

En: "Metabolismo, nutrición y alimentación del prematuro y recién nacido de bajo peso"  
J.Briones, J. Fons, V. Marco, C. Paredes y J. Morán, eds.  
Ene Ediciones, S.A., Madrid, pgs. 37-50, 1990

## NUTRICION FETAL. TRANSPORTE PLACENTARIO DE METABOLITOS Y ADAPTACIONES METABOLICAS DE LA MADRE

*E. Herrera, M.A. Lasunción*

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina.  
Universidad de Alcalá de Henares. Departamento Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

### TRANSFERENCIA DE NUTRIENTES DE LA MADRE AL FETO: FACTORES QUE LA MODULAN

A lo largo de la gestación, el crecimiento fetal depende directamente de los nutrientes que le llegan de la madre a través de la placenta. Por ello, la composición y concentración de nutrientes en el plasma materno determina, en último término, la composición del plasma fetal y, en definitiva, las posibilidades nutricionales del feto. Puede presumirse, por lo tanto, que una equilibrada y relativamente abundante oferta materna de nutrientes es esencial para el adecuado crecimiento y desarrollo fetales. En este sentido, está ampliamente demostrado que independientemente de los factores genéticos, una nutrición deficiente o inadecuada de la madre gestante incide negativamente en el desarrollo y crecimiento fetales<sup>1</sup>, habiéndose observado que el estado de salud en general de la mujer es más relevante incluso que los factores genéticos, como condicionante del peso de los recién nacidos en la sociedad occidental<sup>1</sup>.

La transferencia de nutrientes a través de la placenta tiene lugar a través de diferentes mecanismos: difusión facilitada, transporte activo y difusión simple. Las características cinéticas de estos procesos vienen establecidas por la naturaleza del mecanismo de transporte, pero su magnitud es función de otros factores indirectos y extrínsecos. Entre ellos, se pueden reconocer unos factores maternos y otros

fetales, que pueden equivaler a la oferta materna y la demanda fetal<sup>2</sup>.

Aquí vamos a analizar estos factores, aunque para no ser exhaustivos, nos vamos a centrar en analizar la forma en que afectan la transferencia de tres metabolitos: glucosa, alanina o aminoácidos en general y glicerol, por varias razones. Las características de su transporte son diferentes: la glucosa cruza la placenta por difusión facilitada; la alanina, mediante transporte activo y el glicerol, por difusión simple (Fig. 1). La concentración de estos metabolitos en el plasma materno y en el fetal es diferente (Fig. 1). Los niveles circulantes de estas sustancias están sujetos a variaciones relativamente considerables de forma fisiológica (p.e. ayuno intermitente diario) o por efecto de la enfermedad (p.e. diabetes) o manipulación experimental (ayuno prolongado, administración de etanol, hiperinsulinismo, etc.). Finalmente, mencionemos la magnitud de la transferencia al feto de estos nutrientes. En la rata a término alimentada, hemos estimado que la transferencia de glucosa al feto es de 127  $\mu\text{moles/kg feto. min}$ ; la de alanina, 23  $\mu\text{moles/kg feto. min}$ ; y la de glicerol, 1  $\mu\text{mol/kg feto. min}$  (Fig. 2)<sup>2</sup>. En la oveja, estos valores son: glucosa, 24  $\mu\text{moles/kg feto. min}$ <sup>3</sup>; alanina, 5  $\mu\text{moles/kg feto. min}$ <sup>4</sup>; glicerol, 0,07  $\mu\text{moles/kg feto. min}$  (basado en ref. 3 y 5). Obsérvese que la transferencia de cualquiera de estos metabolitos es superior en la rata que en la oveja, cuando se expresa por unidad de masa fetal. De hecho,

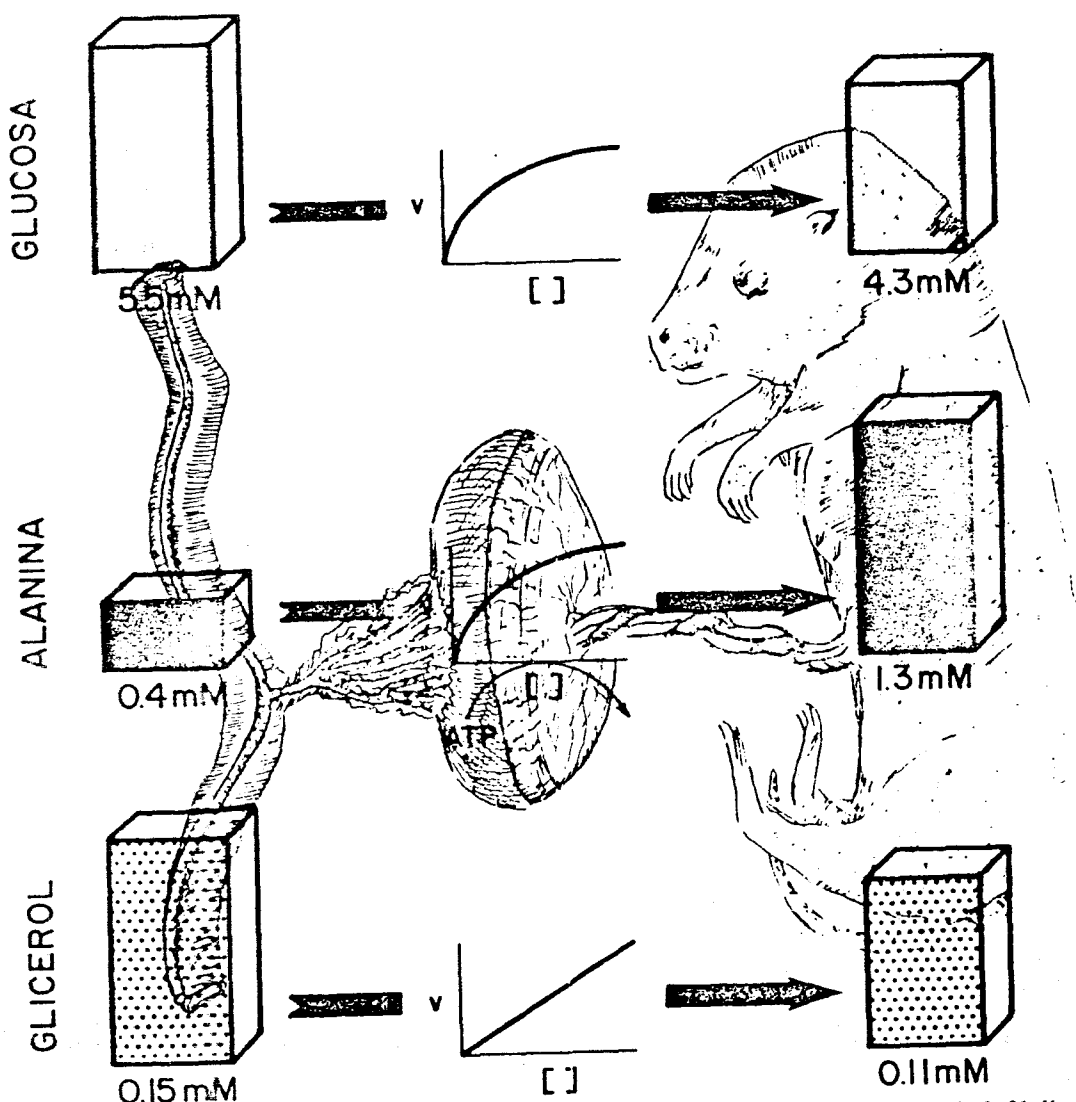


Figura 1.- Concentraciones plasmáticas maternas y fetales de glucosa, alanina y glicerol en la rata preñada de 21 días, y mecanismos de transporte placentario.

existe una correlación inversa entre la transferencia de glucosa y el peso del feto para las distintas especies estudiadas (Fig. 3). Evidentemente, cuando esta transferencia se expresa por feto total, es muy superior en las especies de mayor tamaño (humano, oveja) que en las de menor tamaño (cobaya, rata) (Fig. 3).

Únicamente se dispone de datos comparativos para los tres metabolitos a que nos referi-

mos, en la rata y en la oveja. No obstante, la similitud de los resultados en cuanto a las proporciones relativas permite generalizar que la glucosa es el metabolito que en mayor cuantía se transfiere al feto, que la alanina lo hace en una proporción cinco veces menor y que la transferencia de glicerol es mínima con respecto a la de los otros metabolitos, al menos, en la gestante normal y alimentada. Mencionemos también que la transferencia de N<sub>2</sub>-amniótico total alcanza

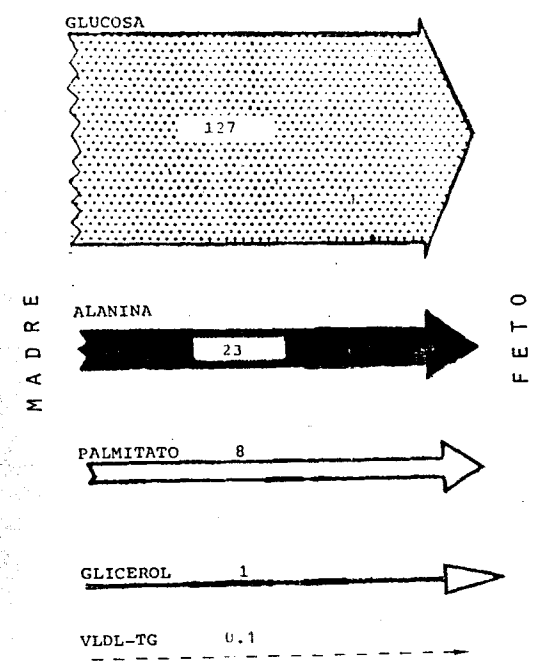


Figura 2.- Transferencia placentaria de madre a feto de glucosa, alanina, palmitato, glicerol y VLDL-triglicéridos en la rata preñada de 21 días. El diseño experimental seguido fue como se indica en las refs. 10 y 16.

o supera (según la especie) el valor de la de glucosa<sup>6</sup>. Para finalizar, nótese que, independientemente de la eficiencia de cada uno de los mecanismos de transporte, existe un paralelismo entre la magnitud de la transferencia y la concentración del metabolito en el plasma materno (Figs. 1 y 3), resultado que en sí mismo sugiere la dependencia de la transferencia sobre la concentración, aspecto que se va a desarrollar a continuación.

**Concentración arterial materna de nutrientes**

Al tratarse de dos compartimentos separados por una membrana (placenta) de permeabilidad selectiva y estar sujetos cada uno de ellos a una diferente velocidad de recambio de metabolitos, la concentración en el plasma materno es diferente que en el plasma fetal, para la mayoría de nutrientes. Este gradiente de concentraciones es el "motor" que va a impulsar la transferencia neta de nutrientes desde la madre al feto. Por lo tanto, resulta lógico esperar que todos aquellos factores que modifiquen la concentración de

El efecto del ayuno materno y de la alimentación sobre el suministro de sustratos al feto ha sido, y continúa siendo, un tema de estudio de interés para muchos investigadores. En el animal no grávido, las concentraciones de glucosa y aminoácidos se afectan en un grado relativamente pequeño tras la ingestión del alimento; durante el embarazo, sin embargo, el aumento postprandial de los niveles circulantes de nutrientes es más notable<sup>7</sup>, probablemente debido a la disminuída respuesta de los tejidos a la insulina. Esta mayor concentración de glucosa y aminoácidos puede asegurar en sí misma un adecuado suministro de nutrientes al feto.

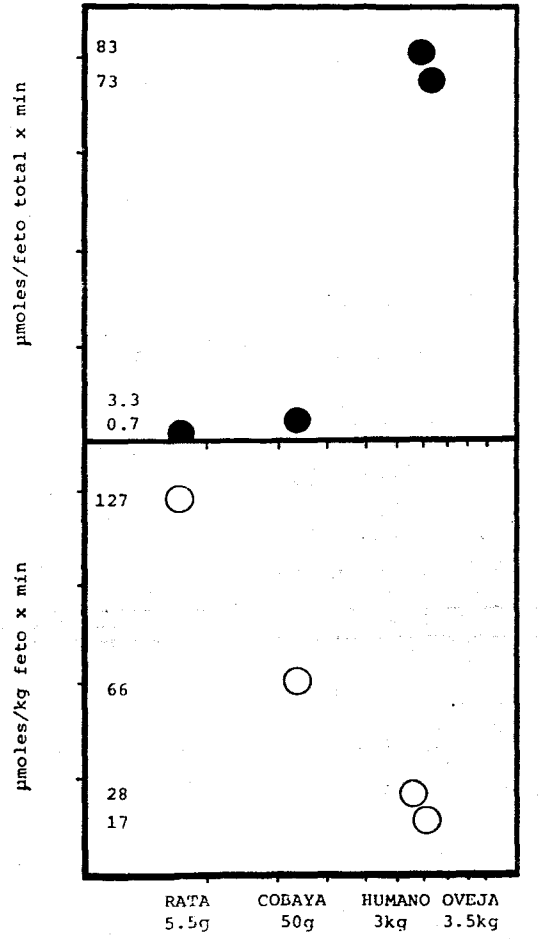


Figura 3.- Relación entre la transferencia placentaria de glucosa y el peso fetal en distintas especies. Arriba la transferencia se expresa por feto total, y abajo por unidad de masa fetal. Los datos de cobaya, humano y oveja se han recogido de la literatura (ref. 6).

Sabemos que existe una relación directa entre las glucemias fetal y materna, tanto en humanos como en animales experimentales<sup>8,9</sup>, dentro de rangos fisiológicos de glucemias. Así, un aumento de la glucemia producido por infusión venosa de glucosa a la rata gestante, se acompaña por un aumento de la concentración de glucosa en el plasma fetal<sup>10</sup>. Esto es debido a un aumento de la transferencia neta de glucosa de la madre al feto<sup>10</sup>. La relación lineal entre las glucemias materna y fetal es indicativa en sí misma de que cuanto mayor sea la glucemia materna, mayor será la transferencia, pero no nos informa sobre la magnitud de estos cambios, puesto que la glucemia fetal no es solo función de la transferencia sino también de la utilización de glucosa por los tejidos fetales, y en las diferentes situaciones este consumo podría estar alterado.

Continuando con otra situación de hiperglucemia, es sobradamente conocido que los fetos de madres diabéticas también son hiperglucémicos, aparte de manifestar otras alteraciones metabólicas. La administración de estreptozotocina a ratas gestantes produce una intensa hiperglucemia en la madre, que se refleja también en los fetos<sup>11</sup>. Determinando directamente la transferencia de glucosa de la madre al feto en estas ratas, se observó que, efectivamente, estaba muy aumentada, habiendo una fuerte correlación positiva entre dicho parámetro y la concentración arterial materna de glucosa. Interesantemente, la relación glucemia materna/glucemia fetal (gradiente) en estos animales diabéticos es inferior que en los controles o normales<sup>10</sup>, lo cual es indicio del diferente estado estacionario que se alcanza en el feto de rata diabética con respecto al control, probablemente, por descompensación entre el aporte de glucosa que le llega y su utilización por los tejidos. Para profundizar en este aspecto, se determinó la velocidad de formación de lactato a partir de glucosa, como índice de la utilización de este metabolito, observándose que era similar en los fetos de ratas diabéticas que en los de normales<sup>10</sup>. Esto significa, de hecho, una limitación en la capacidad de utilización de la glucosa dada la gran afluencia de este metabolito que le llega al feto en la situación de hiperglucemia materna, lo cual debe contribuir al establecimiento de la hiperglucemia fetal.

Una situación opuesta a la diabetes, en cuanto a la transferencia placentaria de glucosa, se observa en el ayuno. Durante el ayuno de la madre, desciende su glucemia y también la fetal, de forma que el gradiente de concentraciones se mantiene o bien disminuye ligeramente<sup>12,13</sup>. La captación umbilical de glucosa en el feto de oveja se ha determinado directamente midiendo la diferencia venosa-arterial de concentraciones y el flujo sanguíneo en los vasos umbilicales, observándose que disminuye durante el ayuno materno en proporción directa al cambio de concentración arterial de glucosa en la madre<sup>14</sup>. En esta situación la glucosa provee únicamente alrededor de un 15% de los requerimientos energéticos del feto ovino, mientras que en alimentación contribuía en más de un 50%<sup>15</sup>. En la rata preñada, mediante una técnica de infusión selectiva del útero<sup>16</sup>, hemos observado que la transferencia de madre a feto de glucosa y de su análogo no metabolizable 3-O-metilglucosa, también desciende durante el ayuno materno, en correlación con el descenso de la concentración arterial materna de glucosa.

En la oveja, la hipoglucemia materna producida por administración de insulina produce también un descenso de la transferencia de glucosa de la madre al feto, que repercute en hipoglucemia fetal<sup>17</sup>. Resultados similares se han observado en la rata<sup>18</sup>. Cuando por administración de altas dosis de insulina a la rata preñada, la hipoglucemia producida en la madre es tan intensa que compromete seriamente el aporte de glucosa al feto, el gradiente de glucemias entre madre y feto se anula<sup>13,18</sup>. Esto es debido a la movilización del glucógeno hepático del feto<sup>18</sup>. A este respecto, interesa mencionar que la capacidad de gluconeogénesis del feto de rata es prácticamente indetectable, no solo en el estado de alimentación sino también tras un ayuno de 48 h. de la madre<sup>19</sup>.

Con estas cuatro situaciones experimentales utilizadas como ejemplos, se ha pretendido ilustrar el efecto de la concentración circulante de glucosa en madre sobre su transferencia al feto. Puede resumirse diciendo que existe una relación lineal entre ambos parámetros, que se mantiene a lo largo de un amplio margen de glucemias maternas. Aunque el gradiente de concentración entre madre y feto sea, efectivamente, el factor que determine la velocidad de transferencia neta de glucosa, en la situación "in vivo" es

y que determina los resultados mencionados debe ser el flujo sanguíneo uterino, que disminuye un 25% aproximadamente durante el ayuno en la oveja<sup>22</sup>. El efecto del flujo sanguíneo uterino sobre la transferencia de nutrientes al feto se comentará más adelante.

#### b) Aminoácidos

La concentración de aminoácidos en el plasma fetal es, salvo algunas excepciones, superior que en el materno, y cruzan la placenta mediante transporte activo. Se ha mencionado en la introducción a este capítulo que la transferencia de alanina es unas cinco veces menor a la de glucosa, tanto en la rata como en la oveja. Si consideramos en su conjunto la totalidad de aminoácidos, la transferencia de N2-amínico total es unas tres veces superior a la de glucosa en la oveja, y de la misma magnitud aproximadamente en la mujer, el cobaya y la rata<sup>6</sup>. El feto utiliza los aminoácidos fundamentalmente para satisfacer su intensa síntesis de proteínas, aunque también contribuyen a su metabolismo energético (especialmente durante el ayuno materno, como se ha demostrado en la oveja)<sup>20</sup>, o bien son desaminados<sup>21</sup>. Dada la elevada capacidad de la placenta para transportar aminoácidos y la relativamente alta Km de la cinética de este proceso, la concentración plasmática materna de los diferentes aminoácidos debe determinar la velocidad de su transferencia al feto. Se conoce la variación paralela de las concentraciones materna y fetal de aminoácidos en las diferentes especies. Durante el ayuno materno, por ejemplo, la concentración de aminoácidos gluconeogénicos desciende considerablemente en la rata gestante<sup>22</sup> y este descenso se refleja también en los fetos<sup>23</sup>. La evolución paralela de las concentraciones de aminoácidos confirma la dependencia de la plasmática fetal sobre la materna pero no informa sobre la magnitud de la transferencia y su modificación por efecto de la concentración materna.

Mediante la medida de las diferencias arterio-venosas uterinas en la oveja se ha observado que la captación de aminoácidos totales por el útero grávido disminuye a la mitad a los 3-4 días de ayuno, y a una cuarta parte, incluso, a los 5-7 días de ayuno<sup>24</sup>. Esta variación no es común para todos los aminoácidos individualmente pero destaca el hecho de que este descenso es proporcionalmente mayor que el que se da en la concentración arterial materna de aminoácidos<sup>24</sup>. El factor que se superpone al descenso de la concentración de aminoácidos

debe ser el flujo sanguíneo uterino, que disminuye un 25% aproximadamente durante el ayuno en la oveja<sup>22</sup>. El efecto del flujo sanguíneo uterino sobre la transferencia de nutrientes al feto se comentará más adelante.

En la rata hemos observado que el ayuno materno de 48 h. (que se acompaña de un descenso de la concentración arterial materna de alanina) produce un descenso notable (de hasta tres veces) en la transferencia de alanina de la madre al feto, tanto cuando se expresa por feto total como por unidad de masa. Este disminuido aporte de alanina al feto debe ser la causa de su menor concentración en el feto de rata ayunada que en el de alimentada<sup>23</sup>.

#### c) Glicerol

La permeabilidad de la placenta al glicerol es notablemente inferior que a otros metabolitos<sup>25</sup>. Por otra parte, en situaciones normales, la concentración de glicerol en plasma es también baja comparada con la de glucosa y alanina, por ejemplo. Todo ello hace que la transferencia del glicerol materno al feto sea marcadamente inferior a la de los otros metabolitos, como se ha indicado anteriormente. La unidad feto-placentaria utiliza este metabolito, por ejemplo, para la síntesis de lípidos<sup>18</sup> y este consumo debe ser el factor que determine el gradiente de concentración entre la sangre arterial materna y la sangre fetal. Dadas las características del transporte placentario de glicerol (difusión no mediada), cabía esperar que un aumento de la glicerolemia en madre produjera otro similar en su transferencia al feto. Por este motivo nos interesó determinar este parámetro en la rata ayunada, situación en donde la lipólisis del tejido adiposo materno está activada<sup>26</sup>. Para ello se infundió glicerol-U-C14 a través del cuerno uterino izquierdo de la rata preñada de 21 días y, en función de la radioactividad aparecida en los fetos, la concentración de glicerol en la sangre arterial materna y el flujo sanguíneo uterino, se determinó la transferencia neta de este metabolito de la madre al feto. Se observó que, a pesar del aumento (aunque pequeño) de la concentración en plasma materno, la transferencia placentaria de glicerol en la rata ayunada de 48 h. no era significativamente distinta a la de alimentada<sup>23</sup>. Este resultado puede interpretarse en función del flujo sanguíneo a las placentas, que está disminuido durante el ayuno materno<sup>22</sup>.

Aparte de la concentración plasmática, la otra variable fisiológica materna que va a influir en la transferencia de nutrientes al feto es el flujo sanguíneo uterino y, en particular, a la placenta. Es evidente que si el lecho vascular no está bien desarrollado se verá comprometido el acceso de nutrientes a la placenta y, consecuentemente, al feto<sup>27</sup>. En este sentido son clásicos los estudios de ligamiento total o parcial de alguna de las arterias que irrigan el útero para producir experimentalmente un retraso en el crecimiento fetal<sup>28</sup>.

A lo largo de la gestación hay un incremento absoluto (lógico, por otra parte) del flujo sanguíneo uterino<sup>2</sup>. Este aumento del flujo no es uniforme para todas las estructuras del útero, puesto que a partir de la gestación media aproximadamente, el flujo absoluto al miometrio y a la decidua permanece constante, mientras que aumenta el flujo a las placentas<sup>29</sup>. Este aumento del flujo sanguíneo se da por efecto de los estrógenos, que producen vasodilatación mediada por la prostaglandina E<sup>29</sup>. Durante la gestación, el principal órgano de síntesis de estrógenos es la placenta y los niveles plasmáticos de estas hormonas aumentan a medida que avanza la gestación<sup>27</sup>.

En concurrencia con el aumento del flujo a la placenta durante la última fase de la gestación, el suministro de nutrientes al feto también aumenta<sup>30</sup>. Sin embargo, una relación directa causa-efecto entre flujo sanguíneo uterino y transferencia placentaria, en principio, es difícil de establecer si no se aportan más datos, dado que, simultáneamente a aquellos cambios, se observa un aumento en el tamaño de la placenta<sup>30,31</sup> (que implica una mayor área de intercambio) y del peso del feto<sup>30,31</sup> (que implica un mayor consumo o demanda). De hecho, el peso de la placenta, el peso del feto y el flujo sanguíneo a la placenta, son parámetros correlacionados positivamente entre sí<sup>31</sup>, y la transferencia al feto de aminoisobutírico y la de metilglucosa (análogos no metabolizables) se correlacionan también con cualquiera de aquellos parámetros<sup>32</sup>.

El flujo sanguíneo uterino determina (junto con la concentración en sangre) el aporte de sustratos a la placenta, pero el efecto de la variación del flujo sanguíneo sobre la disponibilidad de un cierto sustrato depende del denominado

coeficiente de extracción de dicho sustrato a lo largo de la circulación placentaria<sup>33</sup>. Este coeficiente de extracción es la diferencia de concentración arterio-venosa en la circulación uterina, expresada como porcentaje de la concentración arterial<sup>33</sup>. Cuando la captación por la placenta de un determinado sustrato sea significativa en relación a su concentración en el plasma (o sangre) arterial materna es fácilmente intuible que el flujo sanguíneo a la placenta (que equivale a renovación de sangre y mantenimiento de la concentración del sustrato) será un factor limitante de la transferencia del sustrato al feto. Esta dependencia de la transferencia sobre el flujo sanguíneo a la placenta se ha observado claramente para sustancias libremente difusibles como, por ejemplo, el oxígeno, cuyo coeficiente de extracción es de alrededor de un 25%<sup>33</sup>. En este caso, una reducción del flujo sanguíneo uterino comprometería gravemente la oxigenación del feto<sup>33</sup>.

Menos intuitivo es el efecto de la variación del flujo uterino sobre la transferencia al feto de moléculas con coeficientes de extracción inferiores al 10%, como se ha determinado que son los de la glucosa y ciertos aminoácidos en la oveja<sup>33</sup>.

En la rata, la utilización de estos metabolitos por el feto es muy superior a en la oveja y, de hecho, en colaboración con el Dr. Palacín, hemos estimado que el consumo de glucosa por el feto de rata puede llegar a alcanzar casi el 15% de la afluencia de glucosa a la placenta, y la de alanina puede llegar a superar hasta el 30%. Por lo tanto, cabría esperar que una disminución del flujo sanguíneo a las placentas afectara negativamente la transferencia de aminoácidos, por ejemplo, al feto de rata. Efectivamente, Nitzan y col.<sup>34</sup> demostraron que el ligamiento de la arteria uterina de la rata (en este caso la sangre que irriga el útero procede de la arteria ovárica) producía un marcado descenso de la captación de aminoisobutírico por los fetos. Rosso<sup>35</sup> observó en ratas sometidas a restricción proteica que el transporte de aminoisobutírico a los fetos también estaba disminuido con relación a las ratas controles, hecho que se puede correlacionar con el menor flujo sanguíneo a las placentas que presentan las ratas con restricción de alimento<sup>36</sup>. Ya se ha comentado en el apartado anterior que la disminución en la transferencia de alanina al feto en la rata avunada era propor-

cionalmente mayor que el descenso de la concentración arterial materna de alanina, hecho que se correlaciona con el menor flujo sanguíneo a las placentas, que se observa en esta situación con respecto a la de alimentación<sup>23</sup>. Resultados similares observaron otros autores en la oveja<sup>24</sup>.

Otra situación que puede ilustrar esta dependencia de la transferencia placentaria de aminoácidos y el flujo sanguíneo uterino es la diabetes materna. En la diabetes experimental producida por la administración de estreptozotocina, hemos observado que la transferencia de alanina al feto está muy disminuida<sup>37</sup>, en la misma medida en que lo está el flujo sanguíneo a las placentas<sup>2</sup>, resultados que coinciden con los de otros autores<sup>38,39</sup>. Por último, interesa comentar aquí que el efecto de la administración de etanol a la rata gestante, inhibiendo la transferencia placentaria de aminoisobutírico<sup>40</sup>, puede ser interpretada también como una consecuencia del menor flujo sanguíneo a las placentas que se observa en esta condición<sup>41</sup>.

Por lo tanto, todos los resultados anteriores coinciden en señalar que una reducción del flujo sanguíneo a las placentas produce una disminución en la transferencia de ciertos aminoácidos al feto como consecuencia de la menor oferta materna de aminoácidos a la placenta.

Respecto al efecto del flujo sanguíneo sobre la transferencia placentaria de glucosa, los resultados de que se dispone son escasos. En un experimento agudo, Joyce y Young<sup>42</sup> observaron que la reducción del flujo uterino se acompañaba de un descenso de la transferencia de glucosa al feto. Un efecto similar se produce tras el ligamiento de la arteria uterina<sup>34</sup>. Más recientemente, Saintonge y Rosso<sup>32</sup> reportaron una asociación entre flujo sanguíneo a las placentas y transferencia de metilglucosa, en el cobaya. Por lo tanto, puede concluirse que una reducción importante del flujo sanguíneo uterino también puede llegar a limitar la transferencia placentaria de glucosa. No obstante, en todas aquellas situaciones se observa una desproporción entre la reducción de la transferencia de glucosa y la de aminoácidos, siendo ésta mucho más intensa<sup>32,34,37,42</sup>.

Estos resultados pueden ser interpretados a la vista del diferente coeficiente de extracción fetal

entre las concentraciones en el plasma materno de estos metabolitos en situaciones fisiológicas. Efectivamente, la oferta materna a la placenta, que es el producto de la concentración en el plasma por el flujo sanguíneo a la placenta, se ve afectada de una manera más intensa por una reducción del flujo para el caso de los aminoácidos (por ejemplo, alanina) que para la glucosa, simplemente porque la concentración de glucosa en situaciones fisiológicas suele ser más de diez veces superior. Por otra parte, la demanda fetal con respecto a la oferta materna es muy superior para la alanina que para la glucosa, como indican sus respectivos coeficientes de extracción. De ahí que la reducción del flujo sanguíneo a las placentas afecte de una manera más intensa la transferencia de aminoácidos que la de glucosa, como se ha ilustrado anteriormente. Por otra parte, y dado que en todas aquellas situaciones se manifieste un menor peso fetal, se ha sugerido que la limitada disponibilidad de aminoácidos para el feto, consecuencia del menor flujo sanguíneo, desempeña un importante papel en la etiología del retraso del crecimiento<sup>32</sup>.

### Consumo fetal de nutrientes

Ya hemos comentado que uno de los factores que afectan la magnitud del flujo de sustancias al feto es, precisamente, el gradiente de concentraciones entre la sangre arterial uterina y la umbilical. Por otra parte, la concentración de un determinado sustrato en la circulación fetal es función, entre otros factores, del consumo de dicho sustrato por los tejidos fetales. Esta concentración debe ser la óptima, o al menos, la suficiente para permitir la adecuada utilización del sustrato por los tejidos. Es evidente que el consumo fetal es el factor que determina la transferencia neta de sustratos de la madre al feto, pero ¿hasta qué punto es variable el consumo para que pueda decirse que es un factor modulador importante de la transferencia de nutrientes al feto?. A lo largo de la gestación, el consumo absoluto de nutrientes por el feto aumenta, puesto que aumenta su masa, pero este paralelismo no informa acerca del efecto del consumo sobre la transferencia de nutrientes. Nos vamos a referir aquí al efecto de la estimulación aguda o subaguda de la utilización fetal de algunos metabolitos sobre dicho transporte.

En sucesivos trabajos<sup>3,43</sup>, el grupo de Battaglia ha demostrado que la administración de

insulina al feto de oveja le produce una ligera hipoglucemia y aumenta la diferencia de concentración venoso-arterial umbilical de glucosa y, por lo tanto, la captación de glucosa por el feto. Con un diseño similar, Philipps y cols.<sup>44</sup> observaron que la administración de tolbutamida al feto, que producía hiperinsulinemia fetal, se acompañaba también por un aumento de la transferencia placentaria de glucosa. Ya en la rata, Rabain y Picon<sup>45</sup> reportaron que la administración de insulina al feto, como consecuencia de su efecto en la utilización de glucosa por los tejidos, estimulaba la transferencia de este metabolito desde la madre<sup>45</sup>.

Respecto a la transferencia de aminoácidos, a nuestro entender solo se dispone de un trabajo publicado<sup>4</sup> en donde se observa que durante la hiperinsulinemia fetal producida por tolbutamida, la captación de alanina por el feto de oveja disminuye con respecto al periodo control. No obstante, los propios autores indican en el mismo trabajo que concentraciones de insulina superiores a 150uU/ml ejercían un efecto estimulador sobre la transferencia de alanina al feto<sup>4</sup>.

No tratándose aquí de discutir la efectividad biológica de la insulina en el feto, los resultados de los trabajos anteriormente expuestos, que utilizan la administración de insulina como herramienta para modificar el metabolismo del feto, permiten concluir que la estimulación de la utilización de glucosa por los tejidos fetales conlleva secundariamente un aumento de la transferencia placentaria de glucosa. Por lo tanto, para una concentración arterial materna de sustrato y un flujo sanguíneo a las placetas constantes, el consumo fetal es el factor que determina la magnitud del transporte placentario de dicho sustrato de la madre al feto.

raciones finales sobre los factores que modulan la transferencia placentaria de nutrientes

Hemos analizado aquí las tres variables principales que afectan la transferencia de nutrientes a través de la placenta, como son la concentración arterial materna, el flujo sanguíneo uterino y la concentración umbilical. En resumen, podría concluirse que supuestos una concentración arterial materna y un flujo sanguíneo a las placetas adecuados, la magnitud de la transferencia neta de sustratos está determinada por el consumo fetal de los mismos. No obstante, la modulación de la transferencia placentaria de algunos aminoácidos, como el caso de la

concentración arterial materna y del flujo sanguíneo, que conjuntamente determinan la oferta de nutrientes a la placenta.

## ADAPTACIONES METABOLICAS EN LA MADRE

El continuo drenaje de nutrientes de la madre hacia el feto nos llevaría a pensar en una permanente situación catabólica en la madre. Sin embargo, a lo largo de la gestación el aumento de peso corporal no corresponde sólo a la unidad feto-placentaria, sino a un incremento de las propias estructuras maternas. Ello pone claramente de manifiesto que la madre logra contrarrestar esa succión de metabolitos a través de la placenta mediante una serie de adaptaciones metabólicas que le permiten incluso acumular reservas energéticas. Y, de hecho, el principal componente de ese incremento del peso de las estructuras corresponde precisamente a grasas, que son la mejor forma de acúmulo de energía metabólica, y ello se ha demostrado tanto en humanos<sup>46</sup> como en la rata<sup>47-49</sup>.

Ese incremento de las reservas lipídicas en la madre ocurre durante la primera fase de la gestación<sup>47,49</sup>, y tiene relación con la hiperfagia, ya que desaparece en condiciones de restricción alimenticia<sup>50-52</sup>. También es facilitado por un incremento en la lipogénesis y en la actividad lipoproteína lipasa de los tejidos extrahepáticos<sup>53,54</sup>. Esta tendencia al acúmulo de grasas en la madre cesa en la última fase de la gestación<sup>46,47,49</sup>. Ello se debe a que el metabolismo lipídico de la madre cambia a una situación catabólica, como lo muestra el incremento en la lipólisis del tejido adiposo<sup>55,56</sup> y a la disminución de la captación de triglicéridos circulantes en su tejido adiposo<sup>57</sup>. Este último aspecto es consecuencia de una reducción en la actividad lipoproteína lipasa en dicho tejido<sup>49,58-60</sup>. Estos cambios, junto a un incremento en la producción hepática de triglicéridos<sup>61-63</sup> y en la absorción intestinal de lípidos de la dieta<sup>64</sup>, hacen que aumenten de forma intensa los niveles de triglicéridos circulantes en la circulación materna<sup>49,53,58,65-71</sup>. En la Fig. 4, se resumen de forma esquemática estos cambios en el metabolismo lipídico que se presentan en la madre durante el último tercio de la gestación, los cuales dan lugar a un incremento en sus niveles plasmáticos de lipoproteínas ricas en triglicéridos, VLDL y

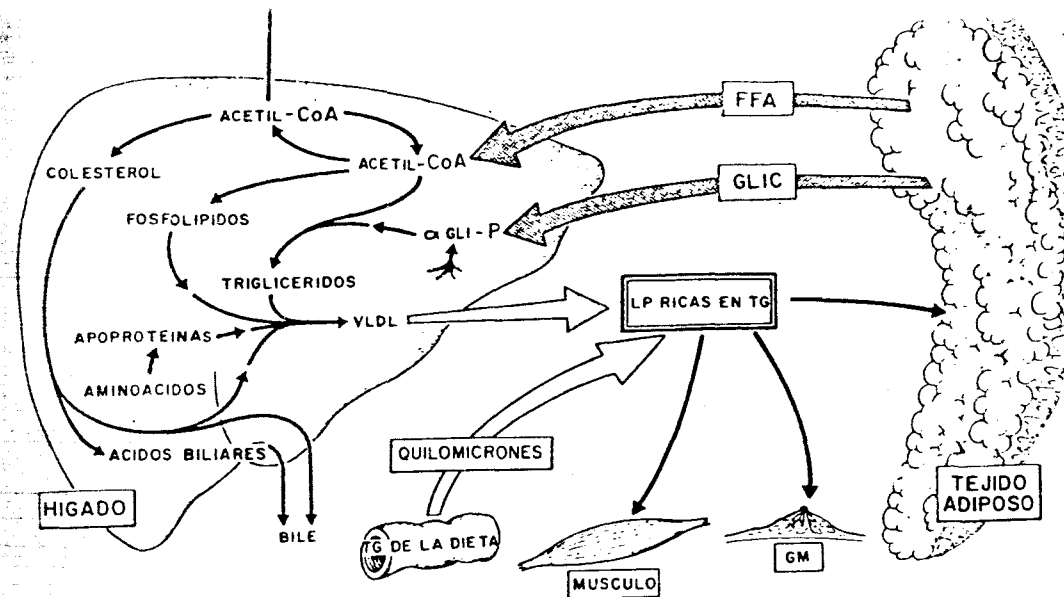


Figura 4.- Esquema de los cambios metabólicos que tienen lugar en la madre durante el último tercio de la gestación, como inductores de su hipertrigliceridemia.

quilomicrones, de origen hepático y derivados de los lípidos de la dieta, respectivamente.

El conjunto de cambios que tienen lugar en la funcionalidad del tejido adiposo, el hígado y la absorción intestinal son, por tanto, responsables de la hiperlipidemia que se desarrolla en la madre en esta etapa última de la gestación. De forma específica, se produce un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres, glicerol y triglicéridos, y particularmente de aquellos triglicéridos que son transportados en forma de VLDL<sup>49,71,72</sup>.

Nosotros hemos descrito recientemente que al final de la gestación en la rata, estas lipoproteínas plasmáticas se cargan de triglicéridos, y que, de hecho, la relación triglicéridos/colesterol en ellas aparece aumentada<sup>49</sup>, y su perfil de elución a través de una columna de heparina-sefariosa se presenta modificado con relación al observado en ratas controles, vírgenes<sup>57</sup>. También hemos observado recientemente que las VLDL de la rata preñada posee una composición de apoproteínas diferente a la de las controles<sup>72</sup>. Todos estos datos podrían indicar que, además de su incremento en plasma, las VLDL de la madre podrían tener una funcionalidad distinta a la que presentan en situación de no gestación. A pesar de ello, también hemos demostrado reciente-

mente que la efectividad catalítica de enzimas que actúan sobre estas lipoproteínas, tales como la lipoproteína lipasa o la lipasa hepática<sup>73</sup>, es igual sobre las VLDL procedentes de ratas preñadas que de controles<sup>72</sup>.

Así pues, en base a estas observaciones podemos concluir que la abundancia de partículas VLDL en la circulación materna en el último tercio de la gestación no es consecuencia de una alterada composición que pudiera modificar su comportamiento metabólico. Esta hiperlipidemia de la madre, es, sin embargo, consecuencia de los cambios en la producción y utilización de dichas lipoproteínas por los distintos tejidos maternos. A su vez, como comentaremos a continuación, ese incremento de lípidos circulantes constituye una reserva energética "flotante" para la madre, la cual juega un papel importante en sus adaptaciones metabólicas y las del feto.

### Consecuencias de la hiperlipidemia materna

Consideramos importante analizar el papel que esas adaptaciones en el metabolismo lipídico de la madre suponen tanto para el feto como para ella misma.

La mayor masa de grasas acumuladas y la aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo hacen que aumenten los niveles circulantes de glicerol en la madre<sup>74</sup>. Este metabolito es utili-



zado como sustrato preferente para gluconeogénesis<sup>75</sup>, por lo que contribuye de forma importante a la producción de glucosa necesaria tanto para los tejidos fetales como los de la propia madre.

El aumento de los niveles circulantes de triglicéridos facilita su utilización por las glándulas mamarias de la madre en preparación para la lactancia<sup>64</sup>. Este efecto es mediado por el incremento en la actividad lipoproteína lipasa que tiene lugar en este tejido a partir del último tercio de la gestación<sup>59,60</sup>. Sin embargo, no parece que ningún otro tejido de la madre se beneficie de forma directa de esa hiperlipidemia que se presenta al final de la gestación. Por el contrario, el feto sí podría beneficiarse de dicha hiperlipidemia materna, ya que su aparición coincide con la fase de máximo crecimiento fetal, cuando los requerimientos de sustratos, carburantes energéticos y compuestos esenciales se encuentran muy aumentados.

Los elevados lípidos circulantes pueden también constituir una importante reserva energética "flotante" para la madre y el feto, de fácil acceso en condiciones de ayuno. Ello puede justificar la exagerada cetogénesis que se presenta en la madre gestante en ayunas<sup>69,70,76,77</sup>. Los cuerpos cetónicos se sintetizan como productos de la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos libres que llegan al hígado derivados de la lipólisis, la cual está aumentada en el tejido adiposo de la madre<sup>55,56</sup> y en su propio hígado como resultado del incremento de actividad lipoproteína lipasa, recientemente descrita por nosotros<sup>49</sup>. El aumento en la llegada de cuerpos cetónicos a los tejidos maternos en ayunas y su utilización como sustratos alternativos permite ahorrar otros sustratos más limitados y esenciales como son los aminoácidos y la propia glucosa, para su transferencia al feto. El propio feto también recibe cuerpos cetónicos de la madre a través de la placenta y su utilización juega un papel importante en su economía metabólica en esas condiciones de privación alimenticia de la madre. En la Fig. 5 hemos esquematizado esta respuesta al ayuno en la gestación. En ella se pone de manifiesto la utilidad de las grasas acumuladas en el tejido adiposo de la madre como fuente de sustratos para la catogénesis y la gluconeogénesis. De esta manera llega a compensarse la deficiente disponibilidad de otros sustra-

tos determinados tejidos de la madre (por ejemplo, el tejido nervioso) de la glucosa, imprescindible para el desarrollo del primero, e incluso para la supervivencia de la segunda.

### Transferencia de productos lipídicos al feto

En la primera parte de este capítulo hemos analizado diversos aspectos del paso de nutrientes a través de la placenta. Sin embargo, con excepción del glicerol, hemos omitido intencionadamente el comentar el paso de compuestos derivados del metabolismo lipídico. Es obvio que la hiperlipidemia de la madre al final de la gestación, además de los aspectos metabólicos arriba reseñados, supone un incremento notable de la oferta de estos nutrientes hacia el feto. Por ello, cabe comentar brevemente algunos aspectos puntuales de la transferencia placentaria de estos productos. Nosotros hemos revisado recientemente este tema de forma exhaustiva<sup>78</sup>, por lo que aquí vamos únicamente a mencionar los aspectos más fundamentales.

Mientras que los triglicéridos no cruzan la placenta, los ácidos grasos libres sí lo hacen, aunque cuantitativamente de una manera inferior que la de otros metabolitos tales como glucosa y aminoácidos (Fig. 2). De cualquier forma, la transferencia placentaria de ácidos grasos es funcionalmente importante, ya que estos compuestos son esenciales para el crecimiento fetal y para sus lípidos circulantes y el acúmulo de sus reservas grasas. El feto, a su vez, también se beneficia de los dos otros productos del metabolismo lipídico de la madre, el glicerol y los cuerpos cetónicos.

Ya hemos comentado antes que la transferencia placentaria de glicerol es cuantitativamente pequeña, pero este metabolito puede ser utilizado por el hígado fetal para la esterificación de los ácidos grasos y, por ello, contribuye de forma activa a la síntesis de triglicéridos en el feto. Sin embargo, el feto se aprovecha de la hiperglicolemia materna de una forma secundaria, ya que como hemos comentado arriba, el glicerol es un sustrato preferente para la gluconeogénesis materna. El metabolismo oxidativo fetal se encuentra sostenido principalmente por la glucosa materna que atraviesa la placenta; por ello, la utilización del glicerol (producto de la lipólisis del tejido adiposo de la madre) para la síntesis de glucosa supone una vía cuantitativamente

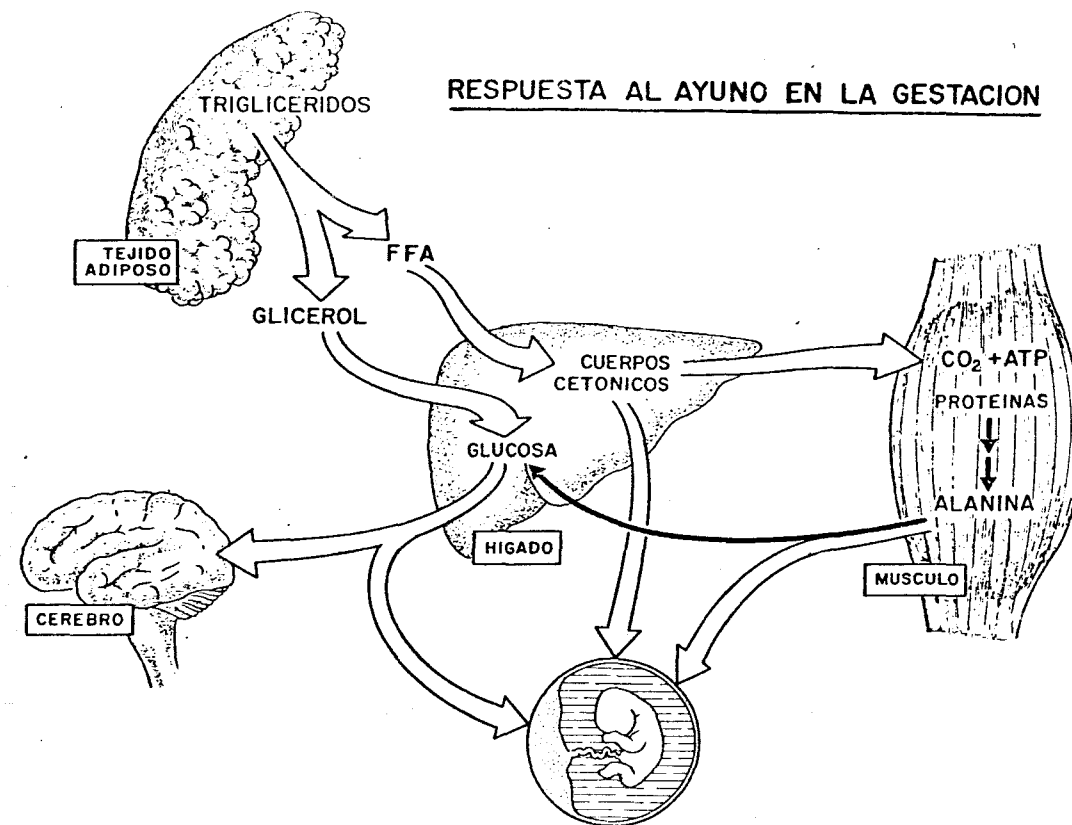


Figura 5.- Adaptaciones metabólicas en la última fase de la gestación: respuesta al ayuno.

importante para el aporte de este carburante energético al feto.

Los cuerpos cetónicos de la madre cruzan fácilmente la placenta y son utilizados con eficiencia por el feto, tanto como sustratos oxidativos como lipogénicos. Esa transferencia placentaria de cuerpos cetónicos es dependiente de gradiente de concentración, por lo que este proceso tiene relevancia únicamente cuando la madre desarrolla hiperketonemia.

### CONSIDERACIONES FINALES

Hemos analizado en este capítulo dos aspectos que nos parecen esenciales para entender la nutrición fetal durante la gestación. Por un lado, hemos analizado los factores que modulan la transferencia de nutrientes hacia el feto, considerando de forma particular el caso de la glucosa, aminoácidos y glicerol. Esa continua extracción de metabolitos de la madre obliga a ésta a adaptar su metabolismo para garantizar tanto la disponibilidad de sustratos para el feto como su

propia supervivencia. Esto lo hace modificando de forma particular su metabolismo lipídico, lo que se pone de manifiesto tanto por el acúmulo de grasas como por la hiperlipidemia que desarrolla. Esto es vital para la madre y para su descendencia. Así, hemos visto como, además de facilitar el aporte de sustancias esenciales para el feto, la aumentada disposición de lipoproteínas ricas en triglicéridos, permite la preparación de la madre para la lactancia, aportando los sustratos necesarios para la formación de leche. También, el aumento de los niveles de triglicéridos circulantes constituye una reserva lipídica de fácil y rápida utilización en condiciones como el ayuno, en que disminuyen las disponibilidades de otros sustratos. Esta hiperlipidemia es, sin embargo, el resultado de numerosas y dinámicas adaptaciones metabólicas, las cuales deben estar perfectamente controladas. Una desviación de estos procesos puede conllevar un cambio en el perfil lipoproteico de la madre, e incluso causar una alteración patológica permanente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- YOUNG M. Placental factors and fetal nutrition. *Am J Clin Nutr.* 1981, 34: 738-743.
- 2.- LASUNCION MA, LORENZO J, PALACIN M, HERRERA E. Maternal factors modulating nutrient transfers to fetus. *Biol Neonate.* 1987, 51: 86-93.
- 3.- SIMMONS MA, JONES MD Jr, BATTAGLIA F, MESCHIA G. Insulin effect on fetal glucose utilization. *Pediatr Res.* 1978, 12: 90-92.
- 4.- PHILIPPS AF, DUBIN JW, RAYE JR. Effect of endogenous insulin release on fetal alanine concentration and uptake. *Am J Obstet Gynecol.* 1981, 139: 22-26.
- 5.- JAMES E, MESCHIA G, BATTAGLIA FC. A-V differences of free fatty acids and glycerol in the ovine circulation. *Proc Soc Exp Biol.* 1971, 138: 823-826.
- 6.- PALACIN M, LASUNCION MA, HERRERA E. Transporte de metabolitos a través de la placenta. *Rev Esp Pediatr.* 1984, 3: 163-198.
- 7.- FRENKEL N. Of pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980, 29: 1023-1035.
- 8.- STEMBERA FK, HODR J. The relationship between the blood levels of glucose, lactic acid and piruvic acid in the mother and in both umbilical vessels of the healthy fetus. *Biol Neonate.* 1966, 10: 227-238.
- 9.- JAMES EJ, RAYE JR, GRESHAM EL, MAKOWSKI EL, MESCHIA G, BATTAGLIA FC. Fetal oxygen consumption, carbon dioxide production, and glucose uptake in a chronic preparation. *Pediatrics.* 1972, 50: 361-371.
- 10.- HERRERA E, PALACIN M, MARTIN A, LASUNCION MA. Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity. *Diabetes.* 1985, 34 (suppl. 2): 42-46.
- 11.- PALACIN M, LASUNCION MA, MARTIN A, HERRERA E. Decreased uterine blood flow in the diabetic pregnant rat does not modify the augmented glucose transfer to the fetus. *Biol Neonate.* 1985, 48: 197-203.
- 12.- GIRARD J, FERRE P, GILBERT, KERVRAN A, ASSANR, MARLISS E. Fetal metabolic response to maternal fasting in the rat. *Am J Physiol.* 1977, 232: E456-E463.
- 13.- GOODNER CJ, CONWAY MJ, WERRBACH JH. Relation between plasma glucose levels of mother and fetus during maternal hyperglycemia, hipoglycemia and fasting in the rat. *Pediatr Res.* 1969, 3: 121-127.
- 14.- BOYD RD, MORRIS FH Jr, MESCHIA G, MAKOWSKI EL, BATTAGLIA FC. Growth of glucose and oxygen uptakes by fetuses of fed and starved ewes. *Am J Physiol.* 1973, 225: 897-902.
- 15.- TSOULOS NG, COLWIL JR, BATTAGLIA FC, MAKOWSKI EL, MESCHIA G. Comparison of glucose, fructose, and O<sub>2</sub> uptakes by fetuses of fed and starved ewes. *Am J Physiol.* 1971, 221: 234-237.
- 16.- LASUNCION MA, TESTAR X, PALACIN M, CHIERI R, HERRERA E. Method for the study of metabolic transfer from rat mother to fetus. *Biol Neonate.* 1983, 44: 85-92.
- 17.- ANAND RS, GANGULI S, SPERLING MA. Effect of insulin in fetal and maternal blood on placental transfer in maternal and fetal sheep. *Am J Physiol.* 1980, 238: E524-E532.
- 18.- TESTAR X, LASUNCION MA, CHIERI R, HERRERA E. Effects of exogenous insulin on placental transfer of maternal glucose to the rat fetus. *Diabetologia.* 1985, 28: 743-748.
- 19.- PALACIN M, LASUNCION MA, HERRERA E. Lactate production and absence of gluconeogenesis from placental transferred substrates in fetuses from fed and 48 h starved rats. *Pediatr Res.* 1987, 22: 6-10.
- 20.- BATTAGLIA FC, MESCHIA G. Principal substrates of fetal metabolism. *Physiol Rev.* 1978, 58: 499-527.
- 21.- PALACIN M, LASUNCION MA, MARTIN DEL RIO R, HERRERA E. Placental formation of lactate from transferred L-alanine and its impairment by aminooxy-acetate in the late pregnant rat. *Biochim Biophys Acta.* 1985, 841: 90-96.
- 22.- ZORZANO A, LASUNCION MA, HERRERA E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism.* 1985, 35: 297-303.
- 23.- PALACIN M. Transferencia placentaria y utilizacion de metabolitos en la rata. Efecto del ayuno. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares, 1983.
- 24.- MORRIS FH, ROSENFELD CR, CRANDELL SS, ADCOCK III EW. Effects of fasting on uterine blood flow and substrate uptake in sheep. *J Nutr.* 1980, 110: 2433-2443.
- 25.- PALACIN M, LASUNCION MA, HERRERA E. Placental permeability in fed and starved rats. *Biochem Soc Trans.* 1985, 13: 198-199.
- 26.- KNOPP RH, HERRERA E, FREINKEL N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest.* 1970, 49: 1438-1446.
- 27.- MORRIS FH. Placental factors conditioning fetal nutrition and growth. *Am J Clin Nutr.* 1891, 34: 760-768.
- 28.- NAFTOLIN F (editor). Abnormal fetal growth: biological bases and consequences. Dahlem Konferenzen, Life Sciences Research Report. 1978, 10, Berlin.
- 29.- MCFADYEN IR. Maternal blood flow to the uterus. En: *Placental Transfer* (G. Chamberlain and A. Wilkinson, Eds). Pitman Medical Publ Co Kent. 1979, 31-44.
- 30.- ROSSO P. Changes in the transfer of nutrients across the placenta during normal gestation in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1975, 122: 761-766.
- 31.- PEETERS LLH, SPARKS JW, GRUTTERS G, GIRARD J, BATTAGLIA FC. Uteroplacental blood flow during pregnancy in chronically catheterized guinea pigs. *Pediatr Res.* 1982, 16: 716-720.
- 32.- SAINTONGE J, ROSSO P. Placental blood flow and transfer of nutrient analogs in large, average, and small guinea pig littermates. *Pediatr Res.* 1981, 15: 152-156.
- 33.- MESCHIA G. Substrate availability and fetal growth. En: *Abnormal fetal growth: Biological bases and consequences* (F. Naftolin, Ed). Dahlem Conference. 1978, 221-228, Berlin.
- 34.- NITZAN M, SCHULM AN JD. Placental transfer of analogs of glucose and amino acids in experimental intrauterine growth retardation. *Pediatr Res.* 1979, 13: 100-105.
- 35.- ROSSO P. Maternal-fetal exchange during protein malnutrition in the rat. Placental transfer of alpha-amino isobutyric acid. *J Nutr.* 1977, 107: 2002-2005.
- 36.- ROSSO P, KAVA R. Effects of food restriction on cardiac output and blood flow to the uterus and placenta in the pregnant rat. *J Nutr.* 1980, 110: 2350-2354.
- 37.- HERRERA E, MARTIN A, PALACIN M, LASUNCION MA. Placental modification of transferred maternal substrates in normal and diabetic rats. En: *Diabetes*, 1985 (M. Serrano-Rios and PJ Lefévre, Eds) Elsevier Science Publishers. 1986, 570-574.
- 38.- COPELAND AD Jr, PORTERFIELD SP. Effects of streptozotocin-induced diabetes in pregnant rats on placental transport and tissue uptake of a-amino-isobutyric acid. *Horm Metabol Res.* 1987, 19: 57-61.
- 39.- ERIKSSON UJ, JANSSON L. Diabetes in Pregnancy: Decreased placental blood flow and disturbed fetal development in the rat. *Pediatr Res.* 1984, 18: 735-738.
- 40.- LIN GWJ. Effect of ethanol feeding during pregnancy on placental transfer of alpha-aminoisobutyric acid in the rat. *Life Sci.* 1981, 28: 595-601.
- 41.- JONES PJH, LEICHTER J, LEE M. Placental blood flow in rats fed alcohol before and during gestation. *Life Sci.* 1981, 29: 1153-1159.
- 42.- JOYCE J, YOUNG M. A comparison of the effect of a reduction in maternal blood flow on the placental transfer of glucose and amino nitrogen from mother to foetus. *J Physiol.* 1974, 239: 5-8.
- 43.- COLWILL JR, DAVIS JR, MESCHIA G, MAKOWSKI EL, BECK P, BATTAGLIA FC. Insulin-induced hypoglycemia in the ovine fetus in utero. *Endocrinology.* 1970, 87: 710-715.
- 44.- PHILIPPS AF, DUBIN JW, RAYE JR. Fetal metabolic response to endogenous insulin release. *Am J Obstet Gynecol.* 1981, 139: 441-445.
- 45.- RABAIN F, PICOM L. Effect of insulin on the materno-fetal transfer of glucose in the rat. *Horm Metab Res.* 1974, 6: 376-380.
- 46.- HYTTEN FE, LEITCH I. the physiology of human pregnancy. (2nd ed) Blackwell Scientific, Oxford, 1971.
- 47.- BEATON GH, BEARE J, TYV MH, MCHEWRY EW. Protein metabolism in the pregnant rat. *J Nutr.* 1954, 54: 291-313.
- 48.- LOPEZ-LUNA P, MUÑOZ T, HERRERA E. Body fat in pregnant rats at mid and late gestation. *Life Sci.* 1986, 39: 1389-1393.
- 49.- HERRERA E, LASUNCION MA, GOMEZ-CORONADO D, ARANDA A, LOPEZ-LUNA P, MAIER I. Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988, 156: 1575-1583.
- 50.- LEDERMAN SA, ROSSO P. Effects of food restriction on maternal weight and body composition in pregnant and non-pregnant rats. *Growth* 1980, 44: 77-88.
- 51.- MOORE BJ, BRASSEL JA. One cycle of reproduction consisting of pregnancy, lactation, and recovery: effects on carcass composition in ad libitum-fed and food-restricted rats. *J Nutr.* 1984, 114: 1548-1559.
- 52.- FAIN JM, SCOW RO. Fatty acid synthesis in vivo in maternal and fetal tissues in the rat. *Am J Physiol.* 1966, 210: 19-25.
- 53.- KNOOP RH, BOROUSH MA, O'SULLIVAN JB. Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat. *Metabolism* 1975, 24: 481-493.
- 54.- KINNUNEN PK, UNNERUS H-A, RANTA T, EHNHOLM C, NIKKILA EA, SEPPALA M. Activities of post-heparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase during pregnancy and lactation. *Eur J Clin Invest.* 1980, 10: 469-474.
- 55.- KNOPP RH, HERRERA E, FREINKEL N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J Clin Invest.* 1970, 49: 1438-1446.
- 56.- CHAVES JM, HERRERA E. In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1978, 85: 1299-1306.
- 57.- HERRERA E, GOMEZ-CORONADO D, LASUNCION MA. Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987, 51: 70-77.
- 58.- OTWAY S, ROBINSON DS. Significance of changes in tissue clearing-factor lipase activity in relation to the lipemia of pregnancy. *Biochem J.* 1968, 106: 677-682.
- 59.- HAMOSH M, CLARY TR, CHERVICK SS, SCOW PO. Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and mammary tissue and plasma triglyceride in pregnant and lactating rats. *Biochim. Biophys Acta* 1970, 210: 473-482.
- 60.- RAMIREZI, LLOBERA M, HERRERA E. Circulating triacylglycerols, lipoproteins and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism.* 1983, 32: 333-341.
- 61.- HUNPHREY JL, CHILDS MT, MONTES A, KNOPP RH. Lipid metabolism in pregnancy. VII. Kinetics of chylomicron triglyceride removal in the fed pregnant rat. *Am J Physiol.* 1980, 239: E81-E87.
- 62.- KALKHOFF RK, BHATIA SK, MATUTE ML. Influence of pregnancy and sex steroids on hepatic triglyceride biosynthesis. *Diabetes* 1972, 21: suppl 1, 365-369.
- 63.- WASFI I, WEINSTEIN I, HEIMBERG M. Hepatic metabolism of (1-14C) oleate in pregnancy. *Biochim. Biophys Acta* 1980, 619: 471-481.
- 64.- ARGILES J, HERRERA E. Appearance of circulating and tissular 14C-lipids after oral 14C-tripalmitate in the late pregnant rat. *Metabolism.* 1989, 38: 104-108.
- 65.- STEMBERG L, DAGENAIS-PERUSSE P, DREYFUSS M. Serum proteins in parturient mother and

newborn: an electrophoretic study. *Can Med Ass J.* 1956, 74: 49-61.

66.- KNOPP RH, MONTES A, WARTH MR. Carbohydrate and lipid metabolism in normal pregnancy. Food and nutrition board: Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. (National Academy of Sciences, Washington 1978), 35-38.

67.- RUSS M, EDER HA, BARR DP. Protein-lipid relationships in human plasma. III. In pregnancy and the newborn. *J Clin Invest.* 1954, 33: 1662-1669.

68.- KONTTINEN AT, PYORALA T, CARPEN E. Serum lipid pattern in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaec Br Commonw* 1964, 71: 453-458.

69.- SCOW RO, CHERNICK SS, BRINLEY MS. Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *Am J Physiol.* 1964, 206: 796-804.

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

71.- ARGILES J, HERRERA E. Lipids and lipoproteins in maternal and fetus plasma in the rat. *Biol Neonate.* 1981, 39: 37-44.

72.- HERRERA E, LASUNCION MA, GOMEZ-CORONADO D, MARTIN A, BONET B. Lipid metabolic interactions in the mother during pregnancy and their fetal reper-

cussions. En "Endocrine and Biochemical Development of the Fetus and Neonate", JM Cuezva, AM Pascual-Leone and MS Patel, eds Plenum Press New York. 1990, 213-230.

73.- HERRERA E, LASUNCION MA, GOMEZ-CORONADO D, OROZCO E. Papel de la lipoproteina lipasa en el metabolismo de las lipoproteinas, con especial referencia a las VLDL. *Drugs of Today.* 1988, 24 (Spl. 1): 65-72.

74.- BONET B, HERRERA E. Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat. *Endocrinology.* 1988, 122: 450-455.

75.- CHAVES JM, HERRERA E. In vivo glycerol metabolism in the pregnant rat. *Biol Neonate.* 1980, 37: 172-179.

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

77.- SCOW RO, CHERNICK SS, SMITH BB. Ketosis in the rat fetus. *Proc Soc Exptl Biol Med.* 1958, 98: 833-835.

78.- GIRARD J, FERRE P, GILBERT M, KERVRAN A, ASSAN R, MARLISS E. Fetal metabolic response to maternal fasting in the rat. *Am J Physiol.* 1977, 232: E456-E463.

79.- HERRERA E, LASUNCION MA, ASUNCION M. Placental transport of free fatty acids, glycerol and ketone bodies. En "Neonatal and Fetal Medicine: Physiology and Pathophysiology, R Polin & W. Fox, eds, WB Saunders Co, Philadelphia, en prensa.