasos de la madre permanecen estables o incluso descienden en comparación a los que acumula en la primera parte (18, 19, 23). Ello ocurre a pesar de que todavía se mantiene una activa síntesis de TG, aunque con menor intensidad que en la primera mitad (32), de forma que el tejido adiposo pasa a una situación neta de catabolismo, lo cual se pone de manifiesto por dos cambios importantes en su metabolismo: i) un incremento de su actividad lipolítica, y ii) un descenso en la actividad de la LPL. El incremento en la actividad lipolítica en tejido adiposo durante el ultimo tercio de la gestación ocurre tanto en mujeres (35-37) como en ratas (22, 38, 39), lo que junto a un descenso en la actividad antilipolítica de la insulina (29), contribuye a la degradación neta de los TG del tejido. El descenso de la actividad LPL en el tejido adiposo en el último tercio de la gestación se ha observado también de forma consistente tanto en mujeres como en la rata (6, 20, 40, 41). Además, mediante experimentos de reversión de la resistencia insulínica en ratas preñadas, pudimos demostrar que ese descenso de la actividad LPL del tejido adiposo era efectivamente causado por la situación de resistencia insulínica que presenta la madre en el último tercio de la gestación (42). Así pues, durante el ultimo tercio de la gestación se presenta en el tejido adiposo un acelerado intercambio («turnover») de los depósitos grasos, aunque su balance neto supone un incremento de la salida de FFA y de glicerol a la circulación, los cuales se encuentran elevados en sangre a lo largo del último tercio de la gestación tanto en mujeres (43) como en ratas (44).

En la figura 2 se resumen los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo del tejido adiposo durante los dos primeros tercios de la gestación (figura 2A) y durante el último tercio (figura 2B). En los dos primeros tercios,

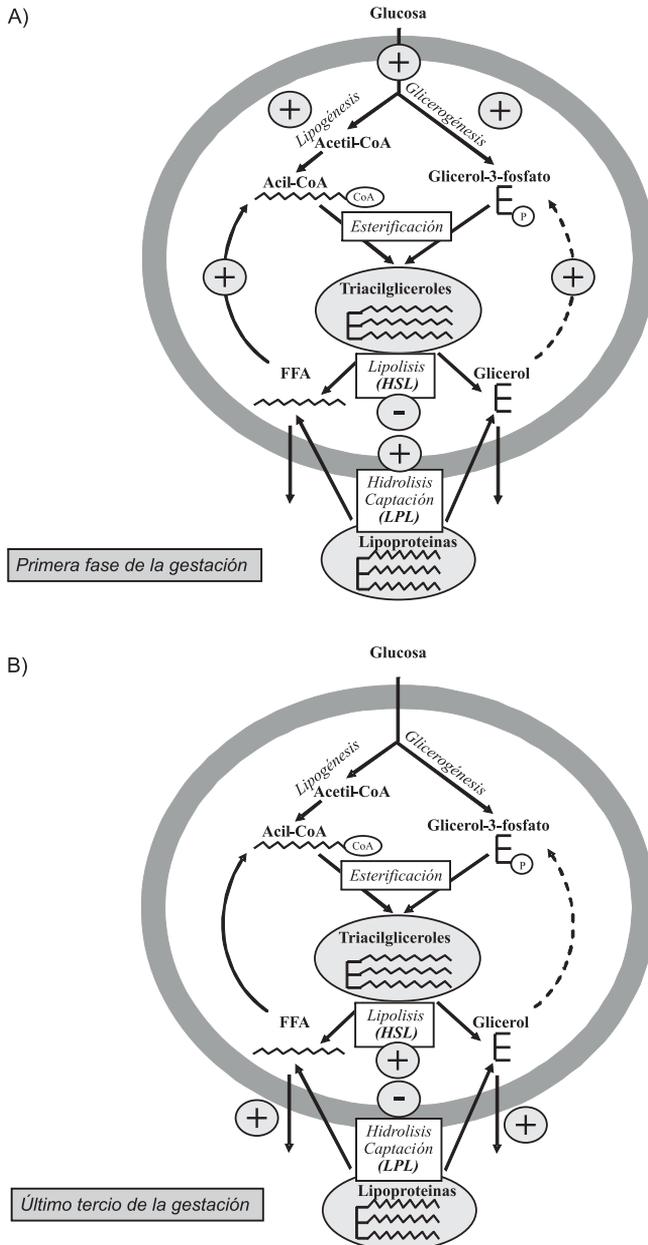


FIGURA 2. Principales cambios metabólicos que tienen lugar en tejido adiposo durante la primera fase de la gestación (primeros dos tercios) (fig. 2A) y al final de la gestación (último tercio) (fig. 2B). Los símbolos. (+) y (-) indican que la vía y/o la reacción correspondiente está aumentada o inhibida respectivamente, en la gestante con relación a la situación de no-gestación.

una aumentada sensibilidad insulínica incrementa la síntesis de TG y la actividad de la LPL, todo ello contribuyendo activamente al acúmulo de las reservas grasas en los tejidos maternos. Sin embargo, durante el último tercio se desarrolla una situación catabólica, inducida en gran parte por la resistencia insulínica, y puesta de manifiesto por un aumento de la actividad de la lipólisis como consecuencia de un aumento en la actividad de la HSL, así como una disminución de la actividad de la LPL. Todo ello da lugar a la liberación neta de FFA y glicerol a la circulación, lo cual contribuye al desarrollo de la hiperlipidemia materna (45) y a garantizar el adecuado aporte de sustratos para su transferencia placentaria a fin de sostener el rápido crecimiento del feto (6, 46, 47).

Modulación de la respuesta a la insulina en el tejido adiposo durante la gestación.

Como se ha comentado anteriormente, la adecuada adaptación de la madre a los procesos que tienen lugar en la gestación es crítica, ya que los cambios que ocurren en el feto durante su vida intrauterina implican el continuo aporte de sustratos plásticos y energéticos desde la madre. Para afrontar esa situación, se producen en la madre una serie de cambios dirigidos a garantizar un continuo aporte de sustratos al feto, a mantener una adecuada homeostasis metabólica en la propia madre y a prepararla para la lactancia (48). En la regulación de estos cambios juega un papel crítico no sólo la insulina circulante sino también la diferente sensibilidad tisular a la hormona. Ya desde el inicio de la gestación los niveles de insulina plasmática van aumentando, permaneciendo elevados hasta el último tercio del periodo gestacional, en el que se desarrolla en la madre una intensa hiperinsulinemia (49). Por su parte, al inicio de la gestación la madre presenta una mayor sensibilidad a la insulina (29), que parece tener su origen en una mayor respuesta en el tejido adiposo. Esta aumentada sensibilidad sería la responsable del acumulo de grasa que tiene lugar en la primera fase de la gestación (29) a través de una aumentada síntesis de lípidos y de una menor actividad lipolítica en el tejido adiposo materno. Este papel de la aumentada respuesta a la insulina al inicio de la gestación como responsable de la capacidad de la madre de acumular grasa se ha propuesto también en humanos, ya que mujeres con una disminuida sensibilidad a la insulina antes de la gestación presentan una disminución en su acumulación de los depósitos grasos en las primeras fases del periodo gestacional (50).

Por tanto, en este periodo de la gestación, la hiperfagia e hiperinsulinemia maternas en presencia de una aumentada respuesta a la insulina establece el es-

cenario adecuado para la activa condición anabólica de la madre durante los 2 primeros tercios de la gestación. Este mecanismo podría tener una especial relevancia tras la ingesta de comida, cuando la secreción pancreática de insulina está incrementada y hay suficiente disponibilidad de glucosa. Como se ha comentado en el apartado anterior, con esta adaptación metabólica, la madre asegura que la glucosa circulante es captada activamente por el tejido adiposo y convertida en triglicéridos, que no son activamente hidrolizados. De esta manera, la madre incrementa sus depósitos grasos, lo cual puede tener un impacto crucial en la disponibilidad de nutrientes que garanticen un normal desarrollo del feto al final de la gestación.

A medida que avanza la gestación se produce un deterioro en la sensibilidad a la insulina, y por trabajos anteriores de nuestro grupo y de otros autores sabemos que en el último tercio de la gestación, y paralelamente a la intensa hiperinsulinemia, se desencadena en la madre resistencia insulínica (42, 51). Son precisamente estos dos factores, hiperinsulinemia y resistencia insulínica, los responsables de algunos de los cambios observados en el metabolismo materno en este periodo, que permiten la direccionalidad tisular de los lípidos circulantes (52) y que conllevan al desarrollo de la hiperlipemia gestacional. Así pues se considera que la gestación es una situación fisiológica diabetogénica que se caracteriza entre otros cambios por el desarrollo de resistencia insulínica, hiperinsulinemia e hiperlipidemia (43). Precisamente, en nuestro grupo hemos observado que, cuando se revierte la resistencia a la insulina en la gestación mediante el tratamiento de las madres con un antidiabético, las crías tienen un menor peso al nacimiento y muestran una deteriorada respuesta a la insulina (53), lo cual pone de manifiesto la relevancia de esa «resistencia fisiológica». Por el contrario, cuando esa resistencia a la insulina al final de la gestación se exagera, la madre desarrolla «diabetes gestacional» (definida como aquella diabetes que se presenta por primera vez en la gestación).

La resistencia insulínica se define como la inhabilidad de las células de responder a concentraciones fisiológicas de insulina. El sistema de señalización de la insulina es complejo (figura 3A), por lo que encontrar un mecanismo común de resistencia a la insulina es difícil. Por ello, aunque en los últimos años se han realizado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos de transducción de señales de la insulina, los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la resistencia insulínica, aún permanecen sin resolver en su totalidad. Estudios recientes apuntan a que la disminución en la fosforilación en tirosinas del IRS-1 (insulin receptor substrate-1) contribuye de forma significativa a la resistencia periférica a la acción de la insulina. Este efecto podría estar media-

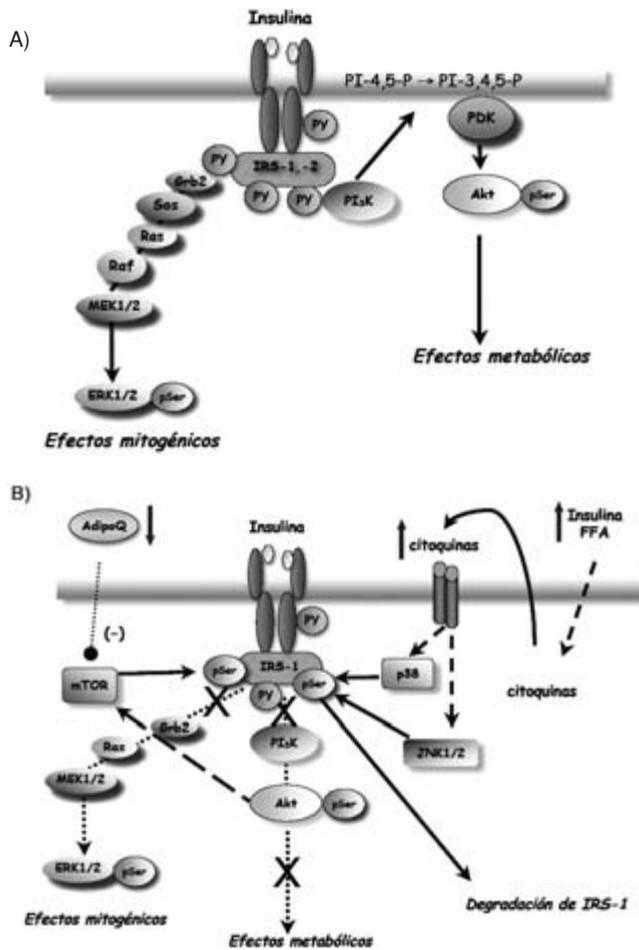


FIGURA 3. Cascada de señalización de la insulina.

A. El receptor de insulina es una proteína con actividad tirosina quinasa que tras la unión de la insulina se autofosforila (PY) y cataliza la fosforilación de proteínas intracelulares como la familia de los IRS (insulin receptor substrate). Estas proteínas interaccionan con moléculas de señalización a través de sus dominios Sh2, resultando en la activación de la vía de la PI3K (que media los efectos metabólicos de la insulina) y de las MAPK (que regula los efectos mitogénicos de la insulina).

B. Mecanismos potenciales de la resistencia a la insulina del tejido adiposo al final de la gestación. La inflamación moderada del tejido como consecuencia de la hiperinsulinemia e hiperlipemia maternas (FFA elevados) induce la secreción de adipocinas por el tejido adiposo. Estas a través de un mecanismo autocrino activan quinasas proinflamatorias como la p38-MAPK que fosforilan en Ser a IRS-1. Dicha fosforilación puede bien favorecer la degradación de IRS-1 o bien bloquear su posterior fosforilación en tirosinas, disminuyendo así los efectos de la hormona. Por otra parte una disminución de la adiponectina (AdipoQ), quizás como consecuencia de la menor expresión del PPAR- γ , contribuiría, a través de la menor actividad de AMPK, a la actividad de quinasas proinflamatorias. Las líneas continuas indican rutas activadas (si aparecen de forma discontinua indican que hay pasos intermedios o no completamente establecidos). Las líneas de puntos indican rutas inhibidas.

do por la degradación, expresión diferencial o por la fosforilación en Ser/Thr del IRS-1, que actuaría así como modulador negativo de la señal de la insulina (54, 55). De hecho, la aumentada fosforilación en serinas del IRS-1 es un marcador de resistencia a la insulina (56). Uno de los posibles mecanismos por el que dicha fosforilación en Ser contribuye a la resistencia a la insulina es que disminuya la capacidad de fosforilación en tirosinas del IRS-1 por el receptor de insulina (IR) y/o que favorezca la degradación del IRS-1. De hecho la degradación del IRS-1 mediada por insulina ha sido bien documentada tanto en células como en pacientes diabéticos. El IRS-1 contiene más de 70 sitios potenciales de fosforilación en Ser/Thr, que se encuentran localizados en motivos para numerosas quinasas como la PKA, la PKC, la MAP quinasa (MAPK), o la PKB/Akt (55, 57). Parece que la fosforilación en la Ser 307 del IRS-1 es una de las principales dianas que pueden regular negativamente la señal de la insulina (58). Esta Ser 307 es fosforilada a través de la JNK (c-Jun NH(2)-terminal kinases), la cual tras activarse por diversas señales incluyendo la hiperglucemia, el TNF α , la IL-1, o la propia insulina, se asocia con IRS-1 y favorece la posterior fosforilación del mismo (58).

Aunque desde hace ya algunos años se vienen estudiando las posibles alteraciones en la señalización de la insulina al final de la gestación, existe una gran disparidad de resultados. El análisis conjunto de estos estudios permite concluir que, de forma similar a como se ha descrito en otras situaciones de resistencia insulínica como la obesidad o la diabetes tipo 2, la resistencia insulínica en el tejido adiposo al final de la gestación debe ser consecuencia de un defecto post-encefalico de la insulina a su receptor (figura 3B). Esta posibilidad es apoyada por los resultados obtenidos en biopsias de tejido adiposo subcutáneo de mujeres obesas al final de la gestación, en las cuales tanto la fosforilación como la expresión del IRS-1 se encuentran disminuidas (59). Así mismo, en nuestro grupo hemos observado que precisamente la fosforilación en la Ser307 del IRS-1 se encuentra significativamente aumentada en el tejido adiposo de la gestante a término, y que dicha modificación bloquea la fosforilación en tirosinas del IRS-1, lo cual se traduce en un deterioro de la señal de la insulina que afecta tanto a la vía metabólica (Akt-PKB) como a la mitogénica (ERK) (60). Dicha fosforilación en Ser del IRS-1 se revierte si las ratas gestantes se tratan con un antidiabético, la englitazona, lo cual produce un efecto generalizado de tolerancia a la glucosa en los animales (60).

Un aspecto adicional al estudio de los mecanismos moleculares que subyacen en la resistencia insulínica de la gestante, es la búsqueda de las causas que conducen a esa menor respuesta a la insulina. Dada la discrepancia de los datos en la literatura en cuanto a la existencia de resistencia insulínica al realizar

experimentos *in vivo* o *in vitro*, se ha propuesto que los cambios en la respuesta a la hormona en la gestación tendrían su origen en algún factor circulante antagonista de la acción de la insulina, y que se perderían al realizar los experimentos *in vitro*. En este sentido, clásicamente se ha asociado la resistencia insulínica durante el último tercio de la gestación con un aumento en la producción de hormonas gestacionales. Así, la administración de progesterona en la rata disminuye la respuesta insulínica de adipocitos o músculo, mientras que la de estradiol tiene efectos opuestos y aumenta la respuesta en ambos tejidos, anulándose los efectos cuando se administran conjuntamente (61). Recientemente, en una serie de estudios realizados con ratas tratadas con distintas dosis de estradiol, se ha observado que los animales que poseían concentraciones elevadas de la hormona, similares a las de la última fase de la gestación, mostraban un deterioro en la respuesta a la insulina (62, 63). Sin embargo, estudios en mujeres gestantes, indican que las hormonas gestacionales no se correlacionan significativamente con los cambios en la sensibilidad insulínica durante la gestación (64). También podría estar jugando un papel en la resistencia a la insulina la propia hiperinsulinemia de la madre, ya que la estimulación prolongada con insulina en adipocitos 3T3.L1 induce resistencia a la insulina, la fosforilación en Ser(312)/Thr del IRS-1 y su posterior degradación (65, 66). Un mecanismo similar se ha observado en adipocitos humanos, en los cuales la hiperinsulinemia reduce la captación de glucosa estimulada por insulina mediante el deterioro en la señalización de la insulina a través de la aumentada fosforilación en Ser(312)/Thr del IRS-1 (67). Otra molécula clave en el metabolismo lipídico del tejido adiposo es el PPAR- γ , que tras ser activado, por compuestos anti-diabéticos del tipo de las tiazolidinedionas (TZD) (68) o por ácidos grasos (69), modula la expresión de determinados genes que están relacionados con la adipogénesis (70) y con la señalización sistémica de la insulina (71, 72). Los cambios moleculares en el tejido adiposo a lo largo de la gestación incluyen una disminución del factor de transcripción PPAR- γ . De hecho, tanto mujeres gestantes obesas controles como aquellas que presentan diabetes gestacional muestran una disminución de un 40 a un 50% en el mRNA del PPAR- γ en tejido adiposo abdominal comparado con mujeres obesas no gestantes (59). Asimismo, en el tejido adiposo lumbar de ratas en la primera fase de la gestación el contenido de mRNA del PPAR- γ es significativamente mayor que al final de la gestación (de Castro, Sevillano, Botas, Herrera, Ramos, manuscrito en preparación). Un factor que podría estar implicado en la disminución del PPAR-g es el TNF- α , ya que en adipocitos 3T3.L1 esta citoquina inhibe no solo la expresión de PPAR- γ sino también la diferenciación del adipocito (73). Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, la gestación es una situación en la cual además

de la aumentada adiposidad materna (24), la actividad lipolítica del tejido adiposo se encuentra incrementada (74), lo cual contribuye a una aumentada concentración plasmática de FFA (42). De hecho, se han realizado diversos estudios que apuntan a que la elevación de FFA en la gestación contribuye a la disminuida sensibilidad insulínica (75).

Hoy es aceptado que el tejido adiposo actúa como un órgano endocrino, secretando diversas hormonas, citoquinas y factores de crecimiento. Estas moléculas, a las que se ha denominado «adipoquinas», actúan de forma endocrina, paracrina o autocrina, regulando así la respuesta de otros órganos como el hipotálamo, páncreas, hígado, músculo o el propio tejido adiposo (76). Este paradigma se inició con el descubrimiento de la leptina, que también se ha asociado con la capacidad del organismo de responder a la insulina y metabolizar la glucosa (77, 78). De estas adipoquinas, cabe destacar a una serie de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , el cual se ha asociado en numerosos estudios con la resistencia a la insulina (79), la IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 o la MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1). La expresión y liberación de estas adipoquinas normalmente se ve incrementada al aumentar la adiposidad. Precisamente, la exposición prolongada a insulina aumenta la secreción de MCP-1 e IL-6 por adipocitos humanos (67). Una excepción es la adiponectina (Acrp30 o AdipoQ), proteína sérica relativamente abundante (80), que posee una acción anti-inflamatoria y disminuye al aumentar la masa adiposa (81). De hecho, su concentración plasmática (82) y expresión tisular se encuentran disminuidas en estados de resistencia insulínica como la obesidad (83) y la diabetes tipo 2 (84), por lo que se la ha relacionado con la regulación *in vivo* de la sensibilidad insulínica. Además, ya que el tratamiento con agonistas del PPAR- γ en distintos modelos animales de obesidad/resistencia a la insulina incrementa las concentraciones plasmáticas de la adipoquina, se ha propuesto a la adiponectina como un mecanismo a través del cual el PPAR- γ mejoraría la respuesta insulínica del organismo (85).

En los últimos años se ha demostrado que las citoquinas pro-inflamatorias, como el TNF- α o la IL-1, inhiben la señalización de la insulina (86) al promover la fosforilación en Ser del IRS-1, por lo que podrían constituir un mecanismo común de iniciación de la resistencia a la insulina (87, 88). Probablemente los efectos mejor caracterizados son los del TNF- α . Su acción parece estar mediada por la fosforilación en Ser/Thr del IRS-1, que actuaría así como modulador negativo de la señal de la insulina (89). De hecho, algunos trabajos apuntan a que la fosforilación en Ser307 del IRS-1 podría mediar, al menos en parte, ese efecto inhibitorio de las citoquinas pro-inflamatorias en la actividad funcio-

nal del IRS-1, lo cual impide su posterior fosforilación en tirosinas y la correspondiente activación de la cascada de la PI₃K y Akt (58). El TNF- α promueve la activación de múltiples cascadas de transducción, y distintas quinasas se han implicado en la fosforilación en Ser307 del IRS-1 mediada por la citoquina. Este papel de las citoquinas pro-inflamatorias en la resistencia a la insulina explicaría los conocidos efectos hipoglucemiantes de los salicilatos en el tratamiento de la diabetes.

La gestación es una situación de activación generalizada de la respuesta inmune tanto en humanos como en la rata (90, 91). El tejido adiposo, junto con la placenta, contribuye al incremento local y sistémico de citoquinas y moléculas inflamatorias (92) (figura 3B). El papel fisiológico de esa inflamación moderada que tiene lugar en la gestación es incierto. Se ha propuesto que, de forma análoga a lo que ocurre en la obesidad, otra situación de aumentada adiposidad y moderada inflamación, la activación de algunas rutas inflamatorias estaría implicada en la inducción de la resistencia insulínica «fisiológica» de la gestante, y que cuando esa situación inflamatoria se ve descompensada, la madre posee un mayor riesgo de desarrollar una diabetes gestacional (93). Sin embargo, aunque se ha observado que el TNF- α muestra una correlación significativa con la menor respuesta insulínica del organismo en mujeres gestantes a término (64), no hay ningún trabajo que demuestre directamente el papel de las proteínas inflamatorias en la señalización de la insulina en la gestación. También se ha sugerido que la leptina está implicada en el balance energético materno durante la gestación ya que, tanto en roedores (94) como en humanos (95), se produce un aumento en la concentración plasmática de leptina retornando a los valores basales tras el parto. No obstante, en una serie de trabajos recientes hemos puesto de manifiesto que la hiperleptinemia de la gestante *per se* no se correlaciona con su respuesta insulínica (29, 96). Con respecto a las otras adipocinas, también hemos observado que la adiponectina podría estar participando no sólo en la aumentada respuesta a la insulina al inicio de la gestación, sino que la hipoadeptinemia de la gestante a término está implicada en la resistencia a la insulina del tejido adiposo al final de la gestación. De hecho la preincubación de adipocitos de ratas gestantes a término con adiponectina mejora la fosforilación en tirosina mediada por insulina a niveles semejantes a los observados en células adiposas de no-gestantes (60).

En conjunto estos antecedentes ponen de manifiesto la relevancia de una adecuada respuesta a la insulina durante la gestación, con una aumentada respuesta en la primera fase y una resistencia a la insulina al final. De hecho, en caso de que no tenga lugar esta secuencia se produce un inadecuado desarrollo

fetal. En este sentido, una exacerbada resistencia a la insulina como la que tiene lugar en la diabetes gestacional aumenta la disponibilidad de nutrientes para el feto y consecuentemente el riesgo de un excesivo crecimiento y adiposidad.

EFECTO DE LA INCAPACIDAD DE LA MADRE PARA ACUMULAR TEJIDO ADIPOSO EN EL DESARROLLO FETAL

Se ha propuesto que los efectos de la nutrición de la madre en el desarrollo fetal deben de ser ampliados para incluir no sólo la dieta de la madre, sino también su composición corporal y metabolismo (97). Como se ha descrito más arriba, el metabolismo de los lípidos juega un papel central en las adaptaciones metabólicas de la madre durante la gestación y tienen como finalidad el garantizar un adecuado aporte de nutrientes hacia el feto (97). Por ello, nosotros hemos estado interesados en determinar cómo alteraciones en la capacidad de la madre para acumular tejido adiposo durante la primera parte de la gestación pueden tener consecuencias a corto y largo plazo en el desarrollo fetal y en la susceptibilidad de la descendencia de sufrir determinadas patologías cuando son adultos.

Utilizando la rata como modelo experimental hemos realizado un estudio en el cual se permitió a las madres ingerir sólo un 60% de la dieta de las controles. Este tratamiento se mantuvo desde el inicio de la gestación hasta el día 12, coincidiendo con el periodo de mayor acumulo de grasa en la madre. A partir del día 12 de gestación se permitió a estos animales comer *ad libitum* la misma cantidad que sus respectivos controles. Esta restricción nutricional durante la primera fase de la gestación redujo drásticamente la acumulación de grasa en la madre. Así, al día 12 de gestación los animales que habían estado subnutridos tenían un 27% menos de grasa lumbar que el grupo de las gestantes control así como una deteriorada respuesta a la insulina (Ramos, Limones, Herrera unpublished results). Aunque a partir de ese momento al grupo de madres subnutridas se le permitió ingerir comida *ad libitum*, al día 20 de gestación la cantidad de grasa lumbar seguía siendo menor que en las madre control (46). Por lo tanto, una disminuida acumulación de grasa, como consecuencia de la subnutrición durante el inicio de la gestación, no se recupera cuando una dieta normal es reestablecida en la segunda mitad de la gestación.

En el momento del nacimiento, tanto el numero de fetos vivos por camada, como su peso corporal fueron significativamente menores en las crias de madres subnutridas que en los controles. Sin embargo, en el momento del destete (día

21 tras el nacimiento) las crías de ambos grupos tenían un peso similar (46). Aunque estos resultados indican que el efecto negativo causado por la subnutrición en la madre durante el inicio de la gestación en el desarrollo intrauterino desaparece tras permitir un libre acceso a la comida durante la lactancia, ello no descarta la posibilidad de consecuencias negativas a más largo plazo. De hecho, a los 19 meses de vida las crías hembra mostraban un peso corporal significativamente mayor y sus depósitos grasos lumbares eran mayores que los de las crías de ratas control. El 50% de las hembras nacidas de madres subnutridas tenían un peso del tejido adiposo lumbar por encima del percentil 95 de lo observado en las hembras control de su misma edad, lo cual sugiere que estos animales presentan una mayor tendencia a la acumulación de grasa y al sobrepeso. El estudio de la tolerancia a la glucosa a los 4 y 8 meses de edad mostró que tanto las hembras como los machos nacidos de madres que habían estado subnutridos durante la gestación eran hiperinsulinémicos y tenían alterada la respuesta a una sobrecarga oral de glucosa, siendo mayor esa intolerancia en los machos (46). El estudio de la respuesta a la insulina en etapas posteriores (19 meses) mostró un claro deterioro de la respuesta a la insulina con la edad en todos los grupos estudiados. Estos resultados confirman que la subnutrición en la primera mitad de la gestación impide el normal acúmulo de grasa en la madre y tiene efectos negativos en el desarrollo intrauterino con efectos a largo plazo, que incluyen un deterioro en la tolerancia a la glucosa y sobrepeso cuando son adultos (98).

Los mecanismos a través de los cuales los tejidos pueden verse afectados de forma permanente por alteraciones nutricionales en las primeras fases de la vida se han analizado desde distintos enfoques. De hecho, diferentes señales endocrinas se han implicado como mediadores clave del denominado «imprinting» hormonal, en el cual variaciones en las concentraciones de hormonas durante periodos críticos pueden alterar la respuesta de una hormona a estímulos específicos y/o la sensibilidad tisular a una hormona determinada.

Numerosos estudios en este área han puesto de manifiesto que la subnutrición provoca una disminución en la respuesta de las células beta pancreáticas a sus estímulos fisiológicos (99). La diferenciación celular del páncreas endocrino en el feto de la rata no tiene lugar antes del día 14 ó 15 de la gestación (100), por lo que la subnutrición puede producir distintos efectos dependiendo del periodo de la restricción. En un modelo animal de subnutrición, se ha visto que la reducción del 50% de la dieta de la madre durante las 2 primeras semanas de la gestación no ejerce ningún efecto adverso en la secreción y acción de la insulina en las crías macho cuando son jóvenes (101). Sin embargo, tal y como hemos comentado anteriormente, las crías adultas de madres que han estado subnutridas durante los pri-

meros 12 días de la gestación son hiperinsulinémicas. Estos resultados confirman que la subnutrición en la primera mitad de la gestación puede tener efectos a largo plazo, alterando la homeostasis insulina/glucosa en el adulto (98).

Tanto las crías macho como las hembras cuyas madres fueron subnutridas durante la primera mitad de la gestación tienen alterada la respuesta a la sobrecarga oral de glucosa, siendo la intolerancia mayor en los machos que en las hembras (46). El análisis de la cascada de señalización de la insulina en el tejido adiposo de estos animales reveló una disminuida fosforilación en tirosina del receptor de insulina tras estimulación con la hormona en los machos pero no en las hembras (Ramos, Limones, Herrera, resultados sin publicar). El análisis conjunto de estos resultados apunta a que una alterada incapacidad de acumulo de grasa en la madre en el tejido adiposo en la primera parte de la gestación acelera en su descendencia el deterioro en la tolerancia a la glucosa que tiene lugar durante el envejecimiento, el cual es más acusado en los machos.

Aunque hay pocos estudios, también hay quienes han analizado los efectos de la nutrición materna durante la primera parte a la mitad de la gestación en el desarrollo fetal de otras especies. Así en la oveja se ha observado que los efectos pueden ser diversos y son en parte dependientes de la composición corporal y la adiposidad de la madre antes de establecer la subnutrición (102). Se precisan más estudios en animales que normalmente tienen una o dos crías para determinar la contribución de la nutrición materna y de las reservas de la madre antes de la gestación, y las respuestas endocrinas maternas y fetales a estas adaptaciones en la homeostasis de la glucosa en épocas posteriores de la vida.

El tejido adiposo también puede jugar un papel indirecto a través de la modulación de la respuesta a la insulina materna. Así, utilizando un modelo animal se ha visto que cuando se elimina quirúrgicamente la grasa visceral antes de la gestación no se produce un deterioro en la respuesta a la insulina hepática (103). Estos resultados, junto con la evidencia reciente de que factores circulantes liberados de adipocitos humanos inducen resistencia a la insulina en miocitos (67), apoyan la hipótesis de que la resistencia a la insulina se originaría en el tejido adiposo y que factores liberados desde éste estarían induciendo un deterioro en la respuesta insulínica hepática o muscular. Así pues, el tejido adiposo parece ejercer un doble papel. Por una parte ejerce un efecto directo, liberando los nutrientes que se requieren para un adecuado desarrollo fetal y que se acumulan en este tejido en la primera fase de la gestación. Por otra parte, actúa como modulador de la respuesta a la insulina en otros tejidos como el hígado o el músculo esquelético, controlando así la direccionalidad tisular de los nutrientes.

EFFECTOS DE CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE LÍPIDOS DE LA DIETA

Cambios drásticos en la composición de la dieta durante la gestación y/o la lactancia, incluidas las variaciones en la composición de grasas, pueden también programar el desarrollo de la descendencia, con consecuencias a largo plazo en el metabolismo de la glucosa. Aunque existen datos epidemiológicos que apoyan esta idea, por razones éticas obvias, los estudios de intervención se han realizado en animales experimentales.

Aunque el feto hace lipogénesis (síntesis de ácidos grasos) (104) y colesterolgénesis (105, 106) y la transferencia de lípidos a través de la placenta es relativamente baja (12, 40), el perfil lipídico del feto varía en función de las desviaciones en las concentraciones de lípidos circulantes en el plasma materno, con consecuencias a largo plazo. Así, por ejemplo, la hipercolesterolemia materna durante las primeras fases de la gestación puede dar lugar a la formación de lesiones arteriales en el feto, incrementando su susceptibilidad de desarrollar aterosclerosis en etapas posteriores de la vida (14). Dicha hipercolesterolemia se acompaña de un incremento en la peroxidación lipídica (14, 107). De hecho, en conejos se ha observado que aunque la hipercolesterolemia materna produzca ligeros cambios en las concentraciones plasmáticas de colesterol en la descendencia, tiene lugar un incremento en los productos finales de la peroxidación lipídica, lo cual es un índice de estrés oxidativo, y ello incrementa la susceptibilidad de desarrollar aterosclerosis en etapas posteriores de la vida. Por otro lado, se ha investigado también si un incremento global de la grasa de la dieta durante la etapa perinatal da lugar al posterior desarrollo de aterosclerosis (108). La leche del pecho tiene un elevado contenido de TG y colesterol, y una alimentación prolongada con pecho materno durante la infancia se relaciona con una distensibilidad arterial a la edad de 20 años (109). Sin embargo también se ha observado que la lactancia materna durante periodos prolongados tiene efectos protectores contra la diabetes tipo 2, la dislipidemia y el sobrepeso en la adolescencia y en la edad adulta (110, 111).

En la rata se ha demostrado que una elevada proporción de grasa saturada en la dieta durante la gestación se asocia a una alteración de las relaciones glucosa-insulina en la descendencia cuando es adulta (112-114). Como se muestra en la Tabla 1, de una forma consistente se ha observado hiperglucemia, hiperinsulinemia y/o una alterada sensibilidad insulínica en crías de ratas expuestas a una dieta rica en grasa saturada durante distintos periodos de la gestación y la lactancia.

TABLA 1. *Efecto de cambios en la ingesta de grasa durante la gestación y lactancia en la programación fetal sobre las relaciones glucosa/insulina en la rata*

| <i>Protocolo (composición de la dieta)</i> | <i>Periodo de intervención *</i> | <i>Edad en que se mide</i> | <i>Parámetro y resultado</i> | <i>Referencia</i> |
|--|--|------------------------------------|--|-------------------|
| 40% de grasa saturada | -7-22 | 3 semanas | Cociente glucosa/insulina plasmáticas ↓ | (113) |
| 24% de grasa saturada | -10-22 | 25 semanas | Glucosa plasmática ↓ | (154) |
| 20% de grasa animal | -10-43 | 1 año | Anclaje euglucémico-hiperinsulinémico, sensibilidad insulínica ↓ | (155) |
| 18% de grasa saturada | -14-43 | 12 semanas | Sensibilidad insulínica por test de tolerancia a la glucosa ↓ | (17) |
| 35% de grasa | 0-21 | 14 meses | Anclaje euglucémico-hiperinsulinémico, sensibilidad insulínica ↓ | (156) |
| 20% de grasa animal | -10-43 | 9 meses | Contenido de insulina en páncreas y secreción de insulina ↓ | (155) |

* Días respecto del inicio de la gestación que se considera como día 0.

Por otro lado, cuando la dieta ofrecida a las ratas durante la gestación y la lactancia contiene una elevada proporción de ácidos grasos poliinsaturados, se ha observado que la tolerancia a la glucosa en las crías adultas es normal (17). Sin embargo, también se ha observado que un incremento de en la ingesta de aceite de pescado rico en ácidos grasos ω -3 de cadena larga (long-chain PUFA, LCPU-FA) durante la fase perinatal no afecta los niveles de glucosa pero da lugar a bajos niveles plasmáticos de insulina tras la sobrecarga oral de glucosa en los adultos (46, 98). Ello indica una reducida capacidad del páncreas para segregar insulina y/o un incremento en la sensibilidad insulínica. A su vez, una dieta rica en aceite de pescado disminuye la secreción de leche en la rata lactante (13) y, aunque una disminución del tamaño de la camada de madres lactantes alimentadas con dieta con aceite de pescado logra compensar esa disminución en la ingesta de leche, no evita las alteraciones observadas en los tests de la tolerancia a la glucosa cuando son adultos (46, 98). Así pues, se puede concluir que los ba-

jos niveles de insulina encontrados en ratas adultas que habían sido alimentadas durante la lactancia de madres alimentadas con dieta de aceite de pescado no son debidos a la malnutrición sino a la elevada ingesta de ω -3 LCPUFA. De todas formas, como se ha comentado, la malnutrición durante la lactancia también produce una intolerancia a la glucosa en los adultos (115).

Un incremento de los PUFA de la serie ω -3 en la dieta durante la etapa perinatal reduce la macrosomía en la diabetes y reduce las anormalidades metabólicas que se presentan a largo plazo en niños nacidos macrosómicos (116). El perfil lipídico en la diabetes gestacional se relaciona con el grado de resistencia insulínica, de forma que el índice de sensibilidad insulínica se correlaciona negativamente con los niveles de TG circulantes (117). Además, la baja sensibilidad insulínica presente en la diabetes gestacional puede aumentar la disponibilidad de nutrientes para el feto, y consecuentemente aumentar el riesgo de un excesivo crecimiento y adiposidad del feto (118). Esta argumentación justifica el que un exagerado incremento en los niveles circulantes de TG en gestantes diabéticas se correlacione con el peso neonatal (119). En base a estos datos, se piensa que el reducir la resistencia insulínica y la hipertrigliceridemia de la madre puede constituir una estrategia eficaz para reducir el riesgo de macrosomía en la gestante diabética. Varios trabajos han descrito que la ingesta de PUFAs, y en particular los suplementos con ácidos eicosapentaenoico (EPA, 20:5, ω -3) y dosahexaenoico (DHA, 22:6, ω -3), reducen los niveles en plasma de TG (120). Ello se produce como consecuencia de un incremento en la oxidación hepática de ácidos grasos y la disminución de la síntesis de ácidos grasos, lo cual reduce su disponibilidad para la síntesis de TG (121). A su vez, se ha encontrado que una ingesta alta de PUFAs ω -3 retrasa el desarrollo de la diabetes en sujetos con intolerancia a la glucosa (122) y estimula la acción de la insulina (123). Por tanto, aunque no se ha investigado de forma directa, se ha propuesto que una dieta enriquecida en PUFAs ω -3 durante la gestación puede reducir la incidencia de macrosomía en la diabetes en la gestante y de sus consecuencias negativas a largo plazo, incluyendo el desarrollo de la diabetes en las crías cuando adultas, como se ha observado en ratas preñadas con diabetes inducida por el tratamiento con estreptozotocina (124).

A diferencia de lo que ocurre con el exceso de los PUFA ω -3 en la dieta, un incremento de la ingestión de PUFAs ω -6 durante el periodo perinatal se ha asociado con la mayor prevalencia de obesidad durante las últimas décadas de vida (125). El desarrollo del tejido adiposo tiene lugar con la formación de adipocitos a partir de células precursoras. En fetos humanos, las primeras células adiposas se detectan entre las semanas 14 y 16 de vida intrauterina, mientras que los glóbulos de grasa y los adipocitos se detectan claramente en los princi-

pales sitios de depósitos grasos en la semana 23 de gestación (126). Durante el primer año de vida se aprecia de forma evidente una hipertrofia (127) e hiperplasia (128, 129) de los adipocitos, de forma que se trata de un periodo altamente sensible para la expansión del tejido adiposo. Hay varios procesos implicados en la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos, incluyendo la inducción de la expresión de la proteína denominada «CCAAT/enhanced binding protein β » (C/EBP β), que induce la expresión del PPAR γ y consecuentemente la estimulación de la adipogénesis (130). En la superficie celular de los preadipocitos existen tres sistemas funcionales de receptor/ligando capaces de activar de forma paracrina/autocrina la expresión del C/EBP β y de sus genes diana (131-134): i) el receptor de prostaciclina (IP)/prostaciclina, ii) el receptor del factor inhibidor de leucemia (LIF)/LIF and iii) y el receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)/FGF-10. El ácido araquidónico (AA, 20:4 ω -6) es un LCPUFA que normalmente se encuentra en baja concentración en la dieta, se sintetiza endógenamente a partir del ácido linoleico (LA, 18:2 ω -6) y es sustrato fundamental para la síntesis de prostaglandinas. El AA incrementa la producción de AMPc y, a través del sistema R-IP/prostaciclina, activa a la proteína quinasa A (PKA). Esta vía regula, en parte, la expresión de C/EBP β y C/EBP δ (135), contribuyendo así al desarrollo del tejido adiposo. En un estudio en que ratones hembra se alimentaron con una dieta grasa rica en LA (con un cociente de PUFAs de ω -6/ ω 3 igual a 59/1) o con una dieta isocalórica a la anterior, enriquecida en LA y en ácido linolénico (LNA, 18:3, ω -3) (con un cociente de PUFAs ω -6/ ω 3 de 2/1) durante la gestación y la lactancia, se observó que las crías de madres alimentadas con la dieta LA pesaban un 50% más al tiempo del destete y tenían mayor masa de grasa corporal y de tamaño de adipocitos que los alimentados con la dieta LA/LNA, de forma que esta diferencia persistía hasta que las crías alcanzaban la edad adulta (125). Así pues, el incremento en el consumo de los PUFAs ω -6 asociado con un elevado cociente LA/LNA durante la gestación y la lactancia favorece el desarrollo del tejido adiposo, pudiendo representar un riesgo de sobrepeso en los niños y de obesidad en los adultos.

Por otra parte, se ha observado la existencia de una correlación negativa entre la frecuencia y duración de la lactancia materna y el desarrollo de la diabetes tipo I (136, 137), pero no está claro el factor o los factores responsables de esta asociación. La leche materna es una buena fuente de LCPUFAs (138, 139), existiendo por tanto la posibilidad de que estos ácidos grasos ejerzan un efecto protector de las células β -pancreáticas y, por tanto, del desarrollo de la diabetes. De hecho, el pretratamiento con una combinación de diferentes PUFAs ω -3 y ω -6 evita la destrucción de las células β inducida por la alloxana (140). Asimismo, el aceite de hígado de bacalao (rico en EPA y en DHA) ingerido durante la gestación en la mu-

jer, disminuye el riesgo de diabetes tipo 1 en la descendencia (141, 142). Sin embargo, no se conoce el mecanismo por el que los LCPUFAs protegen a las células β -pancreáticas. Ratones que carecen del gen de la polimerasa poli(ADP-ribosa) (PARP) son resistentes a la destrucción de las células β y al desarrollo de la diabetes inducida por la estreptozotocina (143), habiéndose propuesto que al inhibir los LCPUFAs la actividad PARP, sea este el mecanismo por el que ejercen su efecto protector del desarrollo de la diabetes (144).

En los Indios Pima se ha observado una relación inversa entre la lactancia materna y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en los descendientes (145). Además, cuando son adultos, los niños alimentados de pecho materno durante la primera semana de vida presentan una mejor tolerancia a la glucosa que los alimentados exclusivamente con lactancia artificial (111). A su vez, en niños jóvenes que se alimentan con lactancia materna se produce un incremento superior en la proporción de DHA y de PUFAs totales de los fosfolípidos de membrana del músculo esquelético que en aquellos alimentados con fórmulas maternizadas (146). También se ha observado una relación positiva entre la sensibilidad insulínica y el porcentaje de DHA y del total de LCPUFAs en fosfolípidos de músculo esquelético en sujetos adultos (147). A su vez, una dieta de aceite de pescado, rica en EPA y DHA, amilora la resistencia insulínica y la hipertensión en ratas alimentadas con dieta con fructosa (148). La relación entre los PUFAs y la sensibilidad insulínica no se circunscribe a los ácidos grasos ω -3, ya que también se ha observado una correlación significativa entre la secreción y acción de la insulina con AA (149) así como una relación inversa entre la insulina y el porcentaje de AA en los ácidos grasos de eritrocitos (150). Además, la suplementación con aceite de pescado durante 6 meses no modifica la situación de resistencia insulínica (151), probablemente debido al descenso en AA causado por una ingesta elevada en EPA y DHA, que se sabe que inhiben la actividad Δ 6 desaturasa y la subsecuente síntesis endógena de AA (152, 153). Este resultado negativo muestra que se requiere un equilibrio de AA, EPA y DHA para prevenir el desarrollo de la resistencia insulínica. Así pues, globalmente, estos resultados indican que la prevención de la diabetes mellitus tipo 1, la resistencia insulínica y la diabetes tipo 2 en adultos que habían sido lactados con el pecho materno podría deberse a la presencia de cantidades significativas de LCPUFAs en la leche materna.

CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados que aquí hemos resumido nos llevan a la conclusión de que tanto la cantidad (incluida la masa de depósitos grasos durante la primera fase de la gestación) como la calidad de lípidos en la dieta durante la gestación y la

lactancia pueden tener importantes implicaciones en la salud del adulto. Sin embargo, no conocemos todavía el mecanismo que está involucrado. Así pues, antes de hacer recomendaciones descontroladas, se necesitan más estudios para determinar, al menos, la ventana de seguridad correspondiente a la duración y dosis de los suplementos dietéticos a aplicar. En este contexto, es necesario ser conscientes de las importantes consecuencias a largo plazo que pueden tener unas desviaciones dietéticas durante las primeras fases de la gestación, cuando el crecimiento del feto es todavía muy escaso. Además de sus repercusiones en el desarrollo embrionario y fetal, en estas etapas primeras de la gestación la madre se prepara para la situación catabólica que tiene que soportar en el último trimestre de la gestación para garantizar la adecuada disponibilidad de nutrientes para sostener el rápido crecimiento del feto. Así pues, su nutrición adquiere una especial relevancia para prevenir el riesgo de que su descendencia padezca alguna de las patologías ya comentadas, y que son precisamente las más abundantes en los países occidentales, como es el caso de la obesidad y a diabetes.

Las líneas continuas indican rutas activadas (si aparecen de forma discontinua indican que hay pasos intermedios o no completamente establecidos). Las líneas de puntos indican rutas inhibidas.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Barker, D. J., Eriksson, J. G., Forsen, T., and Osmond, C. (2002): Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol* 31, 1235-9.
- (2) Manderson, J. G., Mullan, B., Patterson, C. C., Hadden, D. R., Traub, A. I., et al. (2002): Cardiovascular and metabolic abnormalities in the offspring of diabetic pregnancy. *Diabetologia* 45, 991-6.
- (3) Ozanne, S. E., and Hales, C. N. (2002): Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 13, 368-73.
- (4) Lucas, A. (1998): Programming by early nutrition: an experimental approach. *J Nutr* 128, 401S-406S.
- (5) Herrera, E. (2002): Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development-a review. *Placenta* 23 Suppl A, S9-19.
- (6) Herrera, E. (2002): Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* 19, 43-55.
- (7) Harding, J. E. (2001): The nutritional basis of the fetal origins of adult disease. *Int J Epidemiol* 30, 15-23.

- (8) Langley, S. C., Browne, R. F., and Jackson, A. A. (1994): Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets in utero. *Comp Biochem Physiol Physiol* 109, 223-9.
- (9) Vonnahme, K. A., Hess, B. W., Hansen, T. R., McCormick, R. J., Rule, D. C., et al. (2003): Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol Reprod* 69, 133-40.
- (10) Hay, W. W., Jr., Molina, R. A., DiGiacomo, J. E., and Meschia, G. (1990): Model of placental glucose consumption and glucose transfer. *Am J Physiol* 258, R569-77.
- (11) Herrera, E., Palacin, M., Martin, A., and Lasuncion, M. A. (1985): Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity. *Diabetes* 34 Suppl 2, 42-6.
- (12) Herrera, E., and Lasuncion, M. A. (2004): Maternal-fetal transfer of lipid metabolites, in *Fetal and Neonatal Physiology* (Polin, R. A., Fox, W. W., and Abman, S. H., Eds.) pp 2855-2865, Saunders, Philadelphia.
- (13) Amusquivar, E., Ruperez, F. J., Barbas, C., and Herrera, E. (2000): Low arachidonic acid rather than alpha-tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead of olive oil during pregnancy and lactation. *J Nutr* 130, 2855-65.
- (14) Napoli, C., D'Armiento, F. P., Mancini, F. P., Postiglione, A., Witztum, J. L., et al. (1997): Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia - Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J.Clin.Invest.* 100, 2680-2690.
- (15) Napoli, C., de Nigris, F., Welch, J. S., Calara, F. B., Stuart, R. O., et al. (2002): Maternal hypercholesterolemia during pregnancy promotes early atherogenesis in LDL receptor-deficient mice and alters aortic gene expression determined by microarray. *Circulation* 105, 1360-7.
- (16) Palinski, W., D'Armiento, F. P., Witztum, J. L., de Nigris, F., Casanada, F., et al. (2001): Maternal hypercholesterolemia and treatment during pregnancy influence the long-term progression of atherosclerosis in offspring of rabbits. *Circ Res* 89, 991-6.
- (17) Siemelink, M., Verhoef, A., Dormans, J. A., Span, P. N., and Piersma, A. H. (2002): Dietary fatty acid composition during pregnancy and lactation in the rat programs growth and glucose metabolism in the offspring. *Diabetologia* 45, 1397-403.
- (18) Lopez-Luna, P., Munoz, T., and Herrera, E. (1986): Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci* 39, 1389-93.
- (19) Villar, J., Cogswell, M., Kestler, E., Castillo, P., Menendez, R., et al. (1992): Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 167, 1344-52.

- (20) Alvarez, J. J., Montelongo, A., Iglesias, A., Lasunción, M. A., and Herrera, E. (1996): Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J.Lipid Res.* 37, 299-308.
- (21) Knopp, R. H., Bonet, B., Lasuncion, M. A., Montelongo, A., and Herrera, E. (1992): Lipoprotein metabolism in pregnancy, in *Perinatal Biochemistry* (Herrera, E., and Knopp, R. H., Eds.) pp 19-51, CRC Press, Boca Ratón.
- (22) Herrera, E., Lasunción, M. A., Gómez-Coronado, D., Aranda, P., López-Luna, P., et al. (1988): Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 158, 1575-1583.
- (23) Hytten, F., and Leitch, I. (1971): *The Physiology of Human Pregnancy*, pp 286-369, Blackell Scientific, Oxford.
- (24) López-Luna, P., Maier, I., and Herrera, E. (1991): Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol. Neonate* 60, 29-38.
- (25) Murphy, S. P., and Abrams, B. F. (1993): Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am J Public Health* 83, 1161-3.
- (26) Piers, L. S., Diggavi, S. N., Thangam, S., van Raaij, J. M., Shetty, P. S., et al. (1995): Changes in energy expenditure, anthropometry, and energy intake during the course of pregnancy and lactation in well-nourished Indian women. *Am J Clin Nutr* 61, 501-13.
- (27) Herrera, E., Lasuncion, M. A., Palacin, M., Zorzano, A., and Bonet, B. (1991): Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 40 Suppl 2, 83-8.
- (28) Palacin, M., Lasunción, M. A., Asunción, M., and Herrera, E. (1991): Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 40, 534-539.
- (29) Ramos, M. P., Crespo-Solans, M. D., del Campo, S., Cacho, J., and Herrera, E. (2003): Fat accumulation in the rat during early pregnancy is modulated by enhanced insulin responsiveness. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285, E318-28.
- (30) Lasuncion, M. A., and Herrera, E. (1981): «In Vitro» utilization of labelled esterified fatty acids and glyceride glycerol from triglyceride-rich lipoproteins in rat adipose tissue. *Horm Metab Res* 13, 335-9.
- (31) Herrera, E., and Ayanz, A. (1972): Calculation of lipolysis and esterification from glycerol metabolism in rat adipose tissue. *J Lipid Res* 13, 802-809.
- (32) Palacin, M., Lasuncion, M. A., and 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.
- (33) Herrera, E., Lasuncion, M. A., Montelongo, A., and Martin, A. (1993): Maternal-fetal metabolic relationship, in *Physiological Basis of Perinatal Care* (Medina, J. M., and Quero, J., Eds.) pp 15-27, Ediciones Ergón, Madrid.

- (34) Herrera, E., Lasuncion, M. A., Martin, A., and Zorzano, A. (1992): Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy, in *Perinatal Biochemistry* (Herrera, E., and Knopp, R. H., Eds.) pp 1-18, CRC Press, Boca ratón.
- (35) Coltart, T. M., and Williams, C. (1976): Effect of insulin on adipose tissue lipolysis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 83, 241-4.
- (36) Elliott, J. A. (1975): The effect of pregnancy on the control of lipolysis in fat cells isolated from human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 5, 159-63.
- (37) Williams, C., and Coltart, T. M. (1978): Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br J Obstet Gynaecol* 85, 43-6.
- (38) Aitchison, R. E., Clegg, R. A., and Vernon, R. G. (1982): Lipolysis in rat adipocytes during pregnancy and lactation. The response to noradrenaline. *Biochem. J.* 202, 243-247.
- (39) Knopp, R. H., Herrera, E., and 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, 1438-1446.
- (40) Herrera, E., Amusquivar, E., Lopez-Soldado, I., and Ortega, H. (2006): Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 65 Suppl 3, 59-64.
- (41) Martin-Hidalgo, A., Holm, C., Belfrage, P., Schotz, M. C., and Herrera, E. (1994): Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 266, E930-E935.
- (42) Ramos, P., and Herrera, E. (1995): Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion. *Am J Physiol* 269, E858-63.
- (43) Montelongo, A., Lasunción, M. A., Pallardo, L. F., and Herrera, E. (1992): Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 41, 1651-1659.
- (44) Zorzano, A., and Herrera, E. (1986): Comparative utilization of glycerol and alanine as liver gluconeogenic substrates in the fed late pregnant rat. *Int J Biochem* 18, 583-7.
- (45) Herrera, E., and Dodds, P. (2004): Dietary fat, pregnancy and prevention of heart disease, in *Functional foods, cardiovascular disease and diabetes* (Arnoldi, A., Ed.) pp 283-306, Woodhead Publish. Ld. and CRC Press, Cambridge England and Boca Ratón.
- (46) Herrera, E., López-Soldado, I., Limones, M., Amusquivar, E., and Ramos, M. P. (2006): Lipid metabolism during the perinatal phase and its implication on postnatal development. *Int J Nutr Vit Res* 76, 216-224.
- (47) Herrera, E., and Ortega, H. (2006): Hyperlipidemia and vitamin E metabolism in pregnancy., in *Antioxidants: New Research* (Panglossi, H., Ed.) pp 1-20, Nova Science Publishers, Inc., New York.
- (48) Herrera, E. (1999): Metabolismo en el embarazo, in *Tratado de nutrición* (Hernandez, M., and Sastre, A., Eds.) pp 681-698, Díaz de Santos, Madrid.

- (49) Herrera, E., Munoz, C., Lopez-Luna, P., and Ramos, P. (1994): Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Braz J Med Biol Res* 27, 2499-519.
- (50) Catalano, P. M., Roman-Drago, N. M., Amini, S. B., and Sims, E. A. H. (1998): Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179, 156-165.
- (51) Catalano, P. M., Huston, L., Amini, S. B., and Kalhan, S. C. (1999): Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 903-916.
- (52) Ramos, P., and Herrera, E. (1996): Comparative responsiveness to prolonged hyperinsulinemia between adipose-tissue and mammary-gland lipoprotein lipase activities in pregnant rats. *Early Pregnancy* 2, 29-35.
- (53) Sevillano, J., Lopez-Perez, I. C., Herrera, E., Del Pilar Ramos, M., and Bocos, C. (2005): Enflitazone administration to late pregnant rats produces delayed body growth and insulin resistance in their fetuses and neonates. *Biochem J* 389, 913-8.
- (54) Qiao, L. Y., Goldberg, J. L., Russell, J. C., and Sun, X. J. (1999): Identification of enhanced serine kinase activity in insulin resistance. *J Biol Chem* 274, 10625-10632.
- (55) De Fea, K., and Roth, R. A. (1997): Modulation of insulin receptor substrate-1 tyrosine phosphorylation and function by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem* 272, 31400-31406.
- (56) Virkamäki, A., Ueki, K., and Kahn, C. R. (1999): Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 103, 931-943.
- (57) De Fea, K., and Roth, R. A. (1997): Protein kinase C modulation of insulin receptor substrate- 1 tyrosine phosphorylation requires serine 612. *Biochemistry* 36, 12939-12947.
- (58) Aguirre, V., Uchida, T., Yenush, L., Davis, R., and White, M. F. (2000): The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem* 275, 9047-54.
- (59) Catalano, P. M., Nizielski, S. E., Shao, J., Preston, L., Qiao, L., et al. (2002): Down-regulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282, E522-33.
- (60) Sevillano, J., de Castro, J., Bocos, C., Herrera, E., and Ramos, M. P. (2007): Role of insulin receptor substrate-1 serine 307 phosphorylation and adiponectin in adipose tissue insulin resistance in late pregnancy. *Endocrinology* 148, 5933-42.
- (61) Rushakoff, R. J., and Kalkhoff, R. K. (1981): Effects of pregnancy and sex steroid administration on skeletal muscle metabolism in the rat. *Diabetes* 30, 545-50.

- (62) González, C., Alonso, A., Alvarez, N., Díaz, F., Martínez, M., et al. (2000): Role of 17β -estradiol and/or progesterone on insulin sensitivity in the rat: implications during pregnancy. *J Endocrinol* 166, 283-291.
- (63) Gonzalez, C. G., Alonso, A., Balbin, M., Diaz, F., Fernandez, S., et al. (2002): Effects of pregnancy on insulin receptor in liver, skeletal muscle and adipose tissue of rats. *Gynecol Endocrinol* 16, 193-205.
- (64) Kirwan, J. P., Hauguel-De Mouzon, S., Lepercq, J., Challier, J. C., Huston-Presley, L., et al. (2002): TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51, 2207-13.
- (65) Haruta, T., Uno, T., Kawahara, J., Takano, A., Egawa, K., et al. (2000): A rapamycin-sensitive pathway down-regulates insulin signaling via phosphorylation and proteasomal degradation of insulin receptor substrate-1. *Mol Endocrinol* 14, 783-94.
- (66) Greene, M. W., Sakaue, H., Wang, L., Alessi, D. R., and Roth, R. A. (2003): Modulation of insulin-stimulated degradation of human insulin receptor substrate-1 by Serine 312 phosphorylation. *J Biol Chem* 278, 8199-211.
- (67) Fernandez-Veledo, S., Nieto-Vazquez, I., de Castro, J., Ramos, M. P., Bruderlein, S., et al. (2008): Hyperinsulinemia Induces Insulin Resistance on Glucose and Lipid Metabolism in a Human Adipocytic Cell Line: Paracrine Interaction with Myocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* in press (doi:10.1210/jc.2007-2472)
- (68) Vamecq, J., and Latruffe, N. (1999): Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 354, 141-148.
- (69) Clarke, S. D. (2001): Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improved the metabolic syndrome. *J Nutr* 131, 1129-1132.
- (70) Brun, R. P., and Spiegelman, B. M. (1997): PPARgamma and the molecular control of adipogenesis. *J Endocrinol* 155, 217-218.
- (71) Zeghari, N., Vidal, H., Younsi, M., Ziegler, O., Drouin, P., et al. (2000): Adipocyte membrane phospholipids and PPAR-gamma expression in obese women: relationship to hyperinsulinemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 279, E736-E743.
- (72) Ribon, V., Johnson, J. H., Camp, H. S., and Saltiel, A. R. (1998): Thiazolidinediones and insulin resistance: Peroxisome proliferator- activated receptor gamma activation stimulates expression of the CAP gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95, 14751-14756.
- (73) Zhang, B., Berger, J., Hu, E., Szalkowski, D., White-Carrington, S., et al. (1996): Negative regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene expression contributes to the antiadipogenic effects of tumor necrosis factor-alpha. *Mol Endocrinol* 10, 1457-66.
- (74) Chaves, J. M., and Herrera, E. (1980): In vitro response of glycerol metabolism to insulin and adrenaline in adipose tissue from fed and fasted rats during pregnancy. *Biol Neonate* 38, 139-145.

- (75) Sivan, E., Homko, C. J., Whittaker, P. G., Reece, E. A., Chen, X., et al. (1998): Free fatty acids and insulin resistance during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 2338-42.
- (76) Fruhbeck, G., Gomez-Ambrosi, J., Muruzabal, F. J., and Burrell, M. A. (2001): The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* 280, E827-E847.
- (77) Müller, G., Ertl, J., Gerl, M., and Preibisch, G. (1997): Leptin impairs metabolic actions of insulin in isolated rat adipocytes. *J. Biol. Chem.* 272, 10585-10593.
- (78) Spiegelman, B. M., and Flier, J. S. (1996): Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 87, 377-389.
- (79) Hotamisligil, G. S. (1999): The role of TNF-alpha and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J.Intern.Med.* 245, 621-625.
- (80) Shapiro, L., and Scherer, P. E. (1998): The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 8, 335-8.
- (81) Trayhurn, P. (2005): Endocrine and signalling role of adipose tissue: new perspectives on fat. *Acta Physiol Scand* 184, 285-93.
- (82) Kondo, H., Shimomura, I., Matsukawa, Y., Kumada, M., Takahashi, M., et al. (2002): Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 51, 2325-8.
- (83) Hu, E., Liang, P., and Spiegelman, B. M. (1996): AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271, 10697-703.
- (84) Statnick, M. A., Beavers, L. S., Conner, L. J., Corominola, H., Johnson, D., et al. (2000): Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes. *Int J Exp Diabetes Res* 1, 81-8.
- (85) Combs, T. P., Wagner, J. A., Berger, J., Doebber, T., Wang, W. J., et al. (2002): Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPARgamma agonists: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 143, 998-1007.
- (86) He, J., Usui, I., Ishizuka, K., Kanatani, Y., Hiratani, K., et al. (2006): Interleukin-1{alpha} Inhibits Insulin Signaling with Phosphorylating Insulin Receptor Substrate-1 on Serine Residues in 3T3-L1 Adipocytes. *Mol Endocrinol* 20, 114-24.
- (87) Hotamisligil, G. S., Peraldi, P., Budavari, A., Ellis, R., White, M. F., et al. (1996): IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 271, 665-8.
- (88) Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., and Spiegelman, B. M. (1993): Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87-90.
- (89) Wellen, K. E., and Hotamisligil, G. S. (2005): Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 115, 1111-9.

- (90) Faas, M. M., Schuiling, G. A., Linton, E. A., Sargent, I. L., and Redman, C. W. (2000): Activation of peripheral leukocytes in rat pregnancy and experimental preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 182, 351-7.
- (91) von Dadelszen, P., Wilkins, T., and Redman, C. W. (1999): Maternal peripheral blood leukocytes in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 106, 576-81.
- (92) Hauguel-de Mouzon, S., and Guerre-Millo, M. (2006): The Placenta Cytokine Network and Inflammatory Signals. *Placenta* 27, 794-8.
- (93) Di Benedetto, A., Russo, G. T., Corrado, F., Di Cesare, E., Alessi, E., et al. (2005): Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 28, 34-8.
- (94) Amico, J. A., Thomas, A., Crowley, R. S., and Burmeister, L. A. (1998): Concentration of leptin in the serum of pregnant, lactating, and cycling rats and of leptin messenger ribonucleic acid in rat placental tissue. *Life Sci.* 63, 1387-1395.
- (95) Stock, S. M., and Bremme, K. A. (1998): Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism* 47, 840-843.
- (96) Herrera, E., Lasunción, M. A., Huerta, L., and Martín-Hidalgo, A. (2000): Plasma leptin levels in rat mother and offspring during pregnancy and lactation. *Biol. Neonate* 78, 315-320.
- (97) Herrera, E. (2000): Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur.J.Clin.Nutr.* 54, S47-S51.
- (98) Herrera, E., Lopez-Soldado, I., Limones, M., Amusquivar, E., and Ramos, M. P. (2005): Experimental models for studying perinatal lipid metabolism. Long-term effects of perinatal undernutrition. *Adv Exp Med Biol* 569, 95-108.
- (99) Rao, R. H. (1988): Diabetes in the undernourished: coincidence or consequence? *Endocr Rev* 9, 67-87.
- (100) Portha, B. (1990): Development of the pancreatic B-cells; growth pattern and functional maturation, in *Endocrine and Biochemical Development of the Fetus and Neonate* (Cuezva, J., Pascual-Leone, A., and Patel, M., Eds.) pp 33-43, Plenum Press, New York.
- (101) Portha, B., Kergoat, M., Blondel, O., and Bailbe, D. (1995): Underfeeding of rat mothers during the first two trimesters of gestation does not alter insulin action and insulin secretion in the progeny. *Eur J Endocrinol* 133, 475-82.
- (102) Greenwood, P. L., and Bell, A. W. (2003): Consequences of intra-uterine growth retardation for postnatal growth, metabolism and pathophysiology. *Reprod Suppl* 61, 195-206.
- (103) Einstein, F. H., Fishman, S., Muzumdar, R. H., Yang, X. M., Atzmon, G., et al. (2008): Accretion of visceral fat and hepatic insulin resistance in pregnant rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294, E451-5.

- (104) Lorenzo, M., Caldes, T., Benito, M., and Medina, J. M. (1981): Lipogenesis in vivo in maternal and foetal tissues during late gestation in the rat. *Biochem J* 198, 425-8.
- (105) Neary, R. H., Kilby, M. D., Kumpatula, P., Game, F. L., Bhatnagar, D., et al. (1995): Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 88, 311-8.
- (106) Vuorio, A. F., Miettinen, T. A., Turtola, H., Oksanen, H., and Gylling, H. (2002): Cholesterol metabolism in normal and heterozygous familial hypercholesterolemic newborns. *J Lab Clin Med* 140, 35-42.
- (107) Reilly, M. P., Pratico, D., Delanty, N., DiMinno, G., Tremoli, E., et al. (1998): Increased formation of distinct F2 isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* 98, 2822-8.
- (108) Viikari, J. S., Raitakari, O. T., and Simell, O. (2002): Nutritional influences on lipids and future atherosclerosis beginning prenatally and during childhood. *Curr Opin Lipidol* 13, 11-8.
- (109) Leeson, C. P., Kattenhorn, M., Deanfield, J. E., and Lucas, A. (2001): Duration of breast feeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. *Bmj* 322, 643-7.
- (110) Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Camargo, C. A., Jr., Berkey, C. S., Frazier, A. L., et al. (2001): Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *Jama* 285, 2461-7.
- (111) Ravelli, A. C., van der Meulen, J. H., Osmond, C., Barker, D. J., and Bleker, O. P. (2000): Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 82, 248-52.
- (112) Gerber, R. T., Holemans, K., O'Brien-Coker, I., Mallet, A. I., van Bree, R., et al. (1999): Cholesterol-independent endothelial dysfunction in virgin and pregnant rats fed a diet high in saturated fat. *J Physiol* 517, 607-16.
- (113) Guo, F., and Jen, K. L. (1995): High-fat feeding during pregnancy and lactation affects offspring metabolism in rats. *Physiol Behav* 57, 681-6.
- (114) Khan, I. Y., Dekou, V., Douglas, G., Jensen, R., Hanson, M. A., et al. (2005): A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R127-33.
- (115) Lopez-Soldado, I., Munilla, M. A., and Herrera, E. (2006): Long-term consequences of under-nutrition during suckling on glucose tolerance and lipoprotein profile in female and male rats. *Br J Nutr* 96, 1030-7.
- (116) Merzouk, H., and Khan, N. A. (2003): Implication of lipids in macrosomia of diabetic pregnancy: can n-3 polyunsaturated fatty acids exert beneficial effects? *Clin Sci (Lond)* 105, 519-29.

- (117) Bartha, J. L., Comino-Delgado, R., Martínez-Del-Fresno, P., Fernández-Barrios, M., Bethencourt, I., et al. (2000): Insulin-sensitivity index and carbohydrate and lipid metabolism in gestational diabetes. *J Reprod Med* 45, 185-9.
- (118) Catalano, P. M., and Haugel-de Mouzon, S. (2006): Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid dietary supplementation on maternal and placental lipid metabolism and fetal adiposity in obese women. (comunicación personal a E. Herrera).
- (119) Skryten, A., Johnson, P., Samsioe, G., and Gustafson, A. (1976): Studies in diabetic pregnancy. I. Serum lipids. *Acta Obstet Gynecol Scand* 55, 211-5.
- (120) Anil, E. (2007): The impact of EPA and DHA on blood lipids and lipoprotein metabolism: influence of apoE genotype. *Proc Nutr Soc* 66, 60-8.
- (121) Harris, W. S., and Bulchandani, D. (2006): Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 17, 387-93.
- (122) Feskens, E. J., Bowles, C. H., and Kromhout, D. (1991): Inverse association between fish intake and risk of glucose intolerance in normoglycemic elderly men and women. *Diabetes Care* 14, 935-41.
- (123) Storlien, L. H., Baur, L. A., Kriketos, A. D., Pan, D. A., Cooney, G. J., et al. (1996): Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* 39, 621-31.
- (124) López-Soldado, I., and Herrera, E. (2003): Different diabetogenic response to moderate doses of streptozotocin in pregnant rats, and its long-term consequences in the offspring. *Int. J. Experim. Diabet. Res.* 4, 107-118.
- (125) Ailhaud, G., and Guesnet, P. (2004): Fatty acid composition of fats is an early determinant of childhood obesity: a short review and an opinion. *Obes Rev* 5, 21-6.
- (126) Poissonnet, C. M., Burdi, A. R., and Bookstein, F. L. (1983): Growth and development of human adipose tissue during early gestation. *Early Hum Dev* 8, 1-11.
- (127) Boulton, T. J., Dunlop, M., and Court, J. M. (1978): The growth and development of fat cells in infancy. *Pediatr Res* 12, 908-11.
- (128) Baum, D., Beck, R. Q., Hammer, L. D., Brasel, J. A., and Greenwood, M. R. (1986): Adipose tissue thymidine kinase activity in man. *Pediatr Res* 20, 118-21.
- (129) Hauner, H., Wabitsch, M., and Pfeiffer, E. E. (1998): Proliferation and differentiation of adipose tissue derived stromal-vascular cells from children at different ages, in Proceedings of the First European Congress on Obesity (Björntorp, P., and Rössner, S., Eds.) pp 195-200, Libbey, London.
- (130) Wu, Z., Xie, Y., Bucher, N. L., and Farmer, S. R. (1995): Conditional ectopic expression of C/EBP beta in NIH-3T3 cells induces PPAR gamma and stimulates adipogenesis. *Genes Dev* 9, 2350-63.
- (131) Aubert, J., Dessolin, S., Belmonte, N., Li, M., McKenzie, F. R., et al. (1999): Leukemia inhibitory factor and its receptor promote adipocyte differentiation via the mitogen-activated protein kinase cascade. *J Biol Chem* 274, 24965-72.

- (132) Belmonte, N., Phillips, B. W., Massiera, F., Villageois, P., Wdziekonski, B., et al. (2001): Activation of extracellular signal-regulated kinases and CREB/ATF-1 mediate the expression of CCAAT/enhancer binding proteins beta and -delta in preadipocytes. *Mol Endocrinol* 15, 2037-49.
- (133) Catalioto, R. M., Gaillard, D., Maclouf, J., Ailhaud, G., and Negrel, R. (1991): Autocrine control of adipose cell differentiation by prostacyclin and PGF2 alpha. *Biochim Biophys Acta* 1091, 364-9.
- (134) Sakaue, H., Konishi, M., Ogawa, W., Asaki, T., Mori, T., et al. (2002): Requirement of fibroblast growth factor 10 in development of white adipose tissue. *Genes Dev* 16, 908-12.
- (135) Massiera, F., Saint-Marc, P., Seydoux, J., Murata, T., Kobayashi, T., et al. (2003): Arachidonic acid and prostacyclin signaling promote adipose tissue development: a human health concern? *J Lipid Res* 44, 271-9.
- (136) Schrezenmeir, J., and Jagla, A. (2000): Milk and diabetes. *J Am Coll Nutr* 19, 176S-190S.
- (137) Villalpando, S., and Hamosh, M. (1998): Early and late effects of breast-feeding: does breast-feeding really matter? *Biol Neonate* 74, 177-91.
- (138) Barbas, C., and Herrera, E. (1998): Lipid composition and vitamin E content in human colostrum and mature milk. *J Physiol Biochem* 54, 167-73.
- (139) Hayat, L., al-Sughayer, M. A., and Afzal, M. (1999): Fatty acid composition of human milk in Kuwaiti mothers. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol* 124, 261-7.
- (140) Suresh, Y., and Das, U. N. (2001): Protective action of arachidonic acid against alloxan-induced cytotoxicity and diabetes mellitus. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 64, 37-52.
- (141) Stene, L. C., and Joner, G. (2003): Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 78, 1128-34.
- (142) Stene, L. C., Ulriksen, J., Magnus, P., and Joner, G. (2000): Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia* 43, 1093-8.
- (143) Burkart, V., Wang, Z. Q., Radons, J., Heller, B., Herceg, Z., et al. (1999): Mice lacking the poly(ADP-ribose) polymerase gene are resistant to pancreatic beta-cell destruction and diabetes development induced by streptozocin. *Nat Med* 5, 314-9.
- (144) Das, U. N. (2003): Can perinatal supplementation of long-chain polyunsaturated fatty acids prevent diabetes mellitus? *Eur J Clin Nutr* 57, 218-26.
- (145) Pettitt, D. J. (1998): Gestational diabetes mellitus: who to test. How to test. *Diabetes Care* 21, 1789.

- (146) Baur, L. A., O'Connor, J., Pan, D. A., Kriketos, A. D., and Storlien, L. H. (1998): The fatty acid composition of skeletal muscle membrane phospholipid: its relationship with the type of feeding and plasma glucose levels in young children. *Metabolism* 47, 106-12.
- (147) Borkman, M., Storlien, L. H., Pan, D. A., Jenkins, A. B., Chisholm, D. J., et al. (1993): The relation between insulin sensitivity and the fatty-acid composition of skeletal-muscle phospholipids. *N Engl J Med* 328, 238-44.
- (148) Huang, Y. J., Fang, V. S., Juan, C. C., Chou, Y. C., Kwok, C. F., et al. (1997): Amelioration of insulin resistance and hypertension in a fructose-fed rat model with fish oil supplementation. *Metabolism* 46, 1252-8.
- (149) Pelikanova, T., Kohout, M., Valek, J., Base, J., and Kazdova, L. (1989): Insulin secretion and insulin action related to the serum phospholipid fatty acid pattern in healthy men. *Metabolism* 38, 188-92.
- (150) Clifton, P. M., and Nestel, P. J. (1998): Relationship between plasma insulin and erythrocyte fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 59, 191-4.
- (151) Rivellese, A. A., Maffettone, A., Iovine, C., Di Marino, L., Annuzzi, G., et al. (1996): Long-term effects of fish oil on insulin resistance and plasma lipoproteins in NIDDM patients with hypertriglyceridemia. *Diabetes Care* 19, 1207-13.
- (152) Garg, M. L., Thomson, A. B., and Clandinin, M. T. (1990): Interactions of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids to modulate arachidonic acid metabolism. *J Lipid Res* 31, 271-7.
- (153) Raz, A., Kamin-Belsky, N., Przedeki, F., and Obukowicz, M. (1997): Fish oil inhibits delta6 desaturase activity in vivo: utility in a dietary paradigm to obtain mice depleted of arachidonic acid. *J Nutr Biochem* 8, 558-565.
- (154) Khan, I., Dekou, V., Hanson, M., Poston, L., and Taylor, P. (2004): Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring. *Circulation* 110, 1097-102.
- (155) Taylor, P. D., McConnell, J., Khan, I. Y., Holemans, K., Lawrence, K. M., et al. (2005): Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288, R134-9.
- (156) Elton, C. W., Pennington, J. S., Lynch, S. A., Carver, F. M., and Pennington, S. N. (2002): Insulin resistance in adult rat offspring associated with maternal dietary fat and alcohol consumption. *J Endocrinol* 173, 63-71.