

Metabolismo en el embarazo

E. Herrera Castellón

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la gestación la madre come de forma intermitente, pero debe facilitar ininterrumpidamente los nutrientes al feto, a fin de sostener su crecimiento, que es exponencial y especialmente rápido en el último tercio, como se observa tanto en la mujer⁽¹⁾ como en la rata⁽²⁾. Entre esos nutrientes que atraviesan la placenta, la glucosa es cuantitativamente el más importante, seguida de los aminoácidos^(3,4), y el metabolismo y desarrollo del feto dependen directamente de ellos. La intensa succión de esos compuestos por parte del feto, hace que la madre tienda a desarrollar hipoglucemia^(5,6) e hipoaminoacidemia^(7,8).

Uno de los aspectos más afectados del metabolismo materno durante la gestación es su metabolismo lipídico, a pesar de que con excepción de los ácidos grasos libres (FFA) y los cuerpos cetónicos, la placenta es prácticamente impermeable a los lípidos⁽⁹⁻¹¹⁾.

Durante la gestación la madre pasa por dos etapas claramente diferenciadas desde el punto de vista metabólico. En la primera de ellas, correspondiente a los dos primeros tercios y que coincide con un escaso crecimiento del feto, la madre conserva una gran proporción de los nutrientes que ingiere, lo que unido a su hiperfagia⁽¹²⁻¹⁴⁾ da lugar a un incremento neto del peso de sus propias estructuras. Como se muestra en la Figura 43.1, correspondiente a cambios que tienen lugar en la rata preñada, el aumento del peso corporal neto de la madre (peso libre de las estructuras feto-placentarias) durante estos dos primeros tercios de la gestación prácticamente se superpone al de grasa en la carcasa, que es un reflejo de la acumulación de grasas corporales. En la mujer embarazada se produce también una enorme acumulación de grasas corporales, correspondiente prácticamente a la totalidad del incremento de su peso neto⁽¹⁵⁾. En el úl-

timo tercio de la gestación el crecimiento del feto es muy rápido; en el caso del hombre, el aumento del peso corporal del feto durante el último trimestre es considerablemente más rápido que en etapas anteriores^(16,17), y en el caso de la rata, en esta etapa, cada día llega a duplicarse el peso del feto (Fig. 43.1). Lógicamente, este intenso crecimiento fetal se sostiene a expensas de un incremento en la transferencia placentaria de nutrientes. Ello hace que la madre cambie a una situación netamente catabólica que, como se muestra también en la Figura 43.1, en el caso de la rata se refleja en una reducción de su peso corporal neto y en la disminución de la grasa de la carcasa a partir del día 19 de gestación. Este efecto se produce como consecuencia de una acelerada movilización de sus reservas grasas, siendo lógicamente el tejido adiposo blanco el principal responsable de este activo catabolismo lipídico de la madre en la última fase de la gestación⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Dicho activo catabolismo se manifiesta de forma acelerada en condiciones de reducida ingesta^(21,22), en que se produce un incremento tanto de la cetogénesis como de la gluconeogénesis, y con ello se preserva la disponibilidad continua de sustratos maternos para el feto.

En la gestación se producen numerosos cambios endocrinos. De entre ellos interesa destacar las variaciones en los niveles circulantes de insulina y en la sensibilidad a esta hormona⁽²³⁻²⁶⁾, ya que ambos cambios desempeñan un papel esencial controlando las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en la madre, e incluso la predisponen al desarrollo de la diabetes⁽²⁷⁻²⁹⁾, lo cual es uno de los problemas patológicos más comunes que se asocian con la gestación.

En este capítulo se revisan los principales cambios metabólicos que tienen lugar a lo largo de la gestación, con especial atención a las interacciones de carbohidratos y lípidos, analizando también su relación con las variaciones que se producen en los niveles circulantes de la insulina y en su sensibilidad.

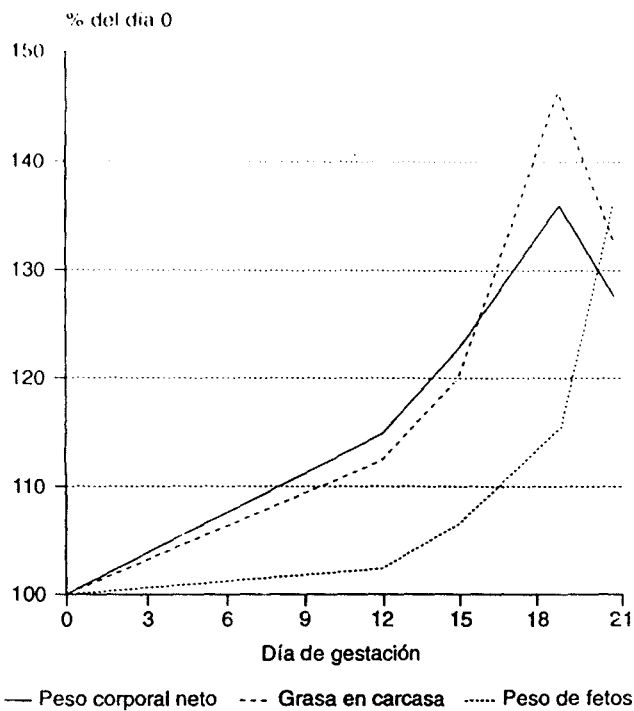


Figura 43.1. Incremento porcentual del peso corporal neto de la madre (libre de las estructuras feto-placentarias), del contenido en grasa de la carcasa, y del peso medio de los fetos a lo largo de la gestación en la rata. Datos tomados de la ref. (2).

METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS Y AMINOÁCIDOS A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

Durante el último tercio de la gestación, la madre tiende al desarrollo de hipoglucemia, que es especialmente manifiesta en ayunas (5,6). En estas condiciones la reserva de glucógeno hepático está deplecionada, por lo que esa hipoglucemia podría ser consecuencia de una disminuida síntesis de glucosa (gluconeogénesis), de un acelerado consumo de glucosa, o de ambos factores.

Mediante estudios indirectos realizados en la mujer gestante (30) y experimentos directos en la rata preñada (6,8,10,31), se ha demostrado que la actividad de gluconeogénesis está aumentada en la gestante en ayunas. A su vez, como se muestra en la Figura 43.2, ese incremento en la síntesis de glucosa depende del sustrato de que se trate. De hecho, la transformación de glicerol en glucosa y el efecto de la gestación sobre la misma es considerablemente mayor que la observada a partir de otros sustratos gluconeogénicos

que podrían ser considerados como más clásicos, el piruvato y la alanina. Estos resultados muestran que la capacidad enzimática de sintetizar glucosa ante la presencia de suficiente cantidad de sustrato está aumentada en la gestante en ayunas, pero podría ocurrir que los niveles endógenos de esos mismos sustratos estuvieran disminuidos como consecuencia de su paso hacia el feto, con lo que la eficacia gluconeogénica sería inferior. Sin embargo, aunque los niveles plasmáticos de aminoácidos gluconeogénicos disminuyen en la gestante, los de piruvato y lactato no cambian y los de glicerol aumentan significativamente (2,31). Ello muestra que, con excepción de los aminoácidos, la disponibilidad de los sustratos gluconeogénicos no está disminuida, y que precisamente la concentración del sustrato que más eficazmente se transforma en glucosa, como es el caso del glicerol, está incluso aumentada.

De lo anterior se puede concluir que la gluconeogénesis en la gestante en ayunas se encuentra aumentada, aunque los aminoácidos no son utilizados como sustratos gluconeogénicos preferentes debido a su disminuida concentración en la sangre materna. La transferencia de aminoácidos a través de la placenta se realiza mediante sistemas de transporte activo (32,33,33bis), que hacen que aunque la circulación materna sea la única fuente de aminoácidos que tiene el feto, la concentración de aminoácidos en el plasma fetal es incluso superior a la del plasma materno (4,34,35),

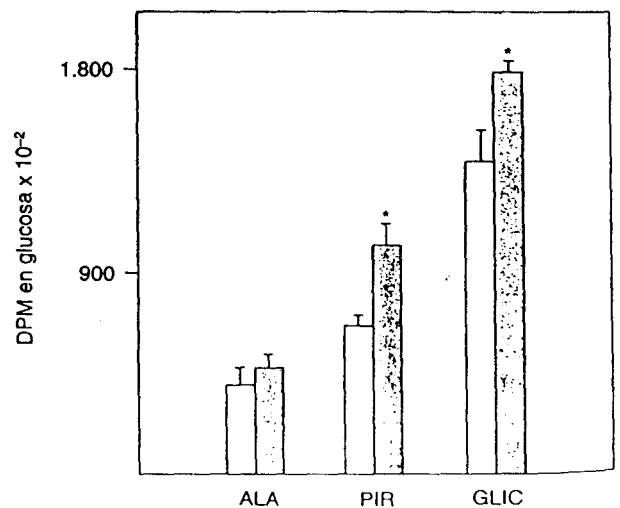


Figura 43.2. Formación de glucosa *in vivo* a partir de alanina (ALA), piruvato (PIR) o glicerol (GLI) radiactivos (0,2 mmol/200 g de peso corporal) en ratas preñadas de 21 días de gestación (barras rayadas) y en ratas vírgenes controles (barras blancas). Los asteriscos indican que las diferencias entre los grupos de ratas preñadas y vírgenes son estadísticamente significativas. Datos tomados de la ref. (10).

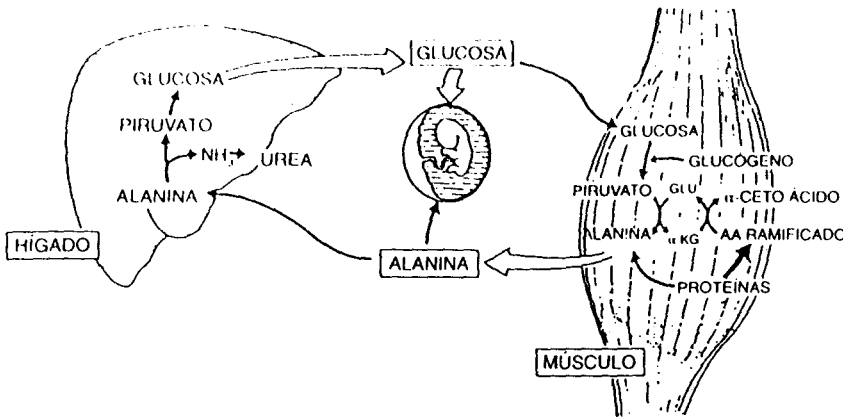


Figura 43.3. Ciclo glucosa-alanina en ayunas, modificado en condiciones de gestación como consecuencia del eficaz transporte de glucosa y alanina a través de la placenta. La flecha correspondiente al flujo de glucosa hacia el feto se ha dibujado más gruesa que la de alanina para indicar que la cantidad del primer metabolito que atraviesa la placenta es superior a la del segundo.

y ello justifica también las tendencias de la madre a desarrollar hipoaminoacidemia^(3,7).

En situaciones de no-gestación, el músculo esquelético es la principal fuente de la alanina que es utilizada por el hígado para la síntesis de glucosa, estableciéndose el conocido ciclo glucosa-alanina. Sin embargo, como se muestra en la Figura 43.3, durante la gestación, la hipoglucemia materna producida por el abundante paso de glucosa a través de la pla-

centa y la eficaz transferencia de aminoácidos al feto, que tiene lugar incluso contra gradiente, interfiere en el adecuado funcionamiento de dicho ciclo. En estas condiciones, como hemos visto más arriba, la madre recurre a la eficaz utilización de glicerol como sustrato preferente de gluconeogénesis. Esta conclusión no debe extrañar, ya que, como se muestra en la Figura 43.4, a diferencia de la mayoría de los sustratos gluconeogénicos (incluidos la alanina

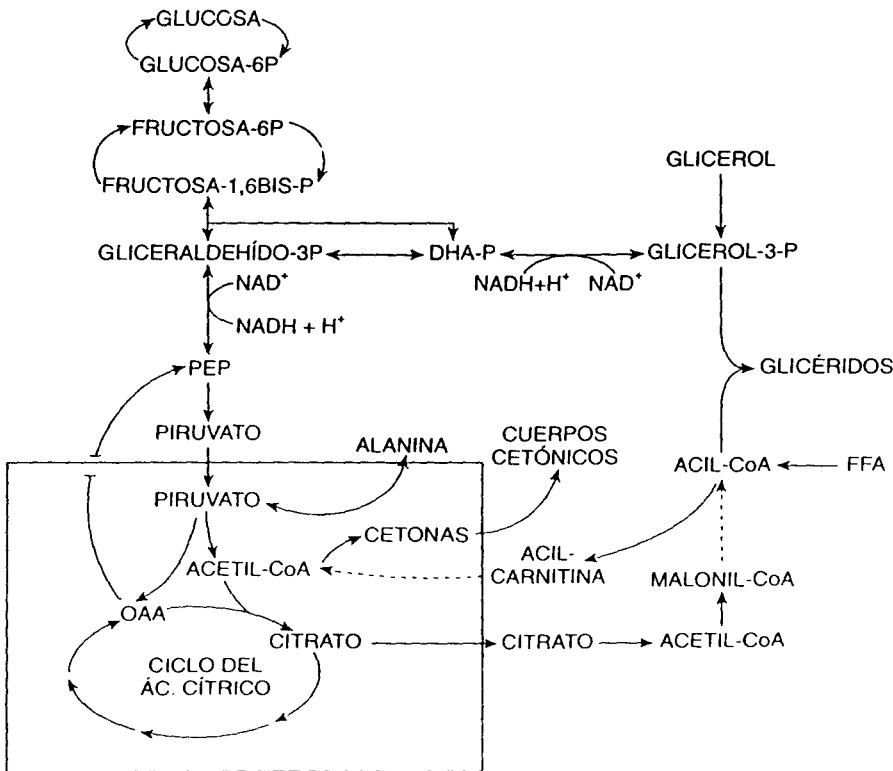


Figura 43.4. Interacciones metabólicas entre gluconeogénesis (síntesis de glucosa), glicólisis (conversión de glucosa a piruvato), ciclo del ácido cítrico y metabolismo de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol en el hígado.

o el piruvato), las reacciones que transforman el glicerol en glucosa no pasan por el interior de las mitocondrias, llevándose a cabo solamente en el citosol celular. A ello debe añadirse la elevada actividad de la enzima clave en la metabolización del glicerol, la glicerolquinasa, presente en los dos tejidos gluconeogénicos por excelencia, el hígado y la corteza renal⁽⁶⁰⁾. Todo ello hace que el glicerol circulante sea rápidamente transformado en glucosa^(17,40) y, consecuentemente, que sea un eficaz sustrato gluconeogénico en la gestante tanto alimentada como en ayunas^(8,41,42).

De lo comentado en los párrafos anteriores, resulta evidente que la hipoglucemia gestacional no se debe a una incapacidad de la madre para sintetizar glucosa. Por consiguiente, debe ser el resultado de una acelerada utilización global de la glucosa, a pesar de que está bien demostrado que el consumo de glucosa por los tejidos maternos es inferior en la gestante que en la no-gestante^(43,45). De hecho, la acelerada utilización de glucosa en la gestante es consecuencia del alto consumo de glucosa por la unidad feto-placentaria, el cual llega a representar hasta un 50 por 100 del consumo total de glucosa de la madre^(44,46). La importancia del consumo de un metabolito materno por parte del feto puede inferirse de la cantidad del mismo que atraviesa la placenta, y como se muestra en la Figura 43.5, correspondiente a experimentos realizados en la rata preñada^(3,4,10), la transferencia de glucosa de la madre al feto es muy superior a la de alanina, ácido palmítico, glicerol o triglicéridos. Esta preponderancia del paso placentario de la glucosa sobre otros metabolitos ha sido demostrada también en

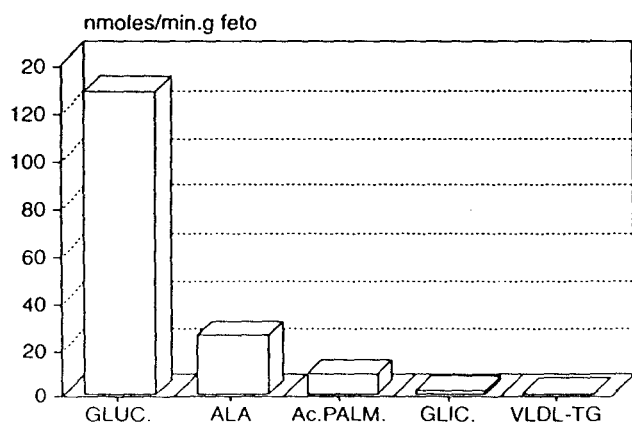


Figura 43.5. Transferencia placentaria de metabolitos en ratas preñadas de 21 días, estudiada *in situ* en función de la radiactividad que aparece en los fetos tras la infusión del compuesto radiactivo correspondiente a través de la arteria uterina izquierda, corregida por la actividad específica del trazador y el flujo sanguíneo uterino, como se ha descrito con anterioridad^(10,14).

otras especies^(11,15,30), y ello es facilitado por la presencia de un elevado número de transportadores de glucosa, particularmente GLUT1 y en menor proporción GLUT3^(47,51,52).

La intensa transferencia de glucosa materna al feto se justifica porque el feto no está capacitado para hacer gluconeogénesis ni siquiera en condiciones en que en la madre está aumentada, como es en ayunas⁽⁵³⁾, y sin embargo la glucosa constituye su principal sustrato energético^(46,50). La incapacidad de sintetizar glucosa y su continuo consumo por parte del feto hacen que se mantenga permanentemente un gradiente positivo de glucosa de la madre al feto, y ello constituye el principal factor que condiciona la transferencia placentaria de este metabolito. Esta transferencia se realiza mediante un sistema de difusión facilitada y, aparte del número de transportadores de glucosa, es precisamente dicho gradiente positivo el que condiciona la cuantía del paso^(4,10,57). Esto hace que el paso placentario de glucosa, que es independiente incluso del flujo sanguíneo uterino⁽⁵⁸⁾, varíe proporcionalmente a los niveles de glucosa de la madre, y cuando ésta es hiperglucémica, como ocurre en la diabetes, el feto recibe una cantidad anormalmente alta de glucosa^(3,4), lo cual estimula su páncreas a una mayor secreción de insulina, con los trastornos metabólicos que ello lleva consigo.

METABOLISMO DEL TEJIDO ADIPOSO

Consideraciones generales sobre lipólisis y esterificación

Esquemáticamente, el metabolismo del tejido adiposo se resume en la Figura 43.6. El papel funcional del tejido adiposo es acumular lípidos en forma de triglicéridos y posteriormente hidrolizarlos a ácidos grasos libres (FFA) y glicerol (lipólisis), para su liberación a la circulación y su utilización por otros tejidos. Ello contribuye al mantenimiento de la homeostasis calórica cuando disminuyen otras fuentes de energía. La enzima clave que cataliza y controla la lipólisis es la lipasa sensible a las hormonas (HSL, por la abreviatura de su nombre inglés)^(59,62). Esta lipasa es distinta de la lipoproteína lipasa (LPL), tanto en su regulación como en su acción; es intracelular y, aunque cataliza la hidrólisis de triglicéridos y diglicéridos, su función limitante se realiza precisamente sobre los primeros. La HSL es una enzima interconvertible, de manera que su forma más fosforilada es la activa,

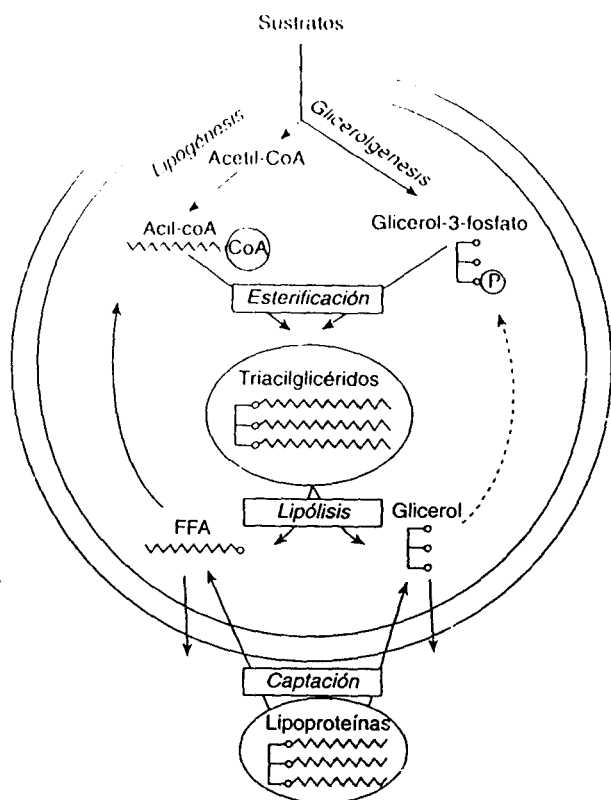


Figura 43.6. Esquema de las principales vías metabólicas del tejido adiposo.

mientras que la menos fosforilada la inactiva^(62 bis). Las catecolaminas, los agonistas adrenérgicos y el glucagón estimulan la actividad de una proteína quinasa dependiente de AMPc, la cual, a su vez, cataliza la fosforilación de la HSL, activándola, produciendo así un incremento de la lipólisis^(63,64). De forma opuesta, la insulina facilita la desfosforilación de la HSL a través de su acción sobre una fosfodiesterasa, inhibiendo así la actividad de la HSL^(62,63,65) y con ello la liberación de los productos lipolíticos del tejido, FFA y glicerol.

Dentro del propio tejido, los productos de la lipólisis pueden ser reesterificados después de pasar a sus formas activas, los FFA a acil-CoA y el glicerol a glicerol-3-fosfato (véase Fig. 43.6). Esa reesterificación es mucho más eficaz para los FFA que para el glicerol, debido a la baja actividad de la glicerolquinasa existente en este tejido⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. De hecho, en condiciones normales, la glucosa es el principal sustrato del tejido adiposo para la síntesis del glicerol-3-fosfato que es utilizado en la reesterificación de los ácidos grasos. La actividad de este ciclo intracelular de síntesis e hidrólisis de los triglicéridos y reesterificación de los FFA es un determinante esencial no sólo

de la cantidad neta de FFA que libera el tejido sino también del acumulo de los depósitos grasos. Puesto que las hormonas controlan tanto las actividades de lipólisis como de esterificación, de ellas depende la modulación de este ciclo; así, mientras que la insulina inhibe la lipólisis y estimula la esterificación, facilitando el depósito neta de triglicéridos en el tejido, las catecolaminas estimulan más la lipólisis que la esterificación, acelerando la degradación de los depósitos grasos.

Lipólisis en la gestación

La hipoglucemia que se presenta normalmente en la madre tras un ayuno moderado puede ser la responsable de la liberación de catecolaminas que se produce en el último tercio de la gestación^(69,70), ya que se conoce que la médula de las cápsulas suprarrenales es activada selectivamente cuando disminuyen los niveles de glucosa en sangre^(71,72). Este incremento de la actividad simpática de las suprarrenales, junto al incremento en sangre de las hormonas propias de la gestación, producidas por la placenta y los ovarios, son responsables de la acelerada movilización de los depósitos grasos que ocurre en el último tercio, tanto en condiciones de alimentación como en ayunas^(18,27,73). De hecho, recientemente nosotros hemos podido comprobar en el tejido adiposo blanco de la rata preñada que desde la mitad de la gestación se produce un aumento no sólo de la actividad de la HSL sino de la expresión de su ARNm, y en una fase más avanzada hay también una reducción de la actividad y del ARNm de la LPL⁽²⁰⁾, que, como comentaremos más adelante, tiene unos efectos opuestos a los de la HSL. El aumento de la HSL y la reducción de la LPL dan lugar a un enorme incremento en el cociente de las actividades y de los respectivos ARNm de estas dos enzimas en la rata preñada de 19 y 21 días⁽²⁰⁾, lo que junto a un aumento significativo en los niveles circulantes de FFA y glicerol^(18,27,73,74) pone de manifiesto que en el último tercio de la gestación se produce una aceleración de la degradación neta de los depósitos grasos de la madre.

A pesar de la activa liberación a la circulación materna de los productos de la lipólisis, FFA y glicerol, como se muestra en la Figura 43.5, la transferencia placentaria de estos compuestos es cuantitativamente baja⁽¹¹⁾. En condiciones de no-gestación, sabemos que el destino principal de estos compuestos es el hígado^(75,76), y éste es también el caso en la gestante⁽⁷⁷⁾. En el hígado, después de pasar a acil-CoA y a glicerol-3-fosfato, estos compuestos pueden ser reesterificados en la síntesis de glicéridos (Fig. 43.4). También pue-

den ser utilizados en la beta oxidación para la formación de acetil-CoA y cuerpos cetónicos, en el caso de los FFA, y en la síntesis de glucosa, en el caso del glicerol (Fig. 43.4). Como hemos comentado antes, el glicerol es un sustrato gluconeogénico preferente en la gestante, y nosotros hemos demostrado también que es utilizado muy eficazmente para la síntesis de glicéridos en el hígado de la rata preñada de 21 días ⁽⁴²⁾. Este efecto, junto a la mayor llegada al hígado de los FFA y glicerol procedentes del tejido adiposo, justifican el incremento de esterificación que tiene lugar en el hígado de la gestante para la síntesis de triglicéridos y su consecuente liberación a la circulación en forma de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ^(78,79).

En condiciones de alimentación, el feto no se beneficia directamente de ese incremento en los niveles de triglicéridos en la circulación materna, puesto que estos compuestos no cruzan la placenta (véase Fig. 43.5 y la referencia ⁽¹¹⁾). Sin embargo, en condiciones de ayunas, la síntesis de cuerpos cetónicos a partir de FFA ^(6,80) y la de glucosa a partir de glicerol ⁽⁸⁾ se en-

cuentran muy incrementadas en el hígado de la madre gestante. Los cuerpos cetónicos cruzan libremente la placenta mediante difusión simple ⁽¹¹⁾ y, a pesar de que no son sintetizados por el feto, llegan a alcanzar en la sangre de éste los mismos niveles que en la de su madre ^(9,10). A su vez, a diferencia de lo que ocurre en el adulto, los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el feto no sólo como sustratos energéticos ^(81,82) sino también como sustratos para la síntesis de lípidos en cerebro ^(82,83). Los altos niveles de glicerol en la circulación materna, su utilización preferente en la síntesis de glucosa, y la eficaz transferencia de glucosa al feto comentada antes, también benefician al feto en estas condiciones de ayuno materno, en que la disponibilidad de otros sustratos, como los aminoácidos, está restringida ^(8,42,84).

En la Figura 43.7 se resume de forma esquemática el importante papel que tiene, tanto para la madre como para el feto, la aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo durante el último tercio de la gestación, y muy especialmente en los periodos de ayuno. Por un lado, el feto recibe glucosa sinteti-

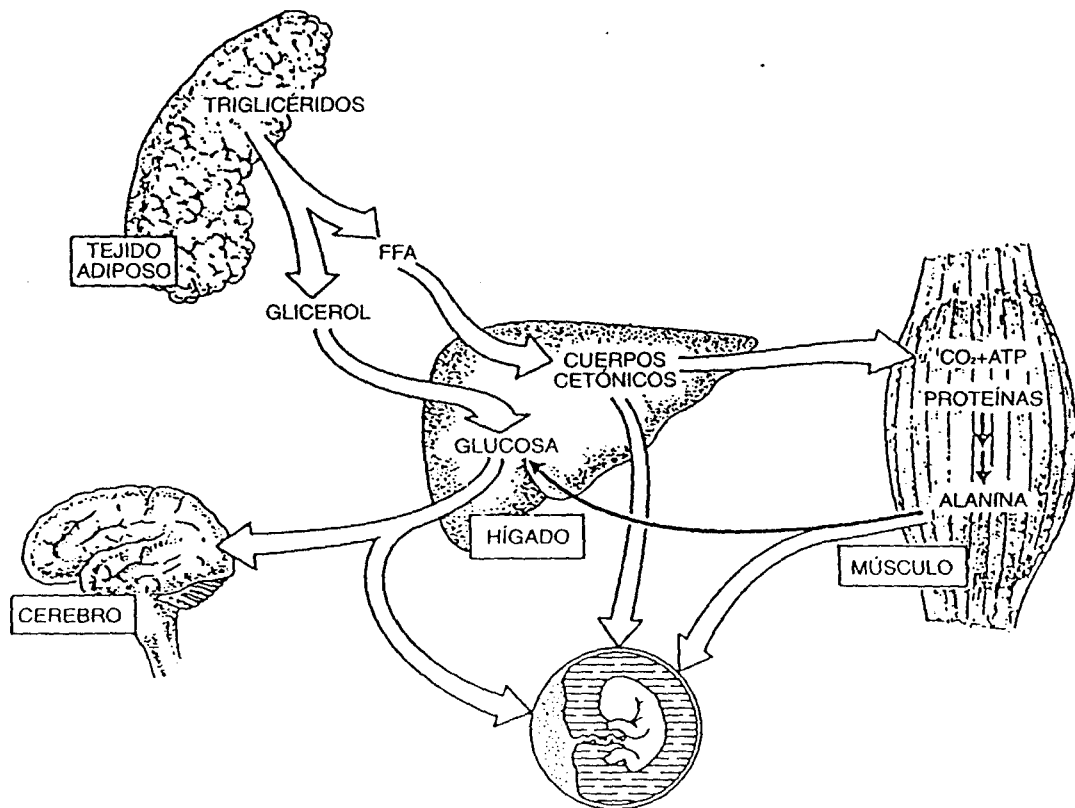


Figura 43.7. Esquema de la respuesta metabólica al ayuno en el último tercio de la gestación, mostrando el papel relevante de la activa lipólisis del tejido adiposo como fuente de sustratos para la cetogénesis y la gluconeogénesis, así como para su disponibilidad al feto.

zada por la madre a partir de glicerol y cuerpos cetónicos derivados del metabolismo de los FFA. Por otro lado, algunos de los propios tejidos maternos consumen preceptivamente glucosa, como es el caso de su tejido nervioso, pero el consumo de cuerpos cetónicos como sustratos alternativos por otros tejidos de la madre, y en particular por su músculo esquelético, le permite reducir el consumo global de glucosa, la cual es preservada para su transferencia placentaria. Al mismo tiempo, la utilización preferente del glicerol como sustrato gluconeogénico evita el desaprovechamiento para esta vía de los aminoácidos, los cuales son de esta forma canalizados hacia el feto.

Acúmulo de grasas en los tejidos maternos

Es obvio que para soportar el activo catabolismo lipídico durante el último tercio de la gestación, la madre ha tenido que acumular grasas corporales en etapas anteriores. Se conoce que un aumento de las grasas corporales es una de las características más comunes y constantes de la gestación, tanto en la mujer^(1,15) como en la rata^(85,87). De hecho, como hemos comentado más arriba, el aumento del peso neto de la madre a lo largo de la gestación corresponde casi únicamente a los depósitos grasos que acumula (Fig. 43.1 y refs.^(15,87,88)).

De los estudios realizados en la rata se puede derivar que el incremento de grasas corporales que ocurre en la madre durante los dos primeros trimestres de la gestación se debe principalmente a dos factores: hiperfagia y aumentada lipogénesis. La hiperfagia se presenta desde los primeros días de la gestación y aumenta progresivamente a medida que avanza el embarazo tanto en la mujer^(12,89,90) como en la rata^(13,14). Este efecto aumenta la disponibilidad de sustratos exógenos y contribuye muy activamente a la acumulación de grasas, ya que ésta no se produce cuando se restringe el alimento en la gestante^(85,86,91).

La lipogénesis se ha determinado *in vivo* en la rata preñada, demostrándose que se encuentra aumentada desde los primeros días de la gestación⁽⁹²⁾. A su vez, mediante experimentos con el tejido adiposo *in situ*, nosotros hemos demostrado que la utilización de glucosa para la síntesis de ácidos grasos (lipogénesis), y más aún para su incorporación al glicerol de los glicéridos (esterificación) se encuentra muy incrementada en la rata de 12 días de gestación, aumenta aún más en la de 20 días, mientras que en la de 21 días, poco antes del parto, disminuye a valores próximos a

los observados en la rata virgen⁽⁹³⁾. Así pues, las actividades lipogénesis y esterificación que se presentan en el tejido adiposo de la madre deben contribuir muy eficazmente a la acumulación de grasas que en ella se produce durante los dos primeros tercios de la gestación.

Actividad lipoproteína lipasa en tejido adiposo de la gestante

La lipoproteína lipasa (LPL) es una enzima que se sintetiza en el interior celular en forma de proenzima inactiva, y migra al exterior en un proceso que implica su activación, anclándose en el endotelio vascular mediante moléculas de glucosamin glicanos, del tipo del heparán sulfato⁽⁹⁴⁾. La función de esta enzima es hidrolizar los triglicéridos que circulan en sangre asociados a lipoproteínas ricas en ellos, VLDL y quilomicrones, facilitando la captación de los productos de esa hidrólisis, FFA y glicerol, por el tejido subyacente⁽⁹⁵⁾. Con excepción del hígado del adulto, que no la expresa, la LPL se presenta en todos los tejidos, aunque su actividad varía notablemente de unos a otros, siendo el tejido adiposo el que la presenta más alta y en él contribuye activamente a la captación de los triglicéridos circulantes para su acúmulo. Aunque en algunas ocasiones se han encontrado aumentos de la actividad LPL en tejido adiposo de la rata a mitad de la gestación⁽⁹⁾, el incremento es moderado y no se produce siempre⁽⁹⁶⁾, por lo que no creemos que contribuya de forma apreciable al acúmulo de grasas que tiene lugar en los dos primeros tercios de la gestación.

De una forma consistente sí que se ha encontrado una disminución de la actividad LPL en tejido adiposo de la rata preñada al final de la gestación^(10,20,76,77), y en la mujer gestante nosotros hemos demostrado que se produce también una reducción de la actividad de esta enzima en plasma postheparínico, precisamente al tercer trimestre de la gestación^(100,101). Este efecto, junto a la disminución en la síntesis de ácidos grasos y de glicerol de glicéridos y al incremento de la actividad lipolítica que ocurre en esta última fase de la gestación (véase antes), da lugar a la degradación neta de los depósitos grasos que ocurre poco antes del parto. Los beneficios que pueda suponer esta transición de una situación anabólica a un intenso catabolismo, que tiene lugar en el metabolismo lipídico de la madre, no la conocemos en su totalidad, ya que aunque coincide con la fase en que el ritmo de crecimiento fetal es máximo^(97,98), ya hemos visto que los lípidos cruzan con dificultad la placenta⁽¹⁰⁾ (Fig. 43.5). Como discutire-

mos más adelante, esta situación de activo catabolismo permite en la madre el desarrollo de una exagerada hipertriglicéridemia, que junto a la presencia de LPL en la placenta y en la glándula mamaria^(88,99), puede garantizar el acceso de ácidos grasos esenciales al feto y al recién nacido, e incluso servir como una reserva energética "flotante" para su rápida utilización en situaciones de emergencia, tales como en el ayuno materno.

HIPERLIPIDEMIA GESTACIONAL

La hiperlipidemia es una característica constante en la gestación normal, y consiste principalmente en un intenso incremento de los triglicéridos, con incrementos más moderados en fosfolípidos y en colesterol, tanto en la mujer^(88,100-103) como en la rata^(20,99,104,105). Aunque en condiciones de no-gestación el contenido en triglicéridos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL) es muy bajo, como se muestra en la Figura 43.8, en la mujer embarazada del tercer trimestre se presenta un incremento del contenido de triglicéridos en todas las fracciones lipoproteicas. Aunque cuantitativamente uno de los principales cambios corresponde al enorme incremento en los triglicéridos de VLDL, resulta evidente el aumento que se produce también en los de LDL y

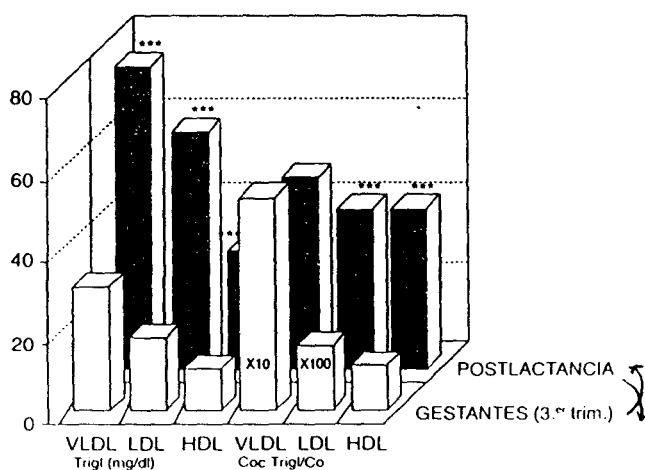


Figura 43.8. Niveles plasmáticos de triglicéridos en las distintas lipoproteínas circulantes y cociente triglicéridos/colesterol en estas mismas lipoproteínas de mujeres al tercer trimestre de gestación y después de la lactancia. Los asteriscos denotan la comparación estadística entre ambos grupos: *** = $p < 0,001$. Tomado de la ref. ⁽¹⁰⁰⁾.

HDL, y de hecho, como también se muestra en esa figura, mientras que el cociente de triglicéridos a colesterol no cambia con la gestación en VLDL, aumenta significativamente tanto en LDL como en HDL.

Son múltiples los factores que contribuyen al exagerado incremento de VLDL-triglicéridos con la gestación, pero uno de ellos es la activa lipólisis del tejido adiposo. Un incremento en la llegada al hígado de los productos de la lipólisis, FFA y glicerol, facilita la síntesis hepática de los triglicéridos y su liberación a la circulación en forma de VLDL. Mediante experimentos tanto directos como indirectos, se ha demostrado que la producción hepática de VLDL está aumentada en la rata preñada^(78,79,106), y se considera que este efecto es consecuencia del enorme incremento en los niveles circulantes de estrógenos que ocurre en la gestante⁽¹⁰²⁾. De acuerdo con esta interpretación, nosotros hemos demostrado en la mujer embarazada que el incremento de los niveles plasmáticos de VLDL-triglicéridos se correlaciona de una forma lineal y significativa con el logaritmo de los niveles de 17-beta-estradiol^(100,101).

Otro factor que puede también contribuir al exagerado incremento en los niveles de VLDL-triglicéridos en la gestación es la disminución en la actividad LPL en tejido adiposo que ocurre en el último tercio, y que hemos comentado más arriba. Esta enzima controla el catabolismo de los VLDL-triglicéridos, y su disminuida actividad en tejido adiposo podría ser compensada por un incremento de su actividad en otros tejidos tales como corazón, placenta, y muy especialmente en glándula mamaria^(88,96,99). Sin embargo, su actividad global en todo el organismo, que se cuantifica *in vivo* tras la administración intravenosa de heparina, se encuentra disminuida en la mujer embarazada al tercer trimestre⁽¹⁰¹⁾, y se correlaciona de forma negativa y lineal con los niveles de VLDL-triglicéridos⁽¹⁰¹⁾. Todo ello indica que la reducción global de la actividad LPL en los tejidos maternos impide, al menos en parte, un normal catabolismo de la enorme cantidad de VLDL-triglicéridos presente en la circulación de la madre durante el tercer trimestre de la gestación, contribuyendo también al incremento de estas lipoproteínas.

Además de sus implicaciones fisiológicas tanto para la madre como para el feto, la abundancia de VLDL-triglicéridos en el plasma materno es responsable del enriquecimiento en triglicéridos que se presenta en las lipoproteínas de mayor densidad (véase Fig. 43.8). Recientemente, nosotros hemos demostrado que a mitad de la gestación en la mujer embarazada sana se produce un incremento en plasma de la actividad de la denominada "proteína transferidora de

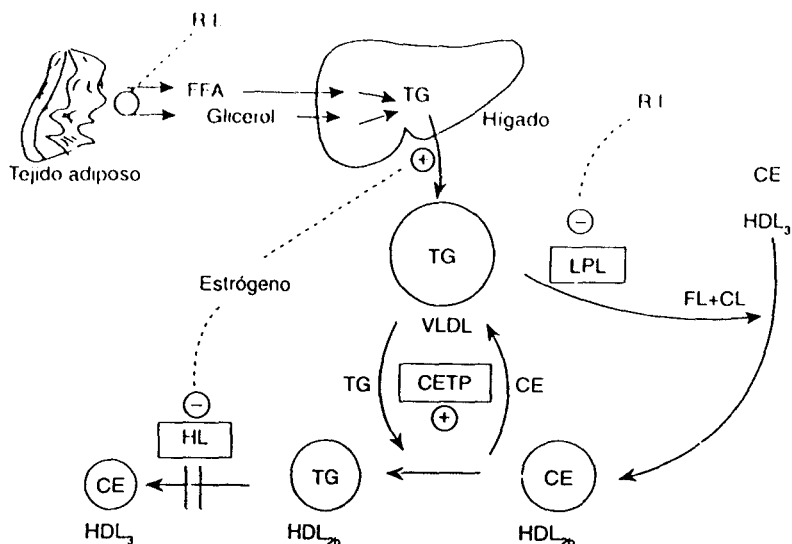


Figura 43.9. Esquema de los principales cambios que tienen lugar en el metabolismo de las lipoproteínas en la gestante, y papel de los estrógenos y de la resistencia insulínica (RI) en los mismos. Las abreviaturas y detalles del esquema se describen en el texto. Tomado de la ref. (101).

ésteres de colesterol" (CETP)^(101,107). Esta proteína facilita el intercambio de triglicéridos por ésteres de colesterol entre las VLDL y las lipoproteínas de más alta densidad (LDL y HDL). Así pues, la suma de una mayor cantidad de VLDL-triglicéridos y de una aumentada actividad de la CETP permite ese acúmulo proporcional de triglicéridos en estas lipoproteínas de mayor densidad, que normalmente no los transportan.

Al mayor contenido de triglicéridos en las HDL también contribuye la disminución en la actividad de la lipasa hepática (HL) que se observa de forma manifiesta y progresiva con el tiempo de gestación en la mujer⁽¹⁰¹⁾. Como se muestra en la Figura 43.9, en su metabolismo, las HDL reciben normalmente componentes de la superficie de las VLDL (fosfolípidos y colesterol libre) cuando éstas sufren la lipólisis catalizada por la LPL, dando lugar a la conversión de las HDL₃, de pequeño tamaño y pobres en lípidos, en las HDL₂₆, de mayor tamaño. A su vez, éstas HDL₂₆ intercambian colesterol esterificado por triglicéridos derivados de las VLDL, por la acción de la CETP, dando lugar a unas HDL₂₆ ricas en triglicéridos, y ya hemos comentado arriba que este proceso de enriquecimiento en triglicéridos de estas lipoproteínas está favorecido en la gestante (Fig. 43.9). Las HDL₂₆ ricas en triglicéridos normalmente son degradadas por acción de la HL^(108,109), que cataliza la hidrólisis de sus fosfolípidos y triglicéridos, transformándolas de nuevo HDL₃ pobres en lípidos⁽¹⁰⁰⁾. Nosotros hemos demostrado muy recientemente que en el plasma de la mujer embarazada hay un incremento en las HDL₂₆ ricas en triglicéridos,

mientras que hay una disminución en las HDL₃, y que este cambio se correlaciona significativamente con el de la actividad de la HL postheparínica, siendo esta correlación lineal y negativa con las primeras, y lineal y positiva con las segundas⁽¹⁰¹⁾. La menor actividad de la HL que se observa en la gestante puede relacionarse también con el incremento en los niveles de estrógenos, ya que se sabe que estas hormonas disminuyen la actividad de la enzima en mujeres postmenopáusicas⁽¹¹¹⁾, y existe una correlación lineal, negativa y altamente significativa entre su actividad en plasma de la mujer embarazada y el logaritmo de los niveles de 17-beta-estradiol⁽¹⁰¹⁾.

El conjunto de estas interacciones en el metabolismo de lipoproteínas de la gestante se resume de forma esquemática en la Figura 43.9. Entre los factores que contribuyen a los cambios que se producen debe citarse, por un lado, la intensa actividad lipolítica del tejido adiposo, que aporta los sustratos necesarios para la síntesis de triglicéridos en el hígado y su exportación a la circulación en forma de VLDL. Por otro lado cabe también destacar al papel de los estrógenos, ya que su progresivo incremento en el plasma de la embarazada desde el inicio de la gestación parece ser responsable de varios de los cambios más importantes que se producen en el metabolismo de lipoproteínas: aumento de la secreción hepática de las VLDL y disminución de la actividad de la HL. Junto a estos factores y al incremento en la actividad de la CETP, está también la resistencia insulínica (RI), cuyo papel en el metabolismo de las lipoproteínas de la gestante se indica en la Figura 43.9, pero que analizaremos más adelante.

BENEFICIOS DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA MATERNA PARA EL FETO Y RECIÉN NACIDO

Resulta evidente el esfuerzo metabólico que realiza la madre para mantener una intensa hipertrigliceridemia. A pesar de ello, no están claras las ventajas que pueda representar para la madre o para su descendencia, aunque pensamos que hay varias formas por las que el feto y el recién nacido pueden beneficiarse de ese incremento de los triglicéridos en la sangre materna, a pesar de que no cruzan directamente la placenta⁽¹¹⁾.

El aumento de los triglicéridos circulantes supone una reserva energética flotante, que puede ser utilizada de forma fácil y rápida en condiciones de ayuno para la síntesis de cuerpos cetónicos por el hígado, los cuales salen a la circulación materna y atraviesan la placenta para su utilización por el feto, como hemos comentado arriba. Aunque normalmente el hígado del adulto no dispone de LPL⁽⁹⁴⁾, en el hígado de la rata preñada de 20 días en ayunas se observa un importante incremento en la actividad de la LPL, lo cual no ocurre en el de la rata virgen control⁽⁸⁸⁾. Un acúmulo similar de LPL aparece también en el hígado de la rata no gestante cuando es tratada con una emulsión artificial de triglicéridos, Intralipid⁽¹¹²⁾, lo cual se ha interpretado como el resultado del "lavado" de moléculas de LPL de los tejidos extrahepáticos ejercido por los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, para su catabolismo hepático^(112,113). Un mecanismo similar es el que pensamos que ocurre en el incremento de la actividad LPL en el hígado de la rata preñada en ayunas, en la que el grado de hipertrigliceridemia es muy alto y lógicamente el número de partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos que arrastren moléculas de LPL hacia dicho órgano debe ser elevado. A través de este mecanismo, el hígado de la rata preñada en ayunas se transforma de ser un órgano exportador de triglicéridos en un importador de estas moléculas. Esto causa el acúmulo de triglicéridos en el hígado de la preñada, los cuales pueden ser utilizados como sustratos para la cetogénesis. Ello hace que los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos aumenten en la gestante en ayunas mucho más que en la no gestante⁽⁸⁸⁾, lo que supone no solamente un ahorro de glucosa para la madre sino un beneficio directo para el feto, ya que los cuerpos cetónicos cruzan eficazmente la placenta y el feto los metaboliza con facilidad^(82,83).

Otro mecanismo por el que el feto se beneficia de la hipertrigliceridemia materna es la disponibilidad

de ácidos grasos esenciales derivados de la dieta de la madre, que circulan en la sangre de ésta en forma de triglicéridos asociados a quilomicrones, y se conoce el importante papel que desempeñan estos ácidos grasos en el desarrollo fetal⁽¹¹⁴⁾. Esta acción es facilitada por el hecho de que la absorción intestinal de los triglicéridos de la dieta es más eficaz en la gestante que en la no gestante, como se ha podido comprobar en la rata preñada de 20 días⁽¹¹⁵⁾.

El mecanismo por el que esos ácidos grasos derivados de los triglicéridos maternos son asequibles al feto se fundamenta en que la placenta los capta en función de su concentración, existiendo normalmente una correlación lineal y significativa entre los niveles de triglicéridos en el plasma materno y su concentración en la placenta⁽¹¹⁶⁾. A su vez, la placenta dispone de actividad LPL y de otras lipasas, que hidrolizan esos triglicéridos, facilitando que los ácidos grasos liberados sean descargados al lado fetal⁽¹¹⁾, donde pueden incluso ser reconvertidos de nuevo a triglicéridos. La operatividad de este mecanismo de transporte se pone de manifiesto en unos datos que hemos obtenido recientemente en ratas preñadas sometidas a dieta rica en sacarosa, en las que se desarrolla una hipertrigliceridemia. Esto produce un acúmulo de triglicéridos en la placenta, e incluso induce un aumento de la actividad LPL en este órgano, y todo ello da lugar a una hipertrigliceridemia en los fetos⁽¹¹⁷⁾.

Un tercer beneficio que supone la hipertrigliceridemia materna durante la gestación es su contribución a la síntesis de leche, en preparación para la lactancia⁽¹¹⁸⁾. Poco antes del parto se produce un rápido incremento en la actividad de la LPL en la glándula mamaria^(96,99), lo que junto a la reducción de la actividad de esta enzima que se presenta en el tejido adiposo, y que ya hemos comentado, se produce una direccionalidad de los triglicéridos circulantes hacia el primer tejido. De hecho, mediante experimentos directos en la rata sabemos que en la etapa próxima al parto la glándula mamaria de la gestante incrementa enormemente su capacidad para captar los triglicéridos circulantes⁽¹¹⁵⁾, facilitando así su incorporación a los lípidos de la leche. A su vez, se sabe que la prolactina es el principal inductor hormonal del incremento en la actividad de la LPL en la glándula mamaria al final de la gestación^(119,120), y la administración de progesterona a la rata preñada de 20 días impide tanto el incremento en los niveles de prolactina como la inducción de la LPL y la disminución de los niveles de triglicéridos circulantes en la madre alrededor del parto⁽⁹⁹⁾. Así pues, la rápida inducción en la actividad de la LPL en la glándula mamaria que ocurre al final de la gestación facilita el aclaramiento de los triglicéridos circulantes en la ma-

dre para la síntesis de leche. A través de este mecanismo, los ácidos grasos esenciales que ingiere la madre con la dieta y que circulan por su sangre en forma de triglicéridos se hacen asequibles al recién nacido, contribuyendo positivamente a su normal desarrollo.

PAPEL DE LA INSULINA EN LAS ADAPTACIONES METABÓLICAS QUE TIENEN LUGAR DURANTE LA GESTACIÓN

En los apartados anteriores hemos visto que durante la primera parte de la gestación la madre se encuentra en una situación anabólica, en la que el progresivo incremento de su peso corporal libre de las estructuras fetoplacentarias corresponde al acúmulo de reservas grasas^(5,87,88,121) y (Fig. 43.1). Esta situación anabólica puede ser producida por la hiperinsulinemia que se presenta en la madre desde los primeros días de la gestación. En la rata preñada, nosotros hemos podido observar que ya a los 6 días de gestación hay un aumento en el contenido de insulina en el páncreas, el cual se hace aún mayor a medida que avanza el tiempo gestacional⁽¹²²⁾. A su vez, también ya a los 6 días de gestación en la rata, hemos observado que el pico de insulina que se presenta tras la administración oral de glucosa es más elevado que en la rata virgen⁽¹²²⁾.

La hiperinsulinemia durante la primera fase de la gestación podría ser contrarrestada por una disminuida sensibilidad a la hormona, como ocurre en el último tercio, y que comentaremos más adelante. Sin embargo, mediante estudios directos en la rata sabemos que al menos hasta el día 15 de gestación la respuesta a la insulina es normal o incluso se producen episodios de una aumentada sensibilidad a la hormona^(122,123). A su vez, una sensibilidad a la insulina normal o aumentada se ha observado también en la mujer sana de 11 a 15 semanas de embarazo^(124,125). De hecho, incluso se sabe que la dosis de insulina que se necesita para tratar mujeres diabéticas dependientes de insulina es inferior a la normal durante las primeras semanas del embarazo⁽¹²⁶⁾. Todos estos datos ponen de manifiesto que durante la primera parte de la gestación, cada vez que la madre come y aumentan en sangre los niveles de insulina, ese aumento es mayor de lo normal y, además, la sensibilidad insulínica está normal o incluso incrementada.

Puesto que la insulina es la hormona anabólica por excelencia⁽¹²⁷⁾, la hiperinsulinemia de la madre durante los dos primeros tercios de la gestación, en presencia de una respuesta normal o aumentada a la hormo-

na, puede ser responsable de las tendencias anabólicas que se presentan en esta fase. De hecho, cuando se impide el desarrollo de la hiperinsulinemia en la rata durante la primera mitad de la gestación mediante el tratamiento con estreptozotocina, se produce una disminución de sus reservas grasas y una grave alteración metabólica durante la segunda mitad, la cual no se recupera aunque el animal reciba insulina exógena de sustitución durante esa segunda mitad⁽¹²⁸⁾.

La situación cambia radicalmente durante el último tercio de la gestación, en el que se presenta de forma sistemática y constante una hiperinsulinemia y una resistencia generalizada a esta hormona, y ello se ha demostrado tanto en la mujer^(23,24) como en la rata^(25,26,45,129). Se ha demostrado incluso que los tejidos maternos que más participan en esta resistencia insulínica son el músculo esquelético de fibra roja y el tejido adiposo blanco⁽⁴⁵⁾, mientras que la glándula mamaria responde a la insulina incluso mejor que en la situación de no gestación^(130,130 bis).

Basándose en los conocidos efectos metabólicos de la insulina, puede intuirse que muchos de los cambios metabólicos que ocurren durante el último tercio de la gestación en la madre son consecuencia de esa disminuida sensibilidad a la hormona. Precisamente para apoyar experimentalmente esta posibilidad, nosotros hemos logrado recientemente revertir la resistencia insulínica en la rata preñada mediante la infusión intravenosa durante tres días de una cantidad elevada de glucosa (35 ml de glucosa al 50 por 100/día). Este tratamiento produce una exagerada hiperinsulinemia en condiciones en que los niveles de glucosa se mantienen inalterados, y mientras que produce una disminución de la sensibilidad a la insulina en las ratas vírgenes, hace que la respuesta insulínica de las preñadas alcance el mismo valor que la de las vírgenes sin tratamiento⁽⁴⁵⁾; es decir, ese tratamiento logra revertir a la normalidad la resistencia insulínica de la gestante. Mediante este experimento, nosotros también demostramos que la infusión con glucosa produce una mayor reducción de los elevados niveles de FFA en el plasma de las ratas preñadas y un mayor aumento en la concentración de glucógeno hepático que el que se presenta en las ratas vírgenes⁽⁴⁵⁾. Todo ello indica que la disminuida sensibilidad insulínica en el último tercio de la gestación es responsable tanto de la elevada actividad lipolítica del tejido adiposo^(18,20) como de la disminuida capacidad que tiene la gestante para acumular glucógeno hepático⁽¹³¹⁾. A su vez, nosotros también hemos demostrado que esa infusión intravenosa de glucosa a la rata preñada le produce un mayor incremento en la actividad de LPL en su tejido adiposo que el que se presenta en la rata virgen^(132,133). Ello indica que la resistencia insulínica

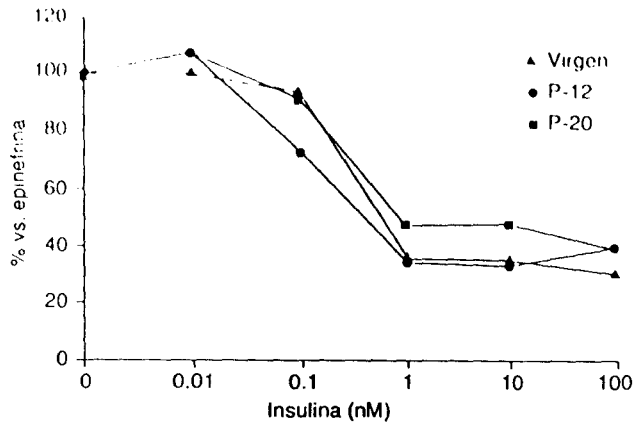


Figura 43.10. Efecto de distintas dosis de insulina de rata disminuyendo la lipólisis (producción de glicerol) por adipocitos de ratas preñadas de 12 o 20 días de gestación y de vírgenes controles, incubados *in vitro* en presencia de 30 nM de epinefrina. Los datos se expresan como porcentaje el valor basal (incubación en presencia de epinefrina, sin adición de insulina). Cada punto representa el valor medio obtenido de 6-8 ratas/grupo, no observándose diferencias significativas entre ninguno de ellos. El protocolo de aislamiento de adipocitos e incubaciones fue similar al descrito anteriormente⁽¹⁴⁹⁾.

es también responsable de la disminución de la actividad LPL que normalmente se presenta en el último tercio de la gestación.

En la Figura 43.9, dentro del esquema del metabolismo de las lipoproteínas en la gestación, se encuentran representados los dos sitios en donde participa esa resistencia insulínica (RI). Por un lado, facilitando la actividad lipolítica del tejido adiposo, y con ello la mayor producción de triglicéridos por el hígado, y, por otro, disminuyendo la actividad de la LPL. Esto disminuye la velocidad de aclaramiento de las VLDL, haciéndoles más susceptibles para la acción sobre ellas de la CETP, y a su vez impide la liberación de la superficie de estas lipoproteínas de fosfolípidos y colesterol libre, contribuyendo así al cambio de composición de las subfracciones de las HDL, que ya hemos comentado.

El mecanismo por el que se produce la resistencia insulínica en la gestante no se conoce en su totalidad, ya que aunque se han hecho numerosos esfuerzos para encontrar cambios en el número y/o afinidad a los receptores de insulina o en los transportadores de glucosa en distintos tejidos, los datos son ciertamente contradictorios y no llegan a aclarar el tema (para una revisión sobre el mismo, ver la ref. 134). De hecho, como se muestra en la Figura 43.10, cuando se estudia la respuesta antilipolítica de distintas dosis de insulina por adipocitos de ratas preñadas de 20 días, se observa que es igual a la que presentan adipocitos de ratas vírgenes, controles. Esto ocurre a pesar de que el sistema funcio-

ne de forma eficaz, como lo muestra la clásica curva sigmoidea que se presenta como respuesta a distintas dosis de la hormona en los adipocitos de ambos grupos experimentales (Fig. 43.10). Así pues, la resistencia insulínica en la madre durante el último tercio de la gestación únicamente se presenta de forma evidente y consistente *in vivo*, mientras que no se manifiesta claramente en tejidos estudiados *in vitro*. Por tanto, debe ser el resultado de la presencia en el plasma de la gestante de factores antiinsulínicos. De entre ellos cabe recordar a las hormonas propias de gestación (progesterona, lactógeno placentario, etc.), que se ha demostrado que tienen efectos antiinsulina^(135,136), las hormonas contrarreguladoras (en particular, las catecolaminas) que se liberan en respuesta a los episodios de hipoglucemia que se presentan en la gestante⁽¹³⁷⁾, e incluso la propia hiperlipidemia gestacional, ya que es bien conocido que situaciones en las que hay un exagerado incremento de lípidos circulantes normalmente terminan desarrollando una resistencia insulínica⁽¹³⁸⁻¹⁴¹⁾.

Así pues, aunque no conozcamos por completo el mecanismo por el que se desencadena la resistencia insulínica en el último tercio de la gestación, ésta se presenta de forma constante, y hemos visto aquí que contribuye de forma eficaz a mantener la situación catabólica que se presenta en la madre, la cual es especialmente intensa cuando hay restricción de alimento. Ello garantiza la continua disponibilidad de sustratos para el feto, sosteniendo así su rápido crecimiento. Este panorama se visualiza de forma evidente como se muestra en la Figura 43.11, en la que vemos

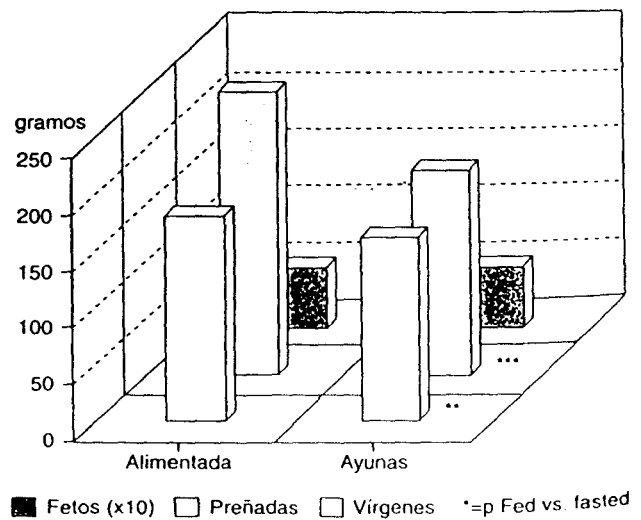


Figura 43.11. Efecto de 24 horas de ayuno sobre el peso corporal de ratas vírgenes y preñadas de 21 días y de sus fetos. Los asteriscos corresponden a la comparación estadística entre ratas alimentadas y en ayunas (**= p<0,01; ***= p<0,001).

que un mismo período de ayuno (24 h) produce un mayor descenso del peso corporal de la rata preñada de 21 días que en la virgen control y que, a pesar de ese intenso catabolismo de la madre, el peso de los fetos permanece inalterado. Esta preservación del peso corporal de los fetos no se consigue cuando la madre no dispone de reservas lipídicas para movilizar, como ocurre en el caso de la madre que es hipotiroidea durante la primera mitad de la gestación^{143,149}.

Así pues, en condiciones normales, el acumulo de grasas durante los dos tercios de la gestación, que es facilitado a su vez por la hiperinsulinemia, prepara a la madre para una adecuada respuesta metabólica durante el último tercio. Y en esta última parte de la gestación, precisamente la resistencia insulínica contribuye de forma eficaz al intenso catabolismo de la madre, preservando la continua disponibilidad de nutrientes para el feto.

RESUMEN

Durante los dos primeros tercios de la gestación, que coinciden con un escaso crecimiento de la unidad fetoplacentaria, la madre se encuentra en una situación anabólica gracias a su hiperfagia, a su hiperinsulinemia y a que la respuesta a esta hormona es normal o incluso se encuentra aumentada. Todo ello permite el máximo aprovechamiento por parte de la madre de los nutrientes que ingiere, llegando a incrementar sus reservas grasas gracias a un aumento en la actividad de lipogénesis (síntesis de ácidos grasos) y de glicerolgénesis (síntesis de glicerol de glicéridos) en su tejido adiposo.

En el último tercio de la gestación, la situación de la madre pasa a ser netamente catabólica. La glucosa es el sustrato que más abundantemente atraviesa la placenta, y a pesar de un incremento en la actividad de gluconeogénesis, esta intensa transferencia de glucosa al feto es responsable de las tendencias de la madre a desarrollar hipoglucemia. Esto estimula la actividad lipolítica del tejido adiposo, y la mayor liberación a la circulación de los productos de la lipólisis a la sangre, ácidos grasos libres y glicerol, permite su aumentada llegada al hígado y la síntesis en éste de los triglicéridos, los cuales vuelven a la sangre en forma de lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL. El glicerol es utilizado también como un eficaz sustrato para la síntesis de glucosa, mientras que en condiciones de ayuno, los ácidos grasos libres son degradados por la beta-oxidación a cuerpos cetónicos, los cuales cruzan con facilidad la placenta y son metabolizados por el feto.

La mayor producción de los triglicéridos asociados a las VLDL por el hígado de la gestante se une a una disminución de la actividad de la enzima que controla su catabolismo en los tejidos extrahepáticos, en particular el tejido adiposo, la lipoproteína lipasa (LPL). Esto contribuye al enorme incremento en VLDL, lo que unido al aumento en la actividad de la proteína transferidora de lípidos neutros (CETP) y a la intensa disminución en la actividad de la lipasa hepática (HL) hace que aumente proporcionalmente el contenido en triglicéridos incluso en lipoproteínas como LDL y HDL, que normalmente los transportan en muy baja proporción. Varios son los beneficios de esta intensa hipertrigliceridemia para el feto y el recién nacido: 1) Aunque los triglicéridos no cruzan la placenta, ésta dispone de LPL y otras lipasas capaces de hidrolizarlos, por lo que los triglicéridos que capta de la circulación materna son hidrolizados en ella y los ácidos grasos son liberados a la circulación fetal. De esta forma, los ácidos grasos esenciales procedentes de la dieta de la madre se hacen disponibles al feto. 2) La hipertrigliceridemia materna actúa como una reserva energética «flotante». En ayunas, la aparición de actividad LPL en el hígado, como resultado de la captación por este órgano de los remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos circulantes, hace que en él se capten triglicéridos de la circulación y sean utilizados como sustratos para la cetogénesis. Dada la facilidad con que los cuerpos cetónicos cruzan la placenta, de esta forma el feto se aprovecha de la disponibilidad de estos carbonos derivados de los triglicéridos de la madre. 3) La hipertrigliceridemia prepara a la madre para la lactancia, ya que poco antes del parto se produce una inducción de la actividad LPL en la glándula mamaria, canalizando hacia ella los triglicéridos circulantes, para la síntesis de leche. De esta forma, también los ácidos grasos esenciales derivados de la dieta materna, y que circulan en forma de triglicéridos asociados a las lipoproteínas ricas en ellos, se hacen accesibles al lactante.

Aparte de los cambios hormonales propios de la gestación, la insulina desempeña un papel esencial en estas adaptaciones metabólicas. Mientras que el hiperinsulinismo en presencia de una respuesta normal a la hormona facilita el anabolismo de la madre durante los dos primeros tercios de la gestación, la resistencia insulínica que se desencadena consistentemente en el último tercio es responsable de una gran parte de los cambios metabólicos que se producen. Por un lado, es responsable de la aumentada actividad lipolítica del tejido adiposo, y con ello del aporte de sustratos para la aumentada síntesis de tri-

glicéridos en el hígado de la madre. Y por otro lado, la resistencia insulínica es también responsable de la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa del tejido adiposo, contribuyendo así al mantenimiento de la hipertrigliceridemia. No está bien establecido el mecanismo por el que se desarrolla esa resistencia insulínica, pero, puesto que no ha sido posible reproducirla en tejidos aislados de ratas preñadas, se piensa que es consecuencia de los factores antiinsulínicos que se presentan en la gestación: hormonas propias del embarazo, respuesta contrarreguladora a los episodios de hipoglucemia y la propia hiperlipidemia gestacional.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a Milagros Morante, por su excelente ayuda técnica en los experimentos con adipocitos aislados. El presente estudio se ha realizado parcialmente con ayudas de la Universidad San Pablo-CEU (proyecto 9/96) y de la Dirección General de Política Científica y Técnica (PM95-0044-C02-01).

Bibliografía

- Hytten FE, Leitch I. *The physiology of human pregnancy*. Oxford: Blackwell Scientific, 1971.
- Herrera E, Muñoz C, López-Luna P *et al*. Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Brazilian J Med Biol Res* 1994; 27: 2499-2519.
- Herrera E, Palacín M, Martín A *et al*. 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.
- Lasunción MA, Lorenzo J, Palacín M *et al*. Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol Neonate* 1987; 51: 86-93.
- Bleicher SJ, O'Sullivan JB, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. *N Engl J Med* 1964; 271: 866-872.
- Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis and nitrogen metabolism during gestation in the fed and fasted rat. *J Clin Invest* 1969; 48: 2260-2272.
- Cetin I, Ronzoni S, Marconi AM *et al*. Maternal concentrations and fetal-maternal concentration differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth-restricted pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1575-1583.
- Zorzano A, Lasunción MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism* 1986; 35: 297-303.
- Herrera E, Lasunción MA, Gómez Coronado D *et al*. Lipid metabolic interactions in the mother during pregnancy and their fetal repercussions. En: Cuezva JM, Pascual Leone Am, Patel MS (eds.). *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*. New York: Plenum Press, 1990: 213-230.
- Herrera E, Lasunción MA, Palacín M *et al*. Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl 2): 83-88.
- Herrera E, Bonet B, Lasunción MA. Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. En: Polin RA, Fow WW (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998: 447-458.
- Murphy SP, Abrams BF. Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am J Public Health* 1993; 83: 1161-1163.
- Knopp RH, Boroush MA, O'Sullivan JB. Lipid metabolism in pregnancy. II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat. *Metabolism* 1975; 24: 481-493.
- Ludeña MC, Mena MA, Salinas M *et al*. Effects of alcohol ingestion in the pregnant rat on daily food intake, offspring growth and metabolic parameters. *Gen Pharmacol* 1983; 14: 327-332.
- Villar J, Cogswell M, Kestler E *et al*. Effect of fat and fat-free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1344-1352.
- Spencer JAD, Chang TC, Jones J *et al*. Third trimester fetal growth and umbilical venous blood concentrations of IGF-1, IGFBP-1, and growth hormone at term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1995; 73: F87-F90.
- Muscari SK, Gray-Donald K, Koski KG. Timing of weight gain during pregnancy: Promoting fetal growth and minimizing maternal weight retention. *Int J Obes* 1996; 20: 526-532.
- 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.
- Chaves JM, Herrera E. In vitro glycerol metabolism in adipose tissue from fasted pregnant rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1978; 85: 1299-1306.
- Martín-Hidalgo A, Holm C, Belfrage P *et al*. Lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and mRNA in rat adipose tissue during pregnancy. *Am J Physiol* 1994; 266: E930-E935.
- Freinkel N, Metzger B, Herrera E *et al*. The effects of pregnancy on metabolic fuels. *Excepta Med Int Cong Sec* 1970; 231: 656-666.
- Freinkel N. Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-1035.
- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-389.
- Spellacy WN, Goetz FC. Plasma insulin in normal late pregnancy. *N Engl J Med* 1963; 268: 988-991.
- Martín A, Zorzano A, Caruncho I *et al*. Glucose tolerance tests and "in vivo" response to intravenous insulin in the unanaesthetized late pregnant rat and their consequences to the fetus. *Diabetes Metab* 1986; 12: 302-307.

26. Knopp RH, Ruder HJ, Herrera E *et al.* Carbohydrate metabolism in pregnancy VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1970; 65:352-360.
27. Freinkel N, Herrera E, Knopp RH *et al.* Metabolic realignments in late pregnancy: a clue to diabetogenesis. En: Camarini Davalos R, Cole HS (eds.). *Early diabetes*. New York: Academic Press, 1970: 205-215.
28. Kalkhoff R, Schalch DS, Walker JL *et al.* Diabetogenic factors associated with pregnancy. *Trans Assoc Am Physicians* 1964; 77: 270-280.
29. Herrera E, Zorzano A. Is the rat a proper model for studying the diabetogenic tendencies in pregnancy? En: Shafrir E, Renold AE (eds.) *Lessons from animal diabetes*. London: Libby Co. 1984: 699-704.
30. Assel B, Rossi K, Kalhan S. Glucose metabolism during fasting through human pregnancy: Comparison of tracer method with respiratory calorimetry. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 265: E351-E356.
31. Zorzano A, Herrera E. Effects of anesthetics and starvation on in vivo gluconeogenesis in virgin and pregnant rats. *Metabolism* 1984; 33: 553-558.
32. Moe AJ. Placental amino acid transport. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 268: C1321-C1331.
33. Aldoretta PW, Hay WW, Jr. Fetal nutrition. *Nutr Res* 1994; 14: 929-965.
- 33 bis. Sibley CP, Boyd RDH. Mechanisms of transfer across the human placenta. En: Polin RA, Fox WW (eds.). *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W. B. Saunders, 1998: 77-89.
34. Silver M, Fowden AL, Taylor PM *et al.* Blood amino acids in the pregnant mare and fetus: The effects of maternal fasting and intrafetal insulin. *Exp Physiol* 1994; 79: 423-433.
35. Martín A, Palacín M, Lasunción MA *et al.* Fetal/maternal plasma amino acid relationships in the streptozotocin diabetic rat. En: Cuezva JM, Pascual Leone AM, Patel MS (eds.). *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*. New York: Plenum Press, 1990: 277-282.
36. Lin ECC. Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Ann Rev Biochem* 1977; 46: 765-795.
37. Peroni O, Large V, Beylot M. Measuring gluconeogenesis with [2-¹³C]glycerol and mass isotopomer distribution analysis of glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 269: E516-E523.
38. Previs SF, Fernandez CA, Yang DW *et al.* Limitations of the mass isotopomer distribution analysis of glucose to study gluconeogenesis - Substrate cycling between glycerol and triose phosphates in liver. *J Biol Chem* 1995; 270: 19806-19815.
39. Kalapos MP, Riba P, Garzó T *et al.* Gluconeogenic precursors stimulate acetone metabolism in isolated murine hepatocytes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 705-709.
40. Liu KJ-M, Drucker Y, Jarad J. Hepatic glycerol metabolism in tumorous rats: A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *Cancer Res* 1995; 55: 761-766.
41. Chaves JM, Herrera E. In vivo glycerol metabolism in the pregnant rat. *Biol Neonate* 1980; 37: 172-179.
42. Zorzano A, Herrera E. Comparative utilization of glycerol and alanine as liver gluconeogenic substrates in the fed late pregnant rat. *Int J Biochem* 1986; 18: 583-587.
43. Leturque A, Hauguel S, Ferré P *et al.* Glucose metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987; 51: 64-69.
44. Leturque A, Ferré P, Burnol A-F *et al.* Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. *Diabetes* 1986; 35: 172-177.
45. Ramos P, Herrera E. Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1995; 269: E858-E863.
46. DiGiacomo JE, Hay WWJ. Placental-fetal glucose exchange and placental glucose consumption in pregnant sheep. *Am J Physiol* 1990; 258: E360-E367.
47. Jansson T, Wennergren M, Illsley NP. Glucose transporter protein expression in human placenta throughout gestation and in intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1554-1562.
48. Père MC. Maternal and fetal blood levels of glucose, lactate, fructose, and insulin in the conscious pig. *J Anim Sci* 1995; 73: 2994-2999.
49. Hay WW, Jr. Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm Res* 1994; 42: 215-222.
50. Bissonette JM. Studies in vivo of glucose transfer across the guinea-pig placenta. *Placenta* 1981; supl. 2: 155-162.
51. Hauguel-de Mouzon S, Leturque A, Alsat E *et al.* Developmental expression of GLUT1 glucose transporter and c-fos genes in human placental cells. *Placenta* 1994; 15: 35-46.
52. Boileau P, Mrejen C, Girard J *et al.* Overexpression of GLUT3 placental glucose transporter in diabetic rats. *J Clin Invest* 1995; 96: 309-317.
53. Takata K, Kasahara T, Kasahara M *et al.* Immunolocalization of glucose transporter GLUT1 in the rat placental barrier: Possible role of GLUT1 and the gap junction in the transport of glucose across the placental barrier. *Cell Tissue Res* 1994; 276: 411-418.
54. Gordon MC, Zimmerman PD, Landon MB *et al.* Insulin and glucose modulate glucose transporter messenger ribonucleic acid expression and glucose uptake in trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1089-1097.
55. Palacín M, Lasunción 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.
56. Marconi AM, Davoli E, Cetin I *et al.* Impact of conceptus mass on glucose disposal rate in pregnant women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1993; 264: E514-E518.
57. Palacín M, Lasunción MA, Herrera E. Transporte de metabolitos a través de la placenta. *Rev Esp Pediat* 1984; 40: 163-198.
58. Palacín M, Lasunción MA, Martín A *et al.* Decreased uterine blood flow in the diabetic pregnant rat does not modify the augmented glucose transfer to the fetus. *Biol Neonate* 1985; 48: 97-203.
59. Belfrage P, Fredrikson G, Nilsson NO *et al.* Regulation of adipose-tissue lipolysis by phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Int J Obes* 1981; 5: 635-641.
60. Nilsson NO, Stralfors P, Fredrikson G *et al.* Regulation of adipose tissue lipolysis: effects of noradrenaline and insu-

- lin on phosphorylation of hormone-sensitive lipase and on lipolysis in intact rat adipocytes. *FEBS Lett* 1980; 111: 125-130.
61. Belfrage P, Fredrikson G, Nilsson NO *et al.* Regulation of adipose tissue lipolysis: phosphorylation of hormone-sensitive lipase in intact rat adipocytes. *FEBS Lett* 1980; 111: 120-124.
 62. Belfrage P, Fredrikson G, Olsson H *et al.* Molecular mechanisms for hormonal control of adipose tissue lipolysis. *Int J Obes* 1985; 9 (Suppl 1): 129-135.
 - 62 bis. Langin D, Laurell H, Holst LS *et al.* Gene organization and primary structure of human hormone-sensitive lipase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 4897-4901.
 63. Stralfors P, Bjorgell P, Belfrage P. Hormonal regulation of hormone-sensitive lipase in intact adipocytes: identification of phosphorylated sites and effects on the phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3317-3321.
 64. Belfrage P, Fredrikson G, Olsson H *et al.* Regulation of adipose tissue lipolysis through reversible phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Adv Cyclic Nucleotide Protein Phosphorylation Res* 1984; 17: 351-359.
 65. Stralfors P, Olsson H, Belfrage P. Hormone-sensitive lipase. En: Boyer PD, Krebs EG (eds.). *The enzymes*, vol. XVIII. Orlando: Academic Press, Inc., 1987: 147-179.
 66. Robinson J, Newsholme EA. Glycerol kinase activities in rat heart and adipose tissue. *Biochem J* 1967; 104: 2c-4c.
 67. Herrera E, Lamas L. Utilization of glycerol by rat adipose tissue in vitro. *Biochem J* 1970; 120: 433-434.
 68. Palacín M, Lasunción MA, Herrera E. Utilization of glucose, alanine, lactate, and glycerol as lipogenic substrates by periuterine adipose tissue in situ in fed and starved rats. *J Lipid Res* 1988; 29: 26-32.
 69. Herrera E, Knopp RH, Freinkel N. Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during fasting in late pregnancy in the rat. *Endocrinology* 1969; 84: 447-450.
 70. Young JB, Landsberg L. Sympathoadrenal activity in fasting pregnant rats. Dissociation of adrenal medullary and sympathetic nervous system responses. *J Clin Invest* 1979; 64: 109-116.
 71. Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV *et al.* The role of adrenergic mechanisms in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 1976; 58: 7-15.
 72. Goldfien A, Zieleli S, Despointes RH *et al.* The effect of hypoglycemia on the adrenal secretion of epinephrine and norepinephrine in the dog. *Endocrinology* 1958; 62: 749-757.
 73. Chaves JM, Herrera E. In vitro response of glycerol metabolism to insulin and adrenalin in adipose tissue from fed and fasted rats during pregnancy. *Biol Neonate* 1980; 38: 139-145.
 74. Herrera E, Gómez Coronado D, Lasunción MA. Lipid metabolism in pregnancy. *Biol Neonate* 1987; 51: 70-77.
 75. Carmaniu S, Herrera E. Effect of evisceration on the disposal of (14C)-palmitate in the rat. *Arch Int Physiol Biochim* 1979; 87: 955-961.
 76. Mampel T, Camprodón R, Solsona J *et al.* Changes in circulating glycerol, free fatty acids and glucose levels following liver transplant in the pig. *Arch Int Physiol Biochim* 1981; 89: 195-199.
 77. Mampel T, Villarroya F, Herrera E. Hepatectomy-nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 131: 1219-1225.
 78. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Hepatic metabolism of [1-14C]oleate in pregnancy. *Biochim Biophys Acta* 1980; 619: 471-481.
 79. Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M. Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* 1980; 107: 584-596.
 80. Scow RO, Chernick SS, Brinley MS. Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *Am J Physiol* 1964; 206: 796-804.
 81. Shambaugh GE. Ketone body metabolism in the mother and fetus. *Fed Proc* 1985; 44: 2347-2351.
 82. Shambaugh GE, Metzger BE, Radosevich JA. Nutrient metabolism and fetal brain development. En: Herrera E, Knopp RH (eds.). *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 213-231.
 83. Patel MS, Johnson CA, Rctan R *et al.* The metabolism of ketone bodies in developing human brain: development of ketone-body utilizing enzymes and ketone bodies as precursors for lipid synthesis. *J Neurochem* 1975; 25: 905-908.
 84. Herrera E, Lasunción MA, Martín A *et al.* Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy. En: Herrera E, Knopp RH (eds.). *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 1-18.
 85. Beaton GH, Beare J, Ryy MH *et al.* Protein metabolism in the pregnant rat. *J Nutr* 1954; 54: 291-313.
 86. 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.
 87. López Luna P, Maier I, Herrera E. Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol Neonate* 1991; 60: 29-38.
 88. Herrera E, Lasunción MA, Gómez Coronado D *et al.* Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1575-1583.
 89. Siega-Riz AM, Adair LS. Biological determinants of pregnancy weight gain in a Filipino population. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 365-372.
 90. Piers LS, Diggavi SN, Thangam S *et al.* Changes in energy expenditure, anthropometry, and energy intake during the course of pregnancy and lactation in well-nourished Indian women. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 501-513.
 91. 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.
 92. Fain JM, Scow RO. Fatty acid synthesis in vivo in maternal and fetal tissues in the rat. *Am J Physiol* 1966; 210: 19-25.
 93. Palacín M, Lasunción MA, Asunción M *et al.* Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue in situ in the pregnant rat. *Metabolism* 1991; 40: 534-539.
 94. Braun JEA, Severson DL. Regulation of synthesis, proces-

- sing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem J* 1992; 287: 337-347.
95. Lasunción MA, Herrera E. Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoproteins in adipose tissue preparations. *Biochem J* 1983; 210: 639-643.
 96. López-Luna P, Olea J, Herrera E. Effect of starvation on lipoprotein lipase activity in different tissues during gestation in the rat. *Biochim Biophys Acta Lipids Lipid Metab* 1994; 1215: 275-279.
 97. Otway S, Robinson DS. The significance of changes in tissue clearing-factor lipase activity in relation to the lipaemia of pregnancy. *Biochem J* 1968; 106: 677-682.
 98. Hamosh M, Clary TR, Chernick SS *et al.* Lipoprotein lipase activity of adipose and mammary tissue and plasma triglyceride in pregnant and lactating rats. *Biochim Biophys Acta* 1970; 210: 473-482.
 99. Ramírez I, Llobera M, Herrera E. Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism* 1983; 32: 333-341.
 100. Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* 1992; 41: 1651-1659.
 101. Álvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A *et al.* Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 1996; 37: 299-308.
 102. Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA *et al.* Lipoprotein metabolism in pregnancy. En: Herrera E, Knopp RH (eds.). *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 19-51.
 103. Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP *et al.* Correlation of hormones with lipid and lipoprotein levels during normal pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 704-712.
 104. Argiles J, Herrera E. Lipids and lipoproteins in maternal and fetus plasma in the rat. *Biol Neonate* 1981; 39: 37-44.
 105. Montes A, Humphrey J, Knopp RH *et al.* Lipid metabolism in pregnancy. VI. Lipoprotein composition and hepatic lipids in the fed pregnant rat. *Endocrinology* 1978; 103: 1031-1038.
 106. Humphrey JL, Childs MT, Montes A *et al.* Lipid metabolism in pregnancy. VII. Kinetics of chylomicron triglyceride removal in the fed pregnant rat. *Am J Physiol* 1980; 239: E81-E87.
 107. Iglesias A, Montelongo A, Herrera E *et al.* Changes in cholesteryl ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum. *Clin Biochem* 1994; 27: 63-68.
 108. Kuusi T, Nikkilä EA, Tikkanen MJ *et al.* Function of hepatic lipase in lipoprotein metabolism. En: Schettler G, Gotto AM, Middelhoff G, Hanicht AJR, Jurutka KR (eds.). *Atherosclerosis VI*. Berlin: Springer Verlag, 1982: 628-632.
 109. Kuusi T, Saarni H, Nikkilä EA. Evidence for the role of hepatic endothelial lipase in the metabolism of plasma high density lipoproteins in man. *Atherosclerosis* 1980; 36: 589-593.
 110. Barter PJ, Hopkins GJ, Rajaram OV, Rye KA. Factors that induce changes in the particle size of high density lipoproteins. En: Fidge NH, Nestel PJ (eds.). *Atherosclerosis VII*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. 1986: 187-190.
 111. Applebaum DM, Goldberg AP, Pykalisto OJ *et al.* Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity. Selective decline in hepatic triglyceride lipase. *J Clin Invest* 1977; 59: 601-608.
 112. Vilaró S, Reinc M, Ramírez I *et al.* Intralipid administration induces a lipoprotein lipase-like activity in the livers of starved adult rats. *Biochem J* 1986; 236: 273-278.
 113. Vilaró S, Llobera M, Bengtsson-Olivecrona G *et al.* Lipoprotein lipase uptake by the liver: localization, turnover, and metabolic role. *Am J Physiol* 1988; 254: G711-G722.
 114. Uauy-Dagach R, Mena P. Nutritional role of omega-3 fatty acids during the perinatal period. *Clin Perinatol* 1995; 22: 157-175.
 115. Argiles J, Herrera E. Appearance of circulating and tissue ¹⁴C-lipids after oral ¹⁴C-tripalmitate administration in the late pregnant rat. *Metabolism* 1989; 38: 104-108.
 116. Herrera E, Martín A, Montelongo A *et al.* Serum lipid profile in diabetic pregnancy. *Avanc Diabet* 1992; 5 (Supl. 1): 73-84.
 117. Soria A, Chicco A, Mocchiutti N *et al.* A sucrose-rich diet affects triglyceride metabolism differently in pregnant and nonpregnant rats and has negative effects on fetal growth. *J Nutr* 1996; 126: 2481-2486.
 118. Herrera E, Ramos P, López-Luna P *et al.* Metabolic interactions during pregnancy in preparation for lactation. En: Serrano Rios M, Sastre A, Perez Juez MA, Entrala A, De Sabesti C (eds.). *Dairy products in human health and nutrition*. Rotterdam: A.A. Balkema, 1994: 189-197.
 119. Da Costa THM, Williamson DH. Regulation of rat mammary-gland uptake of orally administered [¹⁴C]triolein by insulin and prolactin: Evidence for bihormonal control of lipoprotein lipase activity. *Biochem J* 1994; 300: 257-262.
 120. Scow RO, Chernick SS. Role of lipoprotein lipase during lactation. En: Borensztajn J (ed.). *Lipoprotein lipase*. Chicago: Evener Publishers Inc. 1987: 149-186.
 121. López-Luna P, Muñoz T, Herrera E. Body fat in pregnant rats at mid- and late-gestation. *Life Sci* 1986; 39: 1389-1393.
 122. Muñoz C, López-Luna P, Herrera E. Glucose and insulin tolerance tests in the rat on different days of gestation. *Biol Neonate* 1995; 68: 282-291.
 123. Muñoz C, López-Luna P, Herrera E. Glucose tolerance tests during gestation in the unanesthetized rat. *Rev Esp Fisiol* 1992; 48: 97-102.
 124. Fisher PM, Hamilton PM, Sutherland HW *et al.* The effect of pregnancy on intravenous glucose tolerance. *Br J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 285-290.
 125. Hornnes PJ, Kühl C. Cortisol and glucose tolerance in normal pregnancy. *Diabete Metab* 1984; 10: 1-6.

126. Crombach G, Siebolds M, Mies R. Insulin use in pregnancy. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 89-100.
127. Herrera E. Contradiciones y realidades de los efectos de la insulina sobre el metabolismo. *Avanc Diabet* 1990; 3: 3-19.
128. Martín A, Herrera E. Different responses to maternal diabetes during the first and second half of gestation in the streptozotocin-treated rat. *Isr J Med Sci* 1991; 27: 442-448.
129. Leturque A, Burnol A-F, Ferré P *et al.* Pregnancy-induced insulin resistance in the rat: assessment by glucose clamp technique. *Am J Physiol* 1984; 246: E25-E31.
130. Ramos P, Herrera E. Comparative responsiveness to prolonged hyperinsulinemia between adipose-tissue and mammary-gland lipoprotein lipase activities in pregnant rats. *Early Pregnancy: Biol and Med* 1996; 2: 29-35.
- 130 bis. Carrascosa JM, Ramos P, Molero JC *et al.* Changes in the kinase activity of the insulin receptor account for an increased insulin sensitivity of mammary gland in late pregnancy. *Endocrinology* 1998; 139: 520-526.
131. Hagerman DD. Metabolism of tissues from pregnant, diabetic rats in vitro. *Endocrinology* 1962; 70: 88-94.
132. Martín A, Ramos P, Herrera E. Modulation of lipoprotein lipase activity in adipose tissue during late pregnancy. En: Medina JM, Quero J (eds.). *Physiologic basis of perinatal care*. Madrid: Ediciones Ergon, 1993: 117-122.
133. Herrera E, Ramos P, Martín A. Control by insulin of adipose tissue lipoprotein lipase activity during late pregnancy in the rat. En: Shafrir E (ed.). *Frontiers in diabetes research. Lessons from animal diabetes III*. London: Smith-Gordon, 1990: 551-554.
134. Zorzano A, Palacín M, Testar X. Insulin resistance in pregnancy. En: Herrera E, Knopp RH (eds.). *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, 1992: 69-92.
135. Polderman KH, Gooren LJG, Asscheman H *et al.* Induction of insulin resistance by androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 265-271.
136. Buchanan TA, Kitzmiller JL. Metabolic interactions of diabetes and pregnancy. *Annu Rev Med* 1994; 45: 245-260.
137. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC *et al.* Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 568-574.
138. Smith U. Carbohydrates, fat, and insulin action. *Am J Clin Nutr* 1994; 59 Suppl. 686S-689S.
139. Solymoss BC, Marcil M, Chaour M *et al.* Fasting hyperinsulinism, insulin resistance syndrome, and coronary artery disease in men and women. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1152-1156.
140. Poothullil JM. Obesity, hyperlipidemia and non-insulin-dependent diabetes: A unified theory. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 85-89.
141. Karhapää P, Voutilainen E, Malkki M, Laakso M. Obese men with type IIb hyperlipidemia are insulin resistant. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1469-1475.
142. Bonet B, Herrera E. Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat. *Endocrinology* 1991; 129: 210-216.
143. 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.
144. Lasunción MA, Testar X, Palacín M *et al.* Method for the study of metabolite transfer from rat mother to fetus. *Biol Neonate* 1983; 44: 85-92.
145. Bellido J, Herrera E. Utilization of pyruvate, alanine and glutamate by isolated fat cells and their effects on glycerol metabolism. *Rev Esp Fisiol* 1978; 34: 429-436.