

INTERACCIONES METABOLICAS EN EL EMBARAZO  
E. Herrera

Durante el embarazo, el feto está continuamente extrayendo sustratos y carburantes metabólicos de la madre, lo que obliga a ésta a adaptar su metabolismo para garantizar el ininterrumpido desarrollo fetal en situaciones en que la ingesta se encuentra disminuida. De hecho, se ha demostrado que incluso en épocas de restricción alimenticia, como ocurre en periodos de guerra y en zonas de bajo nivel socio-económico, donde existe una evidente malnutrición, los recién nacidos presentan pesos corporales próximos a la normalidad (1). Por otro lado, en el embarazo, la madre se encuentra en un estado de prediabetes metabólica y, de hecho, es bien conocido el que con frecuencia aparece la diabetes manifiesta en madres que estaban predispuestas a esta enfermedad. Dado el interés particular del metabolismo durante el embarazo y, en general, en cuanto supone un modelo fisiológico para determinar los mecanismos de regulación metabólica, durante los últimos trece años hemos dedicado nuestros esfuerzos al estudio de distintos aspectos del metabolismo intermediario en ratas preñadas, durante la última fase del periodo gestacional, comparándolas con controles vírgenes, de igual edad y sexo.

Vamos a intentar resumir aquí, de una forma coherente aunque no cronológica, nuestros principales hallazgos sobre el tema. Para hacer mas comprensible la presentación, trataremos en primer lugar de la madre, revisando los aspectos de los metabolismos hidrocarbonado, amino-proteico y lipídico, para pasar a considerar algunos aspectos endocrinos y, finalmente, la repercusión metabólica en el feto.

## Metabolismo hidrocarbonado

Los niveles de glucosa en s ngre est n disminuidos en la rata preñada (2,3), pero la franca hipoglucemia se presenta en la madre en ayunas, posiblemente como resultado de la continua succión de glucosa por el feto, ya que atraviesa facilmente la placenta y aquel la utiliza como sustrato metabólico y carburante energético de preferencia (4). A pesar de esta situación, la madre es capaz de mantener unos niveles normales de glucógeno hepático, especialmente cuando alimentada "ad libitum" (2). Ello ha de ser consecuencia de una activa gluconeogénesis. Con el proposito de determinar si esta interpretación era correcta, estudiamos la síntesis de glucosa "in vivo" en la madre, a partir de piruvato-3-C<sup>14</sup>, observando (2) que cuando los animales estaban alimentados, la velocidad de síntesis de glucosa-C<sup>14</sup> era igual en las ratas preñadas que en sus controles. Sin embargo, tras el ayuno la activación de la gluconeogénesis era muy superior en las ratas preñadas.

Ante la posibilidad de que algún otro sustrato podía estar siendo preferentemente utilizado por la madre alimentada para sintetizar glucosa, recientemente hemos determinado la actividad de gluconeogénesis a partir de glicerol-U-C<sup>14</sup>, observando (5) que la formación de glucosa-C<sup>14</sup> y de glucógeno-C<sup>14</sup> en la madre sí estaban aumentadas a partir de este sustrato. También era más rápida la desaparición de la sangre de la glucosa radioactiva recién sintetizada en la madre, apareciendo paulativamente en sus fetos.

La activa gluconeogénesis a partir del glicerol en la rata preñada alimentada puede estar jugando un papel importante en el mantenimiento de su glucemia. Dicho metabolito es un producto de la lipolisis del tejido adiposo y, como veremos más adelante,

Esta vía metabólica se encuentra activa en el embarazo, produciendo unos niveles de glicerol en el plasma materno elevados. De esta forma, la madre utiliza preferentemente el exceso de glicerol circulante derivado de la lipólisis como un sustrato alternativo para mantener una activa gluconeogénesis y así preservar su propia reserva de glucógeno hepático a pesar de la succión de glucosa por parte del feto.

### Metabolismo amino-proteico.

Los aminoácidos cruzan también con facilidad la placenta (6), y son utilizados preferentemente por el feto para sintetizar sus propias proteínas. Los aminoácidos son también sustratos gluconeogénicos para la madre, por lo que no sorprende el que el metabolismo amino-proteico se encuentre afectado durante el embarazo.

Prácticamente la concentración de todos los aminoácidos plasmáticos aparece disminuida en las ratas preñadas con relación a la de sus controles (7,8). Esta disminución afecta tanto a los aminoácidos gluconeogénicos como los esenciales, aromáticos, sulfurados, ramificados y básicos, lo que hace pensar que el fenómeno es consecuencia de una succión global de los mismos por parte del feto más que de una utilización preferente de algunos de ellos por parte de la madre.

En ayunas la situación se hace más dramática, ya que la madre ha de recurrir a movilizar sus propias estructuras proteicas para no interrumpir el continuo flujo de aminoácidos al feto. Esto se pone de manifiesto cuando se determina la excreción urinaria de compuestos nitrogenados en la madre en ayunas, la cual aparece aumentada (2). El efecto corresponde a un incremento en la eliminación de urea, producto del metabolismo

de los aminoácidos en el hígado y, con mayor intensidad, de amoníaco, producto del metabolismo de aquellos en el riñón.

La mayor producción de amoníaco en la madre en ayunas, independientemente de su posible utilización por el feto, parece ser un efecto compensatorio de la bajada del pH de la sangre como consecuencia de la intensa cetosis de aquella (2). De hecho, ha sido posible establecer una correlación lineal entre los niveles de amoníaco y cuerpos cetónicos totales en la orina (2).

### Metabolismo lipídico

Aparentemente los ácidos grasos y los triglicéricos cruzan mal la placenta (1,9), aunque esto ha sido recientemente cuestionado (10). De todas formas, la dificultad de los lípidos para atravesar la placenta podría ser una de las causas de que a diferencia de los aminoácidos y la glucosa, los niveles plasmáticos de dichos compuestos estén elevados en la madre, y más aún tras el ayuno (2). Productos del metabolismo lipídico como son los cuerpos cetónicos, sí que cruzan la placenta (11), por lo que los niveles plasmáticos de los primeros están disminuidos en la madre alimentada (2). El ayuno produce un enorme aumento de los niveles de cuerpos cetónicos en la madre (2) posiblemente como consecuencia de un intenso incremento en el catabolismo lipídico de la madre.

Con el propósito de determinar directamente los factores que están influyendo en la elevada lipemia materna, estudiamos distintos aspectos del metabolismo del tejido adiposo en la madre. En primer lugar, la actividad lipolítica del tejido adiposo de ratas preñadas, incubado "in vitro", aparecía aumentada en todas las situaciones estudiadas: alimentadas, en ayunas, en presencia de agentes antilipolíticos (insulina) y en presencia de factores lipolíticos (glucosa y adrenalina) (12).

La activa lipólisis en la madre no impide el que, cuando alimentada, la masa de su tejido adiposo se encuentre aumentada, por lo que cabía esperar un aumento paralelo de lipogénesis. De hecho, encontramos una mayor actividad de enzimas lipogénicas en el tejido adiposo de la rata preñada (13). En 1970, nosotros demostramos la capacidad del tejido adiposo para metabolizar directamente el glicerol (14), la cual varía según las condiciones experimentales (15-20), con un aumento proporcional a la concentración del glicerol en el medio de incubación (21). Estas consideraciones y la presencia de altos niveles de glicerol en la sangre materna (22), nos llevaron a estudiar recientemente la capacidad del tejido adiposo materno para utilizar glicerol como sustrato lipogénico (22), habiendo encontrado que tanto la formación de ácidos grasos como la de glicerol de gliceridos están significativamente aumentadas en el tejido adiposo de las ratas preñadas, cuando alimentadas. Sin embargo, cuando el tejido procedía de ratas en ayunas de 48 horas, la utilización del glicerol disminuía mucho más en las ratas preñadas que en sus controles respectivos, lo que justifica la enorme movilización de las reservas grasas de la madre en ayunas.

Los anteriores resultados permiten explicar la situación anabólica de la madre alimentada, en la que se llegan a acumular una considerable proporción de grasas, a pesar de su activa lipólisis. Sin embargo, no permiten aún explicar la manifiesta hiperlipemia materna, ya que el activo intercambio de ácidos grasos intracelulares (aumentadas lipólisis, lipogénesis y reesterificación) no justifica los elevados niveles de ácidos grasos libres, y menos de triglicéridos, en la sangre materna. Pensamos que una posible explicación sería una disminución de la metabolización de las lipoproteínas circulantes en la madre, las cuales constituyen la forma de transporte de los lípidos en sangre. Este fenómeno podría estar producido por una disminución de la actividad de lipoprotein lipasa en los tejidos periféricos,

lo cual había sido ya apuntado de forma indirecta por otros autores (23,24). Sin embargo, dadas las dificultades que entraña la determinación de la actividad de este enzima, no existían datos en la bibliografía que permitieran determinar definitivamente este aspecto. Con el fin de llegar a esclarecer esta posibilidad, logramos un sistema de premarcar "in vivo" lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en la rata, de forma que sus ácidos grasos esterificados de triglicéridos se encontraban marcados con  $C^{14}$  y la fracción del glicerol de los glicéridos con  $H^3$  (25). Conviene hacer notar que estas VLDL son las principales lipoproteínas transportadoras de los triglicéridos endógenos. Tras la administración intravenosa de estas VLDL- $C^{14}$ - $H^3$  a ratas preñadas y a sus controles vírgenes, la velocidad de desaparición de la sangre tanto de lípidos- $C^{14}$  como de  $H^3$  en las primeras se encuentra considerablemente retrasada con relación a las segundas. También aparece en las ratas preñadas una menor incorporación de radioactividad a los lípidos tisulares, en especial el hígado. Estos resultados demuestran, en un sistema totalmente fisiológico, que de acuerdo con el planteamiento experimental, la metabolización de las lipoproteínas circulantes por los tejidos maternos está disminuida, lo que permite explicar la mantenida hiperlipemia en presencia de un acúmulo neto de depósitos grasos en el tejido adiposo de la madre.

Para determinar directamente si la disminuida desaparición de las VLDL- $C^{14}$ - $H^3$  de la sangre materna correspondía también a una menor capacidad del tejido adiposo para hidrolizar sus triglicéridos y captar los productos de dicha hidrólisis (ácidos grasos y glicerol), recientemente hemos realizado experimentos "in vitro", incubando trozos y células aisladas de dicho tejido procedente de ratas preñadas y sus controles vírgenes, en presencia de VLDL- $C^{14}$ - $H^3$  (26). Se observó que, efectivamente, la hidrólisis de las VLDL y la captación de sus productos aparecía disminuida en las preparaciones de tejidos procedentes

de las ratas preñadas. Estos resultados vienen a confirmarnos que en la última fase del embarazo hay una disminución de la actividad de lipoproteín lipasa extrahepática que es responsable, al menos parcialmente, de la hiperlipemia materna.

### Cambios endocrinos durante el embarazo

Es lógico pensar que, independientemente de la succión de metabolitos producida por el feto a la madre, existen otros factores que rigen los cambios metabólicos que se presentan durante la gestación. Estos factores son preferentemente de naturaleza endocrina. De hecho, en el embarazo aparece una nueva glándula, la placenta, que sintetiza y libera a la sangre materna varias hormonas que, como el lactógeno placentario, pueden ejercer funciones reguladoras en el metabolismo materno.

Independientemente de la actividad endocrina de la placenta, hay glándulas que alteran su actividad durante el embarazo. Nosotros hemos dedicado especial atención al páncreas, demostrando que, de acuerdo con lo descrito por otros autores en humanos (27,28), los niveles de insulina plasmática se encuentran elevados en la rata preñada (29). Por consiguiente, la hipoglucemia materna podría estar influenciada no solo por la succión de glucosa por el feto, sino también por la propia hiperinsulinemia de la madre. Esto supondría un grave perjuicio para el feto, ya que, por un lado, canalizaría la glucosa de la madre hacia los propios tejidos de la madre y, por otro lado, impediría la activación de la gluconeogénesis en el hígado de la madre, dado que la insulina es una de las hormonas más eficaces en inhibir la síntesis hepática de glucosa (30,31), aunque su mecanismo de acción no esté aún bien establecido (32).

Una posible explicación de la persistente hiperinsulinemia materna sin daño para el feto se encontraría en una disminuida

sensibilidad de esta hormona en la madre. Esta posibilidad no es de extrañar dado que aparece en situaciones en que hay hiperlipemia, como ocurre en la obesidad. Nosotros hemos estudiado este aspecto en el embarazo (29), demostrando que el efecto hipoglucemiante de la insulina administrada por vía intravenosa era menor en la rata preñada que en sus controles respectivos. Esta aumentada resistencia a la insulina era aún mas intensa en ratas preñadas en ayunas que cuando alimentadas.

Con el propósito de determinar si la resistencia insulínica en el embarazo era común para todos los parámetros sensibles a esta hormona o se limitaba a su efecto hipoglucemiante, estudiamos la sensibilidad a la insulina en el tejido adiposo de ratas preñadas y sus controles respectivos. Observamos que, en contra de lo que ocurría con el feto hipoglucemiante, el efecto antilipolítico y lipogenético de la insulina era aún mas patente en el tejido adiposo de las ratas preñadas que de sus controles (33).

La distinta sensibilidad de la insulina en el embarazo, en función del lado metabólico en que actúa la hormona, tiene una especial importancia reguladora. Por un lado, permite a la madre mantener una activa gluconeogénesis, garantizando así el ininterrumpido aporte de glucosa al feto; por otro lado, facilita el que la madre mantenga una activa lipólisis para satisfacer sus propias necesidades, y en situaciones de ayuno incluso contribuir a las del feto y, finalmente, permite a la madre el preservar sus propias reservas energéticas (glucógeno hepático y reservas grasas) para garantizar los sustratos energéticos en situaciones de restricción alimenticia. Todo ello contribuye activamente a mantener el desarrollo fetal e incluso la propia supervivencia materna.

Para poder recurrir a una rápida movilización de las reservas acumuladas durante los periodos de alimentación, es lo-



gico pensar que la madre ha de disponer de sistemas endocrinos que regulen su activación catabólica en situaciones de ayuno. Nosotros hemos encontrado que durante el ayuno, las ratas preñadas eliminan por orina una mayor cantidad de adrenalina y noradrenalina que sus controles (34). Esto permite sugerir una activación del sistema nervioso autónomo en la madre en ayunas, como mecanismo de estimulación de su catabolismo, ya que es bien conocido que las catecolaminas estimulan no solo la gluconeogénesis, sino también la proteólisis y la lipólisis, facilitando así una máxima degradación de las reservas maternas.

### Metabolismo fetal

El continuo anabolismo fetal se manifiesta con la activa síntesis de macromoléculas, tales como glucógeno, glicéricos y proteínas, a partir de sus componentes elementales: glucosa, glicerol y ácidos grasos y aminoácidos, respectivamente. Por falta de la dotación enzimática adecuada, el feto no puede sintetizar estos componentes elementales, los cuales han de provenir de la madre, y ya hemos visto de qué forma ésta adapta su metabolismo para el aporte ininterrumpido de los mismos al feto.

Como índices del metabolismo fetal, nosotros hemos determinado los niveles plasmáticos de glucosa, glicerol, ácidos grasos libres y aminoácidos individuales en fetos de ratas al día 21 de gestación, relacionándolos con los de sus madres respectivas (35). Los datos encontrados demuestran una menor concentración de glucosa, glicerol y ácidos grasos libres en la sangre de los fetos que en la de sus madres, mientras que los aminoácidos se encuentran significativamente aumentados en los primeros.

A excepción de los ácidos grasos libres, es bien conocido que los demás compuestos elementales citados cruzan fácilmente la placenta. Sin embargo, el hecho de que únicamente los

aminoácidos aparecen aumentados en la sangre fetal en relación con la de la madre solamente puede explicarse por una de las dos siguientes posibilidades: a) la utilización de glucosa y glicerol es mucho más rápida e intensa que la de los aminoácidos, en el feto, o b), los aminoácidos son los únicos que atraviesan la placenta por transporte activo, en contra de un gradiente de concentración, mientras que el paso de glucosa y glicerol sería siempre un proceso de permeabilidad pasiva, dependiente solo de un gradiente de concentración en la dirección madre-feto. Aunque aún no podemos concluir cual de estas dos posibilidades es la correcta, es evidente que el feto está continuamente extrayendo estos compuestos de la madre para satisfacer sus necesidades energéticas y para ir sintetizando sus propias estructuras.

En situación de ayuno materno el feto sigue creciendo. Nosotros hemos comprobado que el hígado del feto es prácticamente inactivo en cuanto a su respuesta al ayuno (36). Así, por ejemplo, parámetros que varían muy sensiblemente en el hígado en ayunas, como los niveles de acetyl-CoA y de citrato, no se alteran en el hígado del feto con 48 h de ayuno en la madre. Sin embargo, los tejidos extrahepáticos del feto sí detectan esta situación, estando capacitados para utilizar directamente los metabolitos que le llegan a la madre. Esto ocurre incluso para determinados compuestos que no pueden ser utilizados por algunas estructuras en el adulto, como en el caso de los cuerpos cetónicos en el cerebro. En el periodo perinatal, el cerebro del feto posee los enzimas necesarios para la metabolización de estos compuestos (37,38), y nosotros hemos observado que con el ayuno materno, los niveles de citrato en el cerebro fetal aumentan (36), posiblemente como resultado del intenso consumo de los cuerpos cetónicos que le llegan a la madre en elevada proporción, debido a su intensa cetosis (2).

## Resumen y consideraciones finales.

El desarrollo y crecimiento fetal se realiza a expensas de la extracción de sustratos metabólicos de la madre, lo que produce en ésta una disminución de aquellos en su circulación. Esta situación obliga a la madre a cambiar a grasas, que cruzan mal la placenta. En consecuencia, aparece un activo metabolismo en el tejido adiposo materno, en el que junto a una aumentada lipólisis se observa una activa lipogénesis. El balance neto de este intercambio de las reservas grasas permite un aumento de los niveles de glicerol en la madre, que ésta utiliza preferentemente como sustrato gluconeogénico. Los elevados niveles de insulina en la madre y la resistencia a la hipoglucemia de dicha hormona hacen posible esta situación metabólica, en la que la madre llega a acumular reservas energéticas. Los problemas surgen, sin embargo, cuando el páncreas materno no está capacitado para mantener esta hiperactividad, en cuyo caso llega a desarrollarse una diabetes manifiesta.

La hiperfagia de la madre y la disminución de la metabolización periférica de las lipoproteínas plasmáticas, producen una intensa lipemia, que supone una reserva "flotante" de grasas para utilizar rápidamente en situaciones de restricción alimenticia.

En ayunas continua el crecimiento fetal, y por tanto la extracción de metabolitos de la madre. Esto origina una intensa hipoglucemia materna, que posiblemente es la desencadenante de la activación del sistema nervioso autónomo, facilitando una máxima degradación de las reservas metabólicas maternas así como mayor estimulación de la gluconeogénesis. Los tejidos fetales logran utilizar directamente estos metabolitos aportados por la madre, compensando el que sus enzimas hepáticas no se han de-

sarrollado aún para poder afrontar esta situación de restricción de sustratos exógenos. Así pues, la yuxtaposición de todos estos factores permite mantener ininterrumpido el desarrollo fetal e incluso la propia supervivencia de la madre.

## REFERENCIAS

- 1.- F.E. HYTTEN y E.I. EITCH, en "The Physiology of Human Pregnancy", Blakwell Scientific Public., Oxford 1971.
- 2.- E.HERRERA, R. KNOPP y N. FREINKEL, J. Clin. Invest. 48, 2260, 1969.
- 3.- N. FREINKEL, E.HERRERA, R.H. KNOPP y H.J.RUDER, en "Early Diabetes", Camerini -Davalos, Ed., Academic Press, New York, 1970.
- 4.- N. FREINKEL, en "Fetal Homeostasis", Wynn, R.M. Ed., Appleton-Century Crofts New York, 1969.
- 5.- J.M. CHAVES y E. HERRERA, Biol. Neonate, en prensa.
- 6.- M. YOUNG, en "Foetus and Placenta", A. Klopper and E. Diczfalusy Eds., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
- 7.- A. PALAOU, L. AROLA y M. ALEMANY, Biochem. J. 166, 49, 1977.
- 8.- L. AROLA, A. PALOU, E. HERRERA y N. ALEMANY, Bol. Soc. Cat. Ped. 37, 193, 1977.
- 9.- G.S. DAWES, en "Foetal and Neonatal Physiology", Year Book Publ., Chicago, Ill. 1968.
- 10.- A.J. SZABO, W. OPPERMAN, B. HANOVER, C. GUGLIUCCI y O.SZABO, en "Early Diabetes in Early Life", Camerini-Davalos, Ed., Academic Press, New York, 1975.

- 11.- R.O. SCOW, S.S. CHERNICK y M.S. BRINLEY, Amer. J. Physiol. 206, 796, 1964.
- 12.- R.H. KNOPP, E. HERRERA y N. FREINKEL, J. Clin. Invest., 49, 1438, 1970.
- 13.- E. HERRERA y R.H. KNOPP, Experientia, 28,646,1972.
- 14.- E.HERRERA y L. LAMAS, Biochem. J., 120, 433, 1970.
- 15.- E.HERRERA y A. Ayanz, J. Lipid Res., 13, 802, 1972.
- 16.- E.HERRERA, Rev. Esp. Fisiol., 29, 155, 1973.
- 17.- E.HERRERA y A. PASCUAL, Biochem. Pharmacol., 22, 3131, 1973.
- 18.- E. MONTOYA y E.HERRERA, Hormone Res., 5, 129, 1974.
- 19.- M.C. DOMINGUEZ y E. HERRERA, Biochem. J., 158, 183, 1976.
- 20.- M.C. DOMINGUEZ y H. HERRERA, Horm. Metab. Res. 8, 33, 1976.
- 21.- M.C. DOMINGUEZ y E. HERRERA, Rev. Esp. Fisiol., 32,293, 1976
- 22.- J.M. CHAVES, Tesis Doctoral, Univ. Barcelona, 1978.
- 23.- S. OTWAY y D.S. ROBINSON, Biochem. J., 106, 677, 1968.
- 24.- M. HAMOSH, T.R. CLARY, S.S. CHERNICK y R.O. SCOW, Biochem. Acta, 210, 473, 1970.
- 25.- E. HERRERA, A. MONTES y P.H. KNOPP, X Intern. Congress Bioche Hamburg, 1976.
- 26.- M.A. LASUNCION, M. LLOBERA y E. HERRERA, Observaciones no publicadas.

- 27.- W.N. SPELLACY y F.C. GOETZ, New Engl. T. Med., 268, 988, 1963.
- 28.- C. PICARD, H.A. OOMS, E. BALASSE y V. CONARD, Diabetologia, 4, 16, 1968.
- 29.- R.H. KNOPP, H.J. RUDER, E. HERRERA y N. FREINKEL. Acta Endocrinol, 65, 352, 1970.
- 30.- P. FELIG, Israel J. Med. Sci., 8, 262, 1972.
- 31.- G.E. MORTIMORE, en "Handbook of Physiology I. Endocrinology". D.F. Steiner and N. Freinkel Eds., American Physiological Society, Washington, D.C., 1972
- 32.- M.P. CZECH, Ann. Rev. Biochem. 46, 359, 1977.
- 33.- J.M. CHAVES y E. HERRERA, Horm. Metab. Res., en prensa.
- 34.- E. HERRERA, R.H. KNOPP y N. FREINKEL, Endocrinology, 84, 447, 1969.
- 35.- LL. AROLA, X. REMESAR, A. PALAU, E. HERRERA y M. ALEMANY. Observaciones sin publicar.
- 36.- E. HERRERA y N. FREINKEL, Horm. Metab. Res. 7, 247, 1975.
- 37.- M.A. PAGE y D.H. WILLIAMSON, Lancet 11, 69, 1971.
- 38.- C. DIERKES-VENTLING, Biol. Neoante 19, 426, 1971.