

ASPECTOS BASICOS DE LAS ADAPTACIONES METABOLICAS EN LA MADRE DURANTE LA GESTACION Y RELACIONES MATERNO-FETALES

Emilio Herrera

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina.
Universidad de Alcalá de Henares y Hospital Ramón y Cajal,
28034 Madrid

Introducción

El incremento de la masa corporal de la madre durante la gestación no corresponde únicamente a las estructuras feto-placentarias. La madre acumula una considerable proporción de reservas energéticas, siendo el principal componente de ese acúmulo las grasas corporales, aunque realmente hay un incremento en la masa de prácticamente todos sus órganos y tejidos (1). En la mujer, las grasas corporales llegan a constituir hasta un 28 % de todo el peso que gana durante la gestación (1), y en la rata ese porcentaje alcanza el 21 % (2). El aumento de esas reservas tiene lugar durante los dos primeros tercios de la gestación, antes de que se inicie el crecimiento del «conceptus» (feto, líquido amniótico y placenta) (Figura 1). En el último tercio de la gestación, las reservas lipídicas de la madre permanecen inalteradas o incluso llegan a disminuir (1, 3). El intenso drenaje de metabolitos hacia el feto que tiene lugar durante esta fase garantiza su rápido desarrollo, pero fuerza a la madre a movilizar y consumir una considerable proporción de las reservas acumuladas. Es obvio pensar que estos cambios metabólicos están regidos tanto por variaciones en la ingesta (y es bien conocida la hiperfagia de la madre durante la gestación) como por cambios hormonales, que serán comentados posteriormente y en capítulos siguientes.

Así pues, en la gestación, se ponen de manifiesto dos etapas bien diferenciadas desde el punto de vista metabólico. La primera podría denominarse «anabólica», en que el crecimiento de las estructuras feto-placentarias es mínimo, y en ella la madre aumenta su peso corporal con el almacenaje de una importante reserva grasa. La segunda podría denominarse «catabólica», aunque este término no resulta muy afortunado ya que no tiene lugar en ella una reducción de la masa corporal de la madre, sino un incremento simultáneo de procesos de síntesis y degradación que permiten una redistribución de las reservas disponibles en beneficio del crecimiento fetal.

Es importante hacer énfasis del importante papel que tienen los cambios que ocurren en la madre durante la primera etapa de la gestación para asegurar

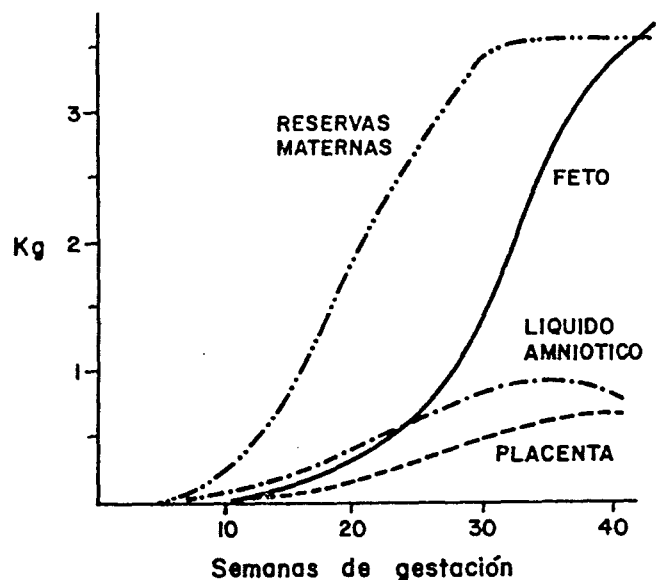


Figura 1. Ganancia de peso durante la gestación en la mujer. Adaptado de las referencias 1 y 5.

la adecuada disponibilidad de reservas en la última fase. Recientemente nosotros hemos observado que en ratas tiroidectomizadas, el incremento de peso corporal libre de «conceptus» de la madre durante la etapa «anabólica» es inferior al de ratas tratadas con hormonas tiroideas, y esta diferencia no desaparece en la última etapa de la gestación a pesar de ser tratadas las primeras con dosis de sustitución de tiroxina (4). Es bien conocido que al final de la gestación tiene lugar una respuesta acelerada al ayuno (5), y precisamente en aquellos animales que fueron hipotiroideos durante la primera etapa pero no la segunda de su preñez, esa respuesta al ayuno en cuanto a incremento de ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y glicerol en sangre resultó ser mucho menor que en los controles (4). Así pues, la imposibilidad de un adecuado incremento de las reservas energéticas en la madre durante esa etapa «anabólica» de la gestación, le compromete durante la última fase, y ello ha de repercutir incluso en la disponibilidad de sustratos al feto.

Cambios metabólicos y hormonales en la madre durante la primera fase de la gestación

Como hemos indicado arriba, en la primera fase de la gestación, el crecimiento fetal y sus requerimientos metabólicos son mínimos, pero la madre incrementa sus propias estructuras, y de entre ellas cabe destacar el acumulo de grasas (2, 3, 6). Este cambio en la madre se inicia al final del primer tercio

de la gestación y se desarrolla plenamente durante el segundo tercio (Figura 1). Esto ocurre en presencia de una intensa hiperfagia e hiperinsulinemia de la madre (7), y aunque la glucemia basal se encuentra inalterada, ya en el segundo tercio de la gestación se produce un manifiesto deterioro de la tolerancia a la glucosa (8). Se ha descrito, además, que en esta fase aún no tiene lugar una reducción de la sensibilidad a la insulina, e incluso se ha propuesto que puede estar aumentada (9). Todo ello va a condicionar gran parte de los cambios metabólicos que ocurren en la madre.

En animales experimentales se ha demostrado que durante esta fase de la gestación se manifiesta un aumento de la lipogénesis en todas las estructuras maternas (tejido adiposo, hígado y «carcasa») (7, 10, 11). En mitad de la gestación también se ha descrito una aumentada actividad lipoproteína lipasa del tejido adiposo de la madre (12, 13). Esta enzima es responsable de la hidrólisis de los triglicéridos de las lipoproteínas circulantes ricas en ellos (VLDL y quilomicrones), y nosotros hemos demostrado que los dos productos de esa hidrólisis, ácidos grasos y glicerol, son captados por el tejido subyacente como resultado de la acción de dicha enzima (14, 15). Así pues, la confluencia de una activa lipogénesis e incrementada captación de los lípidos circulantes por los distintos tejidos (particularmente el adiposo), justifica el acumulo de depósitos grasos en la madre durante los dos primeros tercios de la gestación. En la última parte de este período se inicia ya un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos (12) y de ácidos grasos libres (7) en la madre. De hecho, hay un ligero incremento de la actividad lipolítica del tejido adiposo (11), que bien podría coincidir con el inicio de la fase de crecimiento exponencial del feto.

También durante esta etapa de la gestación tienen lugar cambios importantes en el metabolismo de los aminoácidos, y en particular en su canalización hacia la síntesis de glucosa. Este tema es desarrollado ampliamente en los capítulos 2 y 11, por lo que transferimos a él los detalles relacionados con el mismo.

No conocemos de qué forma los cambios endocrinos que tienen lugar en la madre durante esta etapa de la gestación contribuyen a las adaptaciones metabólicas que en ella ocurren. Como se observa en la Figura 2, los niveles plasmáticos de gonadotropina coriónica (HCG) aumentan al poco tiempo de la implantación, disminuyendo posteriormente (6), pero esta hormona sabemos que tiene escasos efectos sobre los órganos no-reproductores. El principal efecto de la HCG es el mantener el cuerpo lúteo durante la primera fase de la gestación, el cual, a su vez, aporta el apoyo hormonal necesario para el desarrollo del «conceptus», hasta que la placenta produce suficientes cantidades de estrógenos.

Los niveles circulantes de lactógeno placentario (HPL o somatotropina coriónica, HCS), aumentan progresivamente con la gestación (16) (Figura 2). Procede del sincitiotrofoblasto, y mientras que sus efectos en los órganos reproductores no se conocen bien, parece jugar un papel importante como factor de crecimiento para el feto y/o para la placenta. La similitud estructural del HPL con la hormona del crecimiento, coincide también con la de sus efectos metabólicos. El hecho de que los niveles de HPL aumenten intensa y

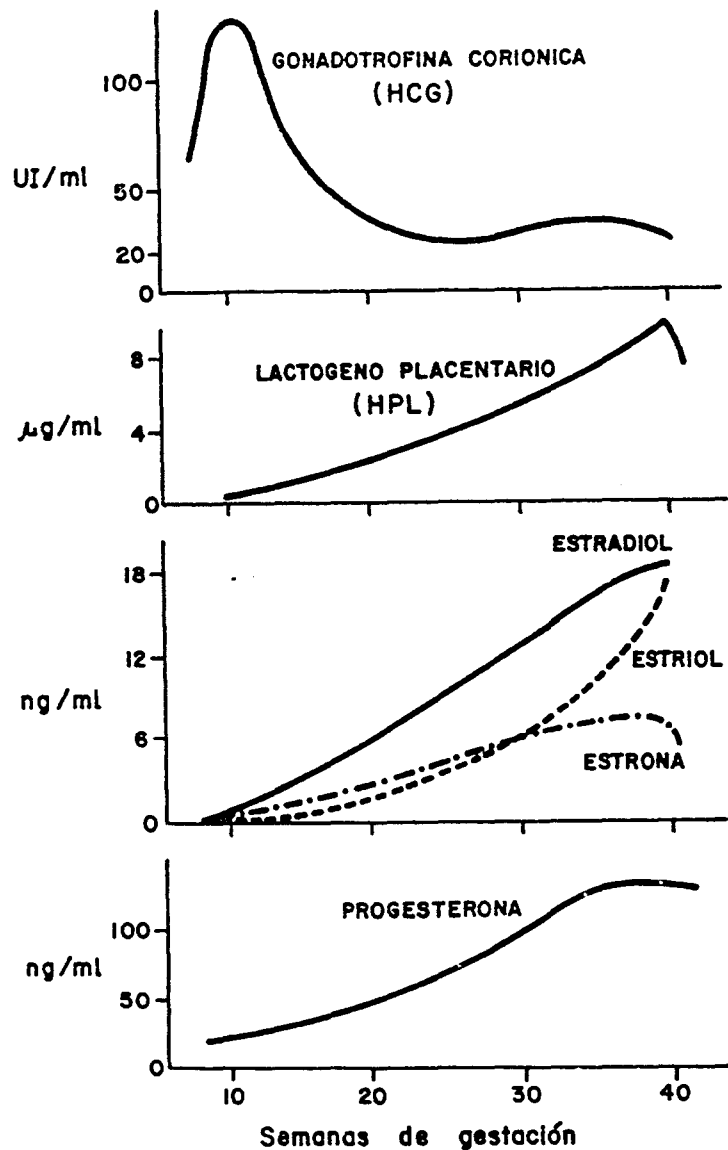


Figura 2. Niveles plasmáticos de hormonas durante la gestación en la mujer. Adaptado de las referencias 6, 14, 17 y 18

progresivamente a partir de la mitad de la gestación, podría explicar las manifestaciones catabólicas que se observan en la madre a partir de ese tiempo.

Los estrógenos (estrone, estradiol y estriol), aumentan progresivamente durante la gestación (17) (Figura 2). Aunque inicialmente se sintetizan en el cuerpo lúteo, en las etapas más avanzadas de la gestación su procedencia es múltiple y compleja, con participación de estructuras de la madre tanto como del feto y la placenta. A parte de sus efectos sobre el útero y los tejidos reproductores, los estrógenos estimulan la síntesis de globulinas que ligan otras hormonas, y con ello producen un incremento de los niveles circulantes de éstas, aunque en la mayoría de los casos, la cantidad de hormona libre (y biológicamente activa) permanece inalterada (6). Los estrógenos también participan en las adaptaciones metabólicas que tienen lugar en la madre, aunque no está bien establecido su papel específico en los cambios que en ella ocurren.

Los niveles plasmáticos de progesterona también aumentan progresivamente durante la gestación (18) (Figura 2). Procede inicialmente del cuerpo lúteo, pero posteriormente su fuente principal es la placenta. Se le ha achacado a la progesterona la responsabilidad de varios de los cambios anatómicos que ocurren en la madre durante la gestación, con especial incidencia en la relajación de la musculatura lisa (tracto genital y atonía de los tractos gastro-intestinal y urinario). Se ha demostrado que la progesterona estimula la secreción de insulina (19) y que tiene efectos sobre procesos metabólicos tales como la gluconeogénesis (20), pudiendo así participar de forma activa en el control de las adaptaciones metabólicas que ocurren en la madre.

Adaptaciones metabólicas en el último tercio de la gestación

Los niveles circulantes de las hormonas anteriormente comentadas, y en particular HPL, estrógenos y progesterona, aumentan en paralelo con el incremento de la masa de la placenta. Estas hormonas tienen efectos anti-insulínicos, lo que junto a la capacidad de la placenta para degradar insulina (21) producen un incremento de las necesidades insulínicas de la madre. De hecho, en la última etapa de la gestación hay un aumento de sensibilidad de la célula β -pancreática a los estímulos insulínotropicos, y un acelerado intercambio («turnover») de la insulina (5). Los elevados niveles de insulina circulante en la madre son contrarrestados por una aumentada resistencia a la hormona, que comentaremos más adelante. Estos cambios hormonales, junto con el mayor ritmo de crecimiento y desarrollo del «conceptus» (y consiguientemente, de sus necesidades de nutrientes), condicionan los cambios metabólicos que ocurren en la madre durante el último tercio de la gestación.

Metabolismo hidrocarbonado

Los niveles circulantes de glucosa disminuyen en la madre durante la última fase de la gestación, y ello se ha observado tanto en la mujer (22) como

en la rata (23), siendo este cambio aún más pronunciado en situación de ayuno. Esta hipoglucemia materna podría ser consecuencia bien de una reducida síntesis de glucosa o de un aumento de su consumo. Como veremos a continuación, nosotros hemos estudiado ampliamente estas dos posibilidades en la rata, pudiendo concluir que al final de la gestación la actividad gluconeogénica de la madre se encuentra aumentada, pero el proceso está limitado por la reducida disponibilidad de sustratos producida por la continua e intensa extracción fetal. A su vez, la transferencia placentaria de glucosa supera con creces a la de otros metabolitos, y este activo drenaje de glucosa hacia el feto no parece ser compensado por aquella aumentada gluconeogénesis. Hemos estudiado la síntesis de glucosa «in vivo» a partir de piruvato (23-25), glicerol (26) y alanina (24, 25) radioactivos, observando que la aparición de glucosa- C^{14} en sangre era igual o superior en la rata preñada que en la control, dependiendo de la naturaleza del sustrato ofrecido. Como se resume en la Figura 3, la síntesis de glucosa es superior a partir de glicerol que a partir de piruvato y alanina cuando se ofertan al animal en cantidades equimoleculares, y en el caso de los dos primeros sustratos, la rata preñada los utiliza más eficazmente que la virgen control para la síntesis de glucosa, mientras que no se observan diferencias para el caso de la alanina (Figura 3). La suplementación del trazador radioactivo con sustrato frío (no-radioactivo) siempre conlleva una mayor producción de glucosa en la preñada, haciendo aún más patente la diferencia con la control (25). Estos datos permiten concluir que la actividad gluconeogénica está incrementada en la madre al final de la gestación y que su efectividad depende de la asequibilidad de los correspondientes sustratos. Realmente, el que el aumento de la gluconeogénesis a partir de alanina no sea tan patente como a partir de los otros sustratos estudiados, puede ser consecuencia de la forma en que los aminoácidos cruzan la placenta (ver más adelante), lo que hace que su asequibilidad para ser utilizados como sustratos gluconeogénicos por la madre sea limitada.

Mediante una técnica de infusión «in situ» del cuerno uterino de la rata, nosotros hemos podido determinar el transporte placentario de diversos metabolitos (27). Como veremos en el capítulo 4, y hemos revisado recientemente (28), la transferencia placentaria de glucosa es cuantitativamente muy superior que la de otros metabolitos, incluidos los aminoácidos. Esto ocurre a pesar de que la glucosa atraviesa la placenta por difusión facilitada mientras que los aminoácidos lo hacen por transporte activo (29), y ello hace que los niveles de la primera en plasma fetal estén siempre por debajo de los de la madre, mientras que los de los aminoácidos lo están por encima (30). Esa intensa transferencia placentaria de glucosa y la baja relación de ella entre el feto y la madre se mantienen incluso en condiciones patológicas, como es el caso en la diabetes materna (30, 31), y pueden ser consecuencia de la ausencia de gluconeogénesis en el feto y del rápido consumo por éste de dicho metabolito como sustrato energético preferente.

La relación entre gluconeogénesis, disponibilidad de sustratos y consumo de glucosa puede resumirse de forma esquemática como se indica en la Figura 4. En ella se presenta el caso de la alanina, que siendo derivada del metabolismo muscular es un sustrato típicamente gluconeogénico. La utili-

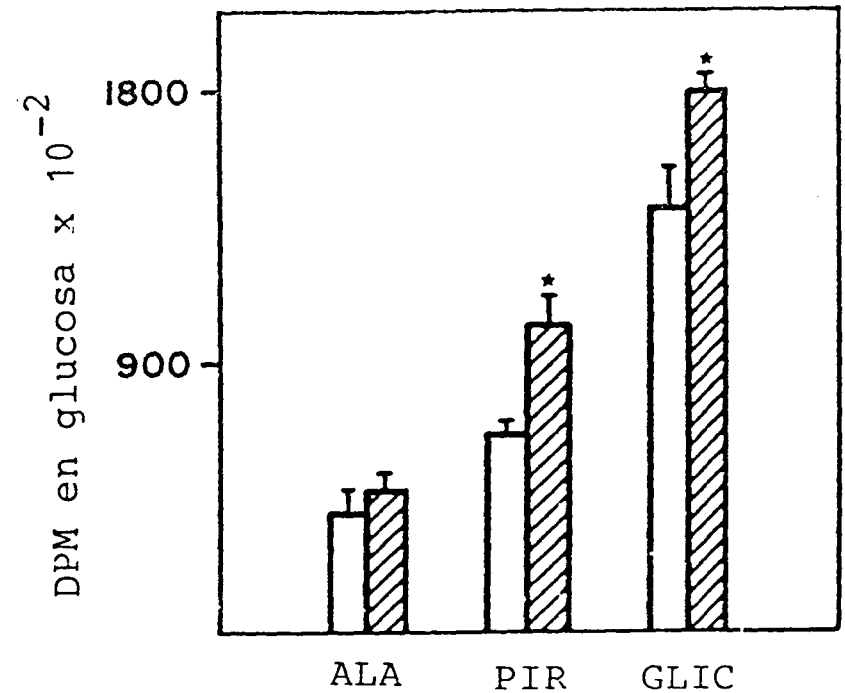


Figura 3. Formación de glucosa- C^{14} , a los 5 min. de la inyección intravenosa de 10 gCi/0.2 mmol/200 g de peso corporal de alanina- $U-C^{14}$ (ALA), piruvato- $3-C^{14}$ (PIR) o glicerol- $U-C^{14}$ (GLIC) a ratas preñadas, al día 21 de gestación (barras sombreadas) o a controles vírgenes (barras blancas), en ayunas de 24 h. La significatividad entre los dos grupos se indica por los asteriscos (* = $p < 0.05$). Datos tomados de la referencia 25.

zación de alanina para esta vía está sin embargo limitada por su «escape» hacia el feto, por lo que aunque la actividad de las enzimas gluconeogénicas se encuentre aumentada, su efectividad no es muy alta. Ello, unido al intenso drenaje de glucosa a través de la placenta, da lugar a la hipoglucemia materna. En condiciones de alimentación, esta situación es parcialmente contrarrestada por la aumentada ingesta materna. En ayunas, sin embargo, la hipoglucemia materna es muy intensa (24), lo que junto a los cambios hormonales que ocurren (algunos de ellos como consecuencia precisamente de esa hipoglucemia), desencadena un acelerado catabolismo, que ha sido también confirmado en la mujer embarazada (22).

Metabolismo lipídico

El efectivo acúmulo de reservas lipídicas en la madre durante la primera parte de la gestación, el continuo drenaje de glucosa, aminoácidos y otros

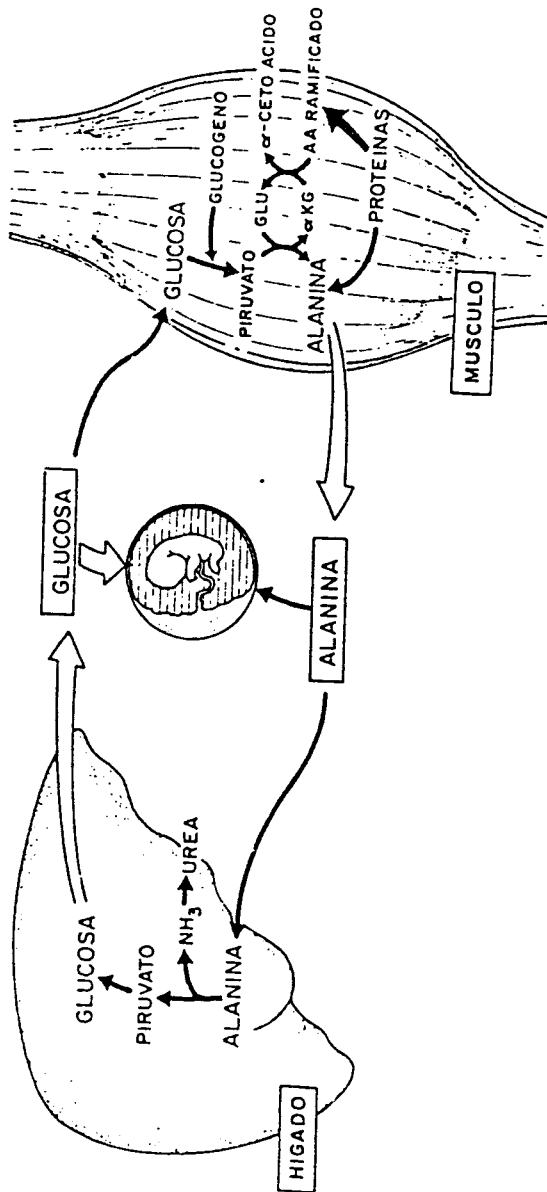


Figura 4. Relación entre gluconeogénesis, disponibilidad de alanina y consumo de glucosa al final de la gestación.

metabolitos hacia el feto, y la propia situación endocrina de la madre, hacen que en el último tercio de la gestación se manifieste un activo metabolismo lipídico. Comoquiera que los lípidos cruzan mal la placenta (29), esos cambios van dirigidos primariamente a satisfacer las propias necesidades maternas, aunque como veremos más adelante, de una forma indirecta también faciliten una mayor disponibilidad de sustratos para el feto.

Como se observa en la Figura 5, la lipólisis del tejido adiposo de la rata

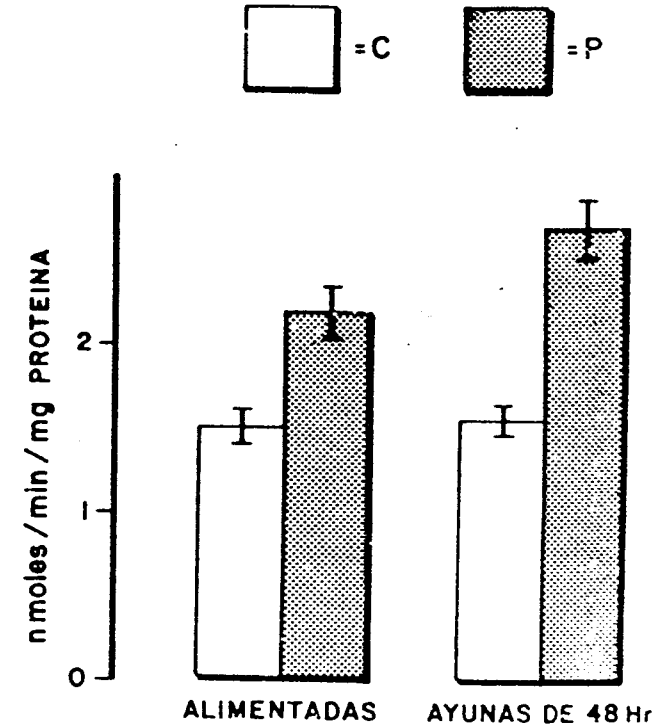


Figura 5. Actividad lipolítica (liberación neta de glicerol al medio de incubación, en trozos de tejido adiposo lumbar procedentes de ratas preñadas (19 días de gestación) (P) o controles vírgenes (C). La comparación estadística entre P y C es significativa ($p < 0.001$) tanto en ratas alimentadas como en ayunas. Datos tomados de la referencia 33.

preñada es muy superior a la que se encuentra en controles vírgenes, tanto en condiciones post-pandriales como en ayunas. Estos resultados confirman nuestros anteriores hallazgos (32, 33). En la Figura 6 hemos resumido las principales vías metabólicas del tejido adiposo. El balance entre lipólisis y esterificación determina la cantidad neta de ácidos grasos libres (FFA) y glicerol que salen a la circulación, y sus niveles en plasma son un reflejo de esa

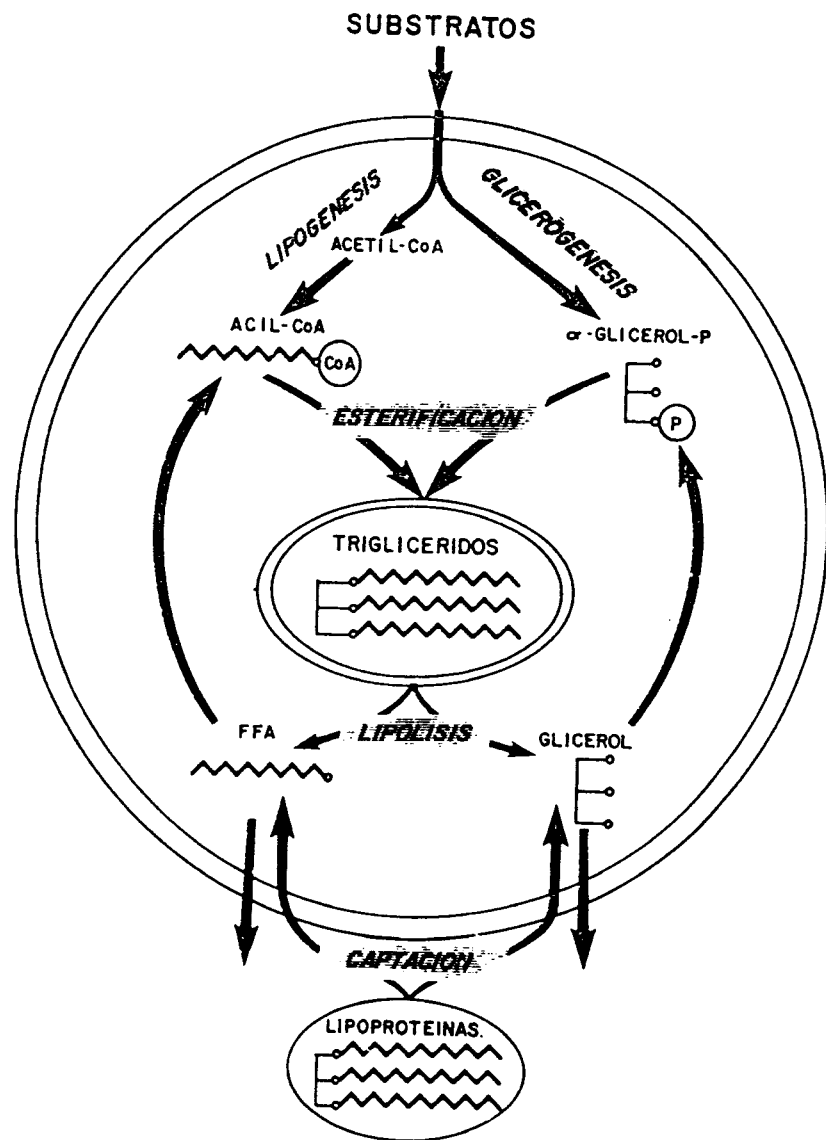


Figura 6. Esquema de las principales vías metabólicas del tejido adiposo.

relación. Al final de la gestación, la madre presenta aumentados los niveles circulantes de FFA y glicerol (26, 34), lo que indica que la aumentada actividad lipolítica en tejido adiposo prevalece sobre la esterificación, facilitando así una movilización neta de las reservas lipídicas acumuladas. El destino principal de estos productos de la lipólisis es el hígado (35), donde los ácidos grasos en su forma activa (acil-CoA) son esterificados en la síntesis de glicéridos o son degradados hasta acetil-CoA y cuerpos cetónicos en la β -oxidación, mientras que el glicerol, en forma de α -glicerolfosfato, es utilizado para la formación de glicéridos o canalizado hacia la síntesis de glucosa.

En condiciones de ayuno, la lipólisis está activada, y la utilización de ácidos grasos para la β -oxidación y de glicerol para la gluconeogénesis, prevalece sobre la canalización de ambos metabolitos hacia la formación de glicéridos. En el caso de la madre en ayunas, ambos procesos, la β -oxidación y la gluconeogénesis, se encuentran altamente estimulados (23-25), y ello redundará en un evidente beneficio para el feto. Los cuerpos cetónicos, productos inmediatos de la β -oxidación, alcanzan valores muy altos en el plasma de la madre en ayunas (23), y como cruzan fácilmente la placenta (29), alcanzan en la circulación fetal los mismos niveles que en la madre. Este cuadro metabólico concuerda con los resultados que se resumen en la Figura 7, donde tanto los niveles de ácidos grasos libres como de cuerpos cetónicos se encuentran muy aumentados en el plasma de la rata preñada en ayunas. Los ácidos grasos cruzan mal la placenta, por lo que sus niveles en el plasma fetal son mucho más bajos que en el materno, mientras que los cuerpos cetónicos están prácticamente al mismo nivel en ambos. Realmente esos cuerpos cetónicos pueden ser utilizados por el feto como sustratos energéticos preferentes (36), e incluso para la síntesis de lípidos en su tejido nervioso (37), por lo que constituyen una garantía para el desarrollo fetal en condiciones de intensa hipoglucemia de la madre, como es el caso en ayunas.

Los niveles de glicerol en plasma fetal, son normalmente inferiores a los de la madre (Figura 7), a pesar de que atraviesa la placenta por difusión simple (29). El incremento de los niveles circulantes de glicerol de la madre en ayunas es aprovechado por ésta para una más efectiva gluconeogénesis a partir de este sustrato (25). Esta interpretación concuerda con nuestros recientes hallazgos en la rata preñada hepatectomizada y nefrectomizada, donde la imposibilidad de hacer gluconeogénesis en la madre permite que aumenten los niveles de glicerol en la circulación fetal (38). Así pues, en condiciones normales (y particularmente en ayunas) el feto se aprovecha de forma indirecta de la aumentada liberación a la circulación materna del glicerol procedente de la lipólisis, ya que es transformado en glucosa por la madre, y esa glucosa es transferida al feto. Por este mecanismo de activa lipólisis, se garantiza la asequibilidad de glicerol para la síntesis de glucosa por la madre, cuando otros sustratos tales como los aminoácidos derivados del catabolismo protéico en el músculo son menos disponibles para dicha vía, debido a su transporte activo hacia el feto. Este conjunto de adaptaciones metabólicas que ocurren en la madre como respuesta al ayuno se resumen de forma esquemática en la Figura 8. En ella se pone de manifiesto el importante papel

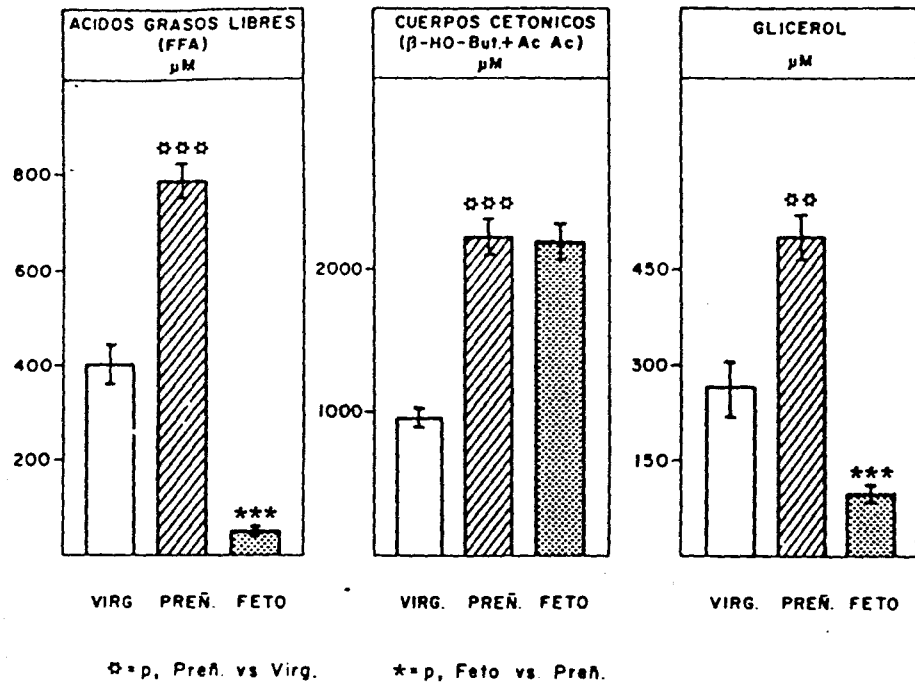


Figura 7. Niveles circulantes de metabolitos en ratas preñadas (19 días) y sus fetos, en ayunas de 48 horas.

que ejerce en el último tercio de la gestación el tejido adiposo acumulado en la madre durante los dos primeros tercios. Gracias a esta reserva energética, al final de la gestación la madre mantiene el continuo aporte de sustratos hacia el feto, incluso en ayunas. Al mismo tiempo, se preserva la homeostasis metabólica en la propia madre, ya que se facilita el aporte de sustratos derivados del metabolismo lipídico (en particular los cuerpos cetónicos) para muchos tejidos, garantizando así la disponibilidad de glucosa para aquellas estructuras, como el tejido nervioso, que dependen de este metabolito (Figura 8).

La hiperlipemia que se produce en la madre a partir del segundo tercio de la gestación, corresponde específicamente a un incremento en los niveles circulantes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, particularmente las VLDL (39). Dicha hiperlipemia es el resultado de la confluencia de un aumento en la producción endógena de triglicéridos (40) y una reducción en la desaparición de la circulación de esas lipoproteínas ricas en triglicéridos como consecuencia de una reducción de la actividad lipoproteína lipasa en el tejido adiposo de la madre (41, 42). Esta enzima cataliza la hidrólisis de los triglicéridos de las lipoproteínas circulantes ricas en ellos, y consecuentemente

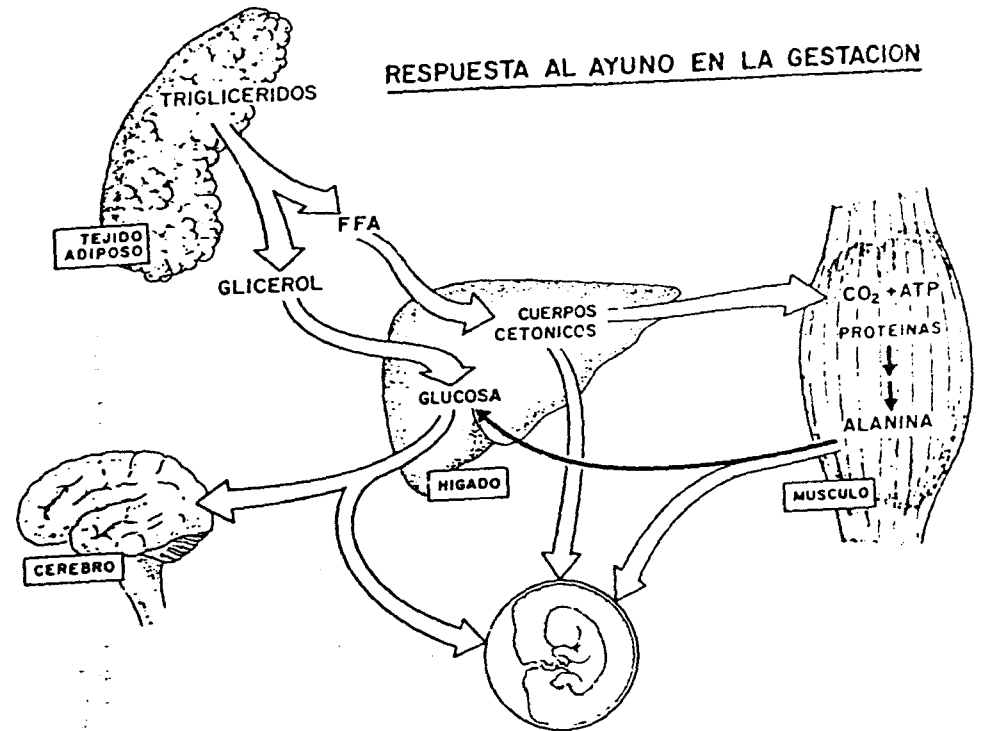


Figura 8. Adaptaciones metabólicas en la última fase de la gestación: respuesta al ayuno.

facilita la captación de los productos de la misma por el tejido (Figura 6), por lo que su disminución da lugar también a un enlentecimiento del catabolismo de dichas lipoproteínas. Mediante la administración oral de tripalmitina radioactiva, nosotros también hemos podido observar que los lípidos de la dieta llegan más eficazmente a la circulación en la rata preñada que en la virgen control (43). Ello sugiere la participación activa de la aumentada ingesta de la madre en el desarrollo de su hipertrigliceridemia. El esquema general del metabolismo lipídico en la etapa final de la gestación se resume en la Figura 9. En ella vemos cómo la aumentada liberación a la sangre de ácidos grasos libres y de glicerol del tejido adiposo de la madre, como consecuencia de su activa lipólisis, contribuye a la producción por el hígado de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL), y su posterior liberación a la circulación. Estas VLDL se unen a las lipoproteínas ricas en triglicéridos derivadas de la absorción intestinal de los lípidos de la dieta, los quilomicrones. La aumentada producción de VLDL y quilomicrones en la madre no es contrarrestada por un cambio paralelo en su catabolismo, ya que como hemos comentado antes, la actividad de la lipoproteína lipasa en los tejidos maternos se encuentra reducida. Todo ello desencadena una intensa hipertrigliceridemia en la madre.

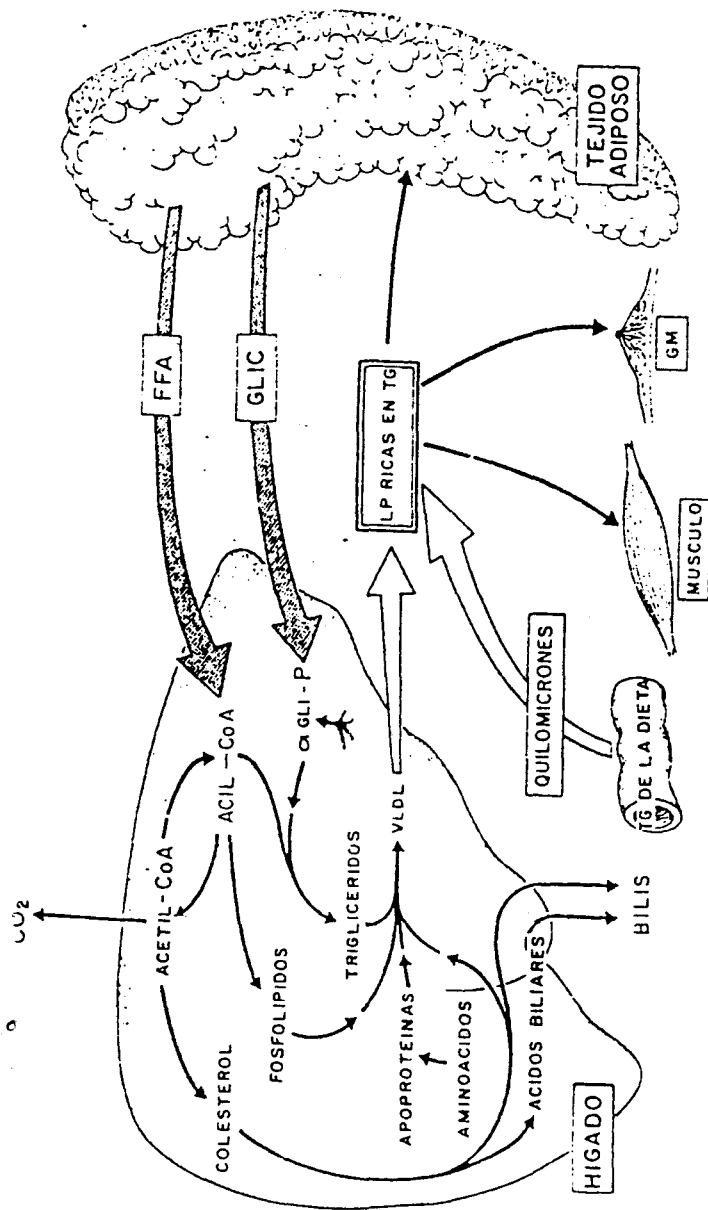


Figura 9. Esquema de los cambios metabólicos que tienen lugar en la madre al final de la gestación, como inductores de su hipertrigliceridemia.

El beneficio inmediato que la hipertrigliceridemia materna reporta al feto es limitado, ya que la placenta es prácticamente impermeable a los triglicéridos (29). La reducida utilización de VLDL y quilomicrones por los tejidos maternos permite sugerir que dicha hipertrigliceridemia tampoco contribuye de forma inmediata a la economía metabólica de la propia madre. Nosotros hemos estudiado este tema en profundidad, llegando a la conclusión de que la hipertrigliceridemia de la madre en la última fase de la gestación constituye una reserva flotante de lípidos, que son utilizados poco antes del parto para su captación por la glándula mamaria y son sustratos para la síntesis de leche, en preparación de la lactancia (34, 44). El recién nacido utiliza activamente estos lípidos de la leche materna, y los cambios que tienen lugar en la actividad lipoproteína lipasa de su hígado contribuyen a determinar el destino metabólico de aquellos (45). Más adelante, en el capítulo se desarrolla ampliamente este tema, poniendo de manifiesto el importante papel que ejercen los cambios de la actividad lipoproteína lipasa en los tejidos maternos y en las crías.

Cambios hormonales en la etapa final de la gestación y sus repercusiones metabólicas

Ya hemos comentado más arriba la forma en que varían durante la gestación los niveles circulantes de diversas hormonas. Todas aquellas que son de origen placentario, como HPL, progesterona y estrógenos, alcanzan sus más altos niveles en sangre materna durante el último tercio de la gestación (Figura 2), variando de forma paralela al crecimiento del «conceptus». Cada una de esas hormonas se ha demostrado que estimula la respuesta secretora de la célula β-pancreática, afecta directamente el metabolismo de sus respectivos tejidos diana, y contribuye activamente a alterar la sensibilidad a la insulina, aunque para el caso de los estrógenos este tema no ha sido suficientemente clarificado (5).

Es bien conocido que en la etapa final de la gestación, la respuesta a la sobrecarga tanto oral como intravenosa de glucosa en la madre se manifiesta con un mayor incremento en los niveles circulantes de glucosa seguido también de unos aumentados niveles de insulina (46-48), coincidente con una mayor reducción en los de glucagón (47). Esta respuesta, además de poner de manifiesto la mayor sensibilidad de la célula β-pancreática de la madre a los estímulos insulíntricos, permite proponer que la supresión de la secreción de glucagón contribuye al anabolismo materno. El tema es complejo, ya que el incremento de los niveles circulantes de insulina es contrarrestado por una disminuida respuesta a esta hormona, como hemos demostrado reiteradamente en la rata preñada (48-50). Como se observa en la Figura 10, procedente de datos previamente publicados (51, 52), a pesar de esa resistencia insulínica, algunos tejidos de la madre, como es el caso del tejido adiposo, responden normalmente a la insulina cuando se estudian «in vitro». Ello indica, por un lado, que la resistencia insulínica de la madre es el resultado de la presencia en ella de «factores anti-insulínicos», y por otro, que los tejidos maternos pueden

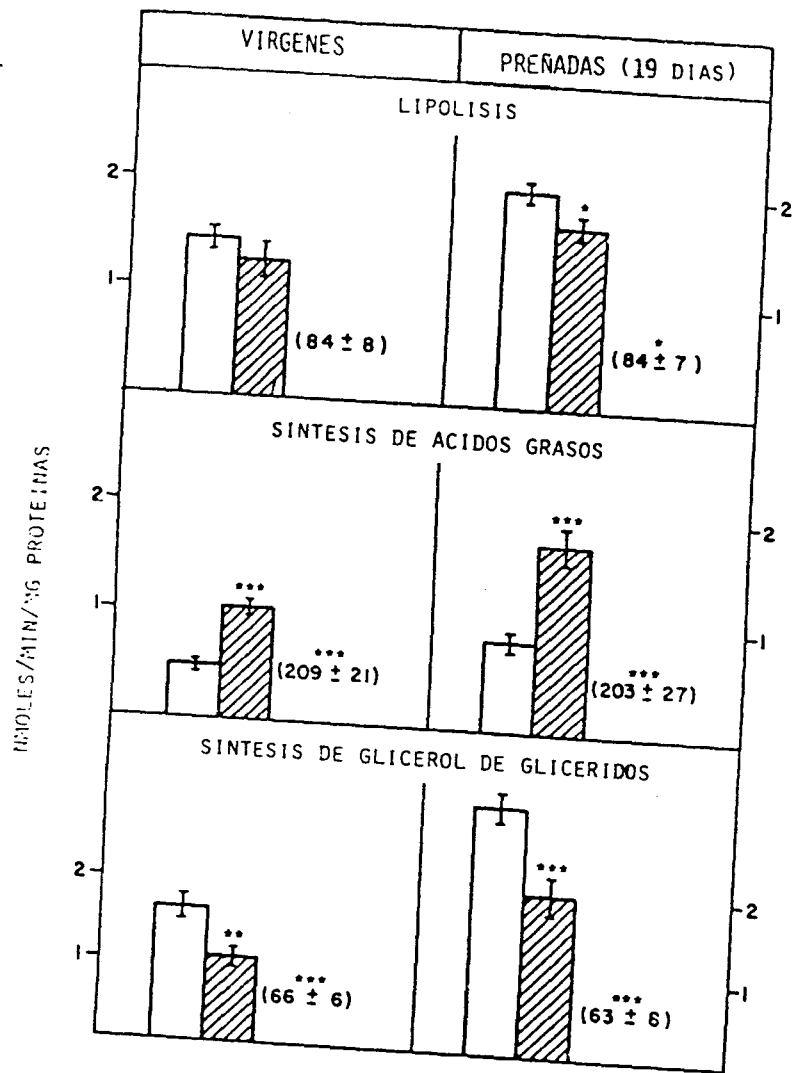


Figura 10. Respuesta a la insulina ($200 \mu\text{U/ml}$, en el medio de incubación) de trozos de tejido adiposo lumbar de ratas preñadas (día 19 de gestación) y vírgenes, incubados «in vitro» en presencia de $0.5 \mu\text{Ci}$ de glicerol- $\text{U-}^{14}\text{C}$ y glucosa 5 mM . Las barras sombreadas corresponden a los datos en presencia de insulina, y las blancas a las basales. Los números en paréntesis indican la respuesta porcentual a la insulina, y los asteriscos la significatividad de la diferencia entre los grupos con y sin insulina (* = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$, *** = $p < 0.001$). Datos tomados de las referencias 51 y 52.

detectar y responder a ese mantenida hiperinsulinemia, participando con ello en el anabolismo de la madre. Recientemente se han propuesto a la progesterona, corticosterona, lactógeno placentario, ácidos grasos libres y los triglicéridos como factores que en la madre pueden estar contrarrestando los efectos de su hiperinsulinemia (53, 54), aunque realmente debemos todavía concluir que aún no están identificados todos los factores responsables de esa resistencia insulínica al final de la gestación.

El ayuno produce en la madre gestante una aumentada disminución de sus niveles circulantes de insulina (23, 50), y ello se acompaña también de una mayor resistencia insulínica (49, 50) y una más intensa hipoglucemia (23, 50). Esta situación fuerza a la madre a una activación de su sistema nervioso autónomo, como lo indica la mayor liberación de catecolaminas que se observa en la rata preñada en ayunas (55). Esto se ha interpretado como el resultado de una aumentada actividad de la médula suprarrenal, que incluso llega a desencadenar una depleción de su contenido en catecolaminas (56), lo cual compromete la respuesta metabólica de la madre a estímulos que, como la anestesia, producen un aumento de la liberación de estas hormonas (57). Precisamente este último aspecto conviene tenerlo en cuenta a la hora de interpretar resultados realizados en animales gestantes en ayunas sometidos a cualquier tipo de anestesia, ya que la respuesta a ella difiere sustancialmente de la que se observa en animales no-gestantes (57), y los datos comparativos de ambos grupos pueden ser interpretados de forma errónea.

Este conjunto de cambios endocrinos, y la intensa hipoglucemia de la madre en ayunas, desencadenan una máxima liberación de sus reservas, las cuales son catabolizadas de forma acelerada, permitiendo así la adecuada disponibilidad de sustratos para mantener el desarrollo fetal, e incluso la supervivencia de la propia madre. Esta situación se observa tanto en humanos como en animales experimentales, y ha sido denominada «ayuno acelerado» (22).

Resumen y consideraciones finales

En los dos primeros tercios de la gestación, antes de que se inicie el rápido crecimiento del «conceptus», el metabolismo materno se adapta a cambios que le permiten acumular reservas (fase «anabólica») y, en particular, aumentar la cantidad de su grasa corporal. Ello se produce como resultado de una activa lipogénesis, que es sustentada por la aumentada hiperfagia y los cambios hormonales que ocurren en la madre. Entre estos cabe destacar a la hiperinsulinemia y al progresivo aumento de las hormonas de origen placentario, tales como HPL, progesterona y estrógenos.

La situación metabólica varía en la madre en el último tercio de la gestación, siendo el rápido crecimiento de la unidad feto-placentaria, y el incremento de las necesidades metabólicas para su sustentación, el factor que condiciona gran parte de los cambios que en ella ocurren. Como se resume en la Figura 11, por un lado, la degradación de insulina por la placenta facilita el rápido intercambio («turnover») de esta hormona en la circulación materna.

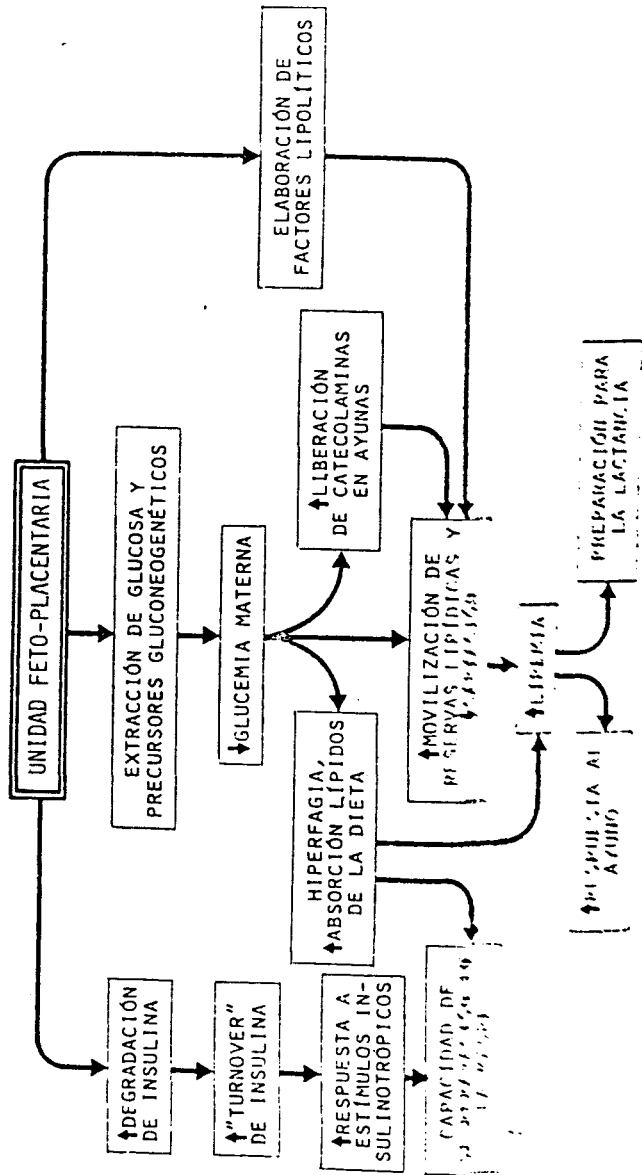


Figura 11. Esquema global de los factores que inducen los principales cambios metabólicos que ocurren al final de la gestación.

produciendo una aumentada sensibilidad de la célula β -pancreática los estímulos insulíntrópicos. El incremento de los niveles de insulina circulante en la madre le capacita para compensar eficazmente la intensa extracción de metabolitos por la unidad feto-placentaria, y ello ocurre a pesar de la aumentada resistencia insulínica. A esta resistencia contribuyen, a su vez, factores tanto hormonales (las propias hormonas placentarias) como metabólicos (la hiperlipemia) en la circulación materna.

La unidad feto-placentaria extrae glucosa y precursores gluconeogénicos (por ejemplo, aminoácidos) de la madre, produciendo en ella una disminución de sus niveles de glucosa. Esta hipoglucemia puede ser la responsable de la hiperfagia, lo cual facilita una eficaz absorción de lípidos de la dieta, que junto con la hiperinsulinemia, contribuye a preservar las reservas energéticas de la madre. Esta preservación es sin embargo restringida por dicha hipoglucemia, ya que ésta puede ser también responsable de la activa lipolisis que se manifiesta en la madre en la última fase de la gestación. A ello se une la disminuida captación de lípidos circulantes en el tejido adiposo (por disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa) y la aumentada producción de lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones derivados de los lípidos de la dieta, y VLDL de síntesis en el hígado a partir de los productos de la lipolisis, que llegan a este órgano), desencadenando la hipergliceridemia que se manifiesta en la madre en el último tercio de la gestación. Dicha aumentada lipolisis en el tejido adiposo de la madre es también inducida por los factores hormonales elaborados por la placenta. En condiciones de ayuno se produce una mayor hipoglucemia en la madre, como consecuencia de su incapacidad para contrarrestar con una suficiente gluconeogénesis el drenaje de glucosa hacia el feto. Ello ocurre por falta de una adecuada disponibilidad de sustratos, y no por una inadecuada activación de dicha vía metabólica. Esta hipoglucemia materna también produce una activación de su sistema nervioso autónomo, y las catecolaminas liberadas a la circulación estimulan una mayor activación de la lipolisis y de todo el catabolismo materno. Esta situación ha sido denominada «ayuno acelerado», y conlleva una depleción de las reservas acumuladas por la madre para garantizar el continuo crecimiento fetal y su propia homeostasis metabólica. Precisamente esta respuesta puede producirse gracias a las reservas grasas de la madre y a su hipertrigliceridemia. Ellas permiten, por un lado, una activa producción de cuerpos cetónicos que atraviesan fácilmente la placenta y pueden ser utilizados como sustratos por el feto, y, por otro, la disponibilidad del glicerol derivado de la lipolisis para ser utilizado como un eficaz sustrato gluconeogénico. La hipertrigliceridemia de la madre al final de la gestación tiene también otro importante papel en la fase perinatal, ya que sirve de sustrato para iniciar la formación de leche, en preparación para la lactancia. Este fenómeno se produce gracias a la inducción de la lipoproteína lipasa de la glándula mamaria antes del parto. Ello da lugar a que los niveles de triglicéridos plasmáticos de la madre reviertan a valores normales, ya que son canalizados a la glándula mamaria y, por tanto, «aclaramos» de la circulación.

Agradecimientos

Los trabajos procedentes de nuestro grupo de investigación aquí comentados se han realizado con la participación de los Dres. Argilés, Asunción, Chaves, Gómez-Coronado, Lasunción, Llobera, Mampel, Martín, Orozco, Palacin, Ramírez y Zorzano, y con la ayuda técnica de las Srtas. A. Aguilar, M. Morante y M. A. Murua, sin cuya magnífica colaboración no hubiera sido posible el presente estudio. Gran parte de los experimentos realizados lo han sido con ayudas de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, del Ministerio de Educación y Ciencia, y del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social.

REFERENCIAS

1. Hyten, F. E., y Leitch, I.: «The Physiology of Human Pregnancy», 2nd. edition, 286-369. Blackwell Scient. publ. Oxford (1971).
2. López-Luna, P. Muñoz, T., y Herrera, E.: «Body fat in pregnant rats at mid and late gestation». *Life Sci.* 39, 1389-1393 (1986).
3. Beaton, G. H.; Beare, J.; Ryn, M. H., y McHenry, E. W.: «Protein metabolism in the pregnant rat». *J. Nutr.* 54, 291-304 (1954).
4. Bonet, B. y Herrera, E.: Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat. *Endocrinology*, 122, 450-456 (1988).
5. Freinkel, N.: Banting Lecture 1980. «Of pregnancy and progeny». *Diabetes* 29, 1023-1035 (1980).
6. Pitkin, R. M. y Spellacy, W. N.: «Physiologic adjustments in general», en *Laboratory Indices of Nutritional Status in Pregnancy*. Committee on Nutrition of the Mothers and Preschool Child. National Academy of Sciences. Washington, 1-8 (1978).
7. Knopp, R. H., Saudek, C. D., Arky, R. A., and O'Sullivan, J. B.: «Two phases of adipose tissue metabolism in pregnancy: maternal adaptations for fetal growth». *Endocrinology*, 92, 984-988 (1973).
8. Wilkerson, H. L. C., y O'Sullivan, J. B.: «A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes*, 12, 313-318 (1963).
9. Kalkhoff, R. K., Kissebah, A. H. y Kim, H. J.: «Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: relationship to gestational hormone action». *Semin. Perinatol.* 2, 291-307 (1978).
10. Fain, J. N. y Scow, R. O.: «Fatty acid synthesis in vivo in maternal and fetal tissues in the rat». *Am. J. Physiol.* 210, 19-25 (1966).
11. Jones, C. T.: «Lipid metabolism in the guinea pig during pregnancy». *Biochem. J.* 156, 357-365 (1976).
12. Knopp, R. H.; Boroush, M. A.; y O'Sullivan, J. B.: «Lipid metabolism in pregnancy II. Postheparin lipolytic activity and hypertriglyceridemia in the pregnant rat». *Metabolism*, 24, 481-493 (1975).
13. Hamosh, M.; Clary, T. R.; Chernick, S. S. y Scow, R. O.: «Lipoprotein lipase activity in adipose tissue and mammary tissue and plasma triglyceride in pregnant and lactating rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 210, 473-482 (1970).
14. Lasunción, M. A. y Herrera, E.: «In vitro» utilization of labelled esterified fatty acids and glyceride glycerol from triglyceride-rich lipoproteins in rat adipose tissue. *Horm. Metab. Res.* 13, 335-339 (1981).
15. Lasunción, M. A. y Herrera, E.: «Changes with starvation in the rat of the lipoprotein lipase activity and hydrolysis of triacylglycerols from triacylglycerol-rich lipoprotein in adipose tissue preparations». *Biochem. J.* 210, 639-643 (1983).
16. Spellacy, W. N.: «Immunoassay of human placental lactogen: physiological studies in normal and abnormal pregnancy». En: *Ciba Foundation Symposium, on Lactogenic Hormones* (G. E. W. Wolstenholme y J. Knight. Eds.). London, 223-239 (1971).
17. De Hertogh, R.; Thomas, K.; Bietlot, Y.; Vanderheyden, I. y Ferin, J.: «Plasma levels of unconjugated estrone, estradiol, and estriol and HCS throughout pregnancy in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40, 93-101 (1975).
18. Johansson, E. D. B.: «Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Acta Endocrinol.* 61, 607-617 (1959).
19. Kalkhoff, R. K.; Jacobson, M. y Lemper, D.: «Progesterone, pregnancy and the augment plasma insulin response». *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 31, 24-28 (1970).
20. Landau, R. L. y Lugibihl, K.: «The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man. *Metabolism*, 16, 1114-1122 (1967).
21. Freinkel, N. y Goodner, C. J.: «Carbohydrate metabolism in pregnancy I. The metabolism of insulin by human placental tissue. *J. Clin. Invest.* 39, 116-131 (1960).
22. Metzger, B. E. y Freinkel, N.: «Accelerated starvation in pregnancy: implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus. *Biol. Neonate*. 51, 78-85 (1987).
23. Herrera, E.; Knopp, R. H. y Freinkel, N.: «Carbohydrate metabolism a pregnancy VI. Plasma fuels, insulin, liver composition, gluconeogenesis, and ureagenesis metabolism during late gestation in the fed and fasted rat. *J. Clin. Invest.* 42, 2260-2272 (1969).
24. Zorzano, A. y Herrera, E.: «Effects of anesthetics and starvation on ¹⁴C gluconeogenesis in virgin and pregnant rats». *Metabolism*, 33, 553-558 (1984).
25. Zorzano, A.; Lasunción, M. A. y Herrera, E.: «Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted pregnant rat. *Metabolism*, 35, 297-303 (1986).
26. Chaves, J. M. y Herrera, E.: «In vivo» glycerol metabolism in the pregnant rat. *Biol. Neonate*, 37, 172-179 (1980).
27. Lasunción, M. A.; Testar, X.; Palacin, M.; Chieri, R. y Herrera, E.: «Metabolism in the study of metabolite transfer from rat mother to fetus». *Biol. Neonate*. 44, 75-92 (1983).
28. Lasunción, M. A.; Lorenzo, J.; Palacin, M. y Herrera, E.: «Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus». *Biol. Neonate*. 51, 86-93 (1987).
29. Palacin, M.; Lasunción, M. A. y Herrera, E.: «Transporte de metabolitos a través de la placenta». *Rev. Esp. Pediatr.* 40, 163-198 (1984).
30. Herrera, E.; Palacin, M.; Martín, A. y Lasunción, M. A.: «Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity». *Diabetes*, 34 suppl. 2, 42-46 (1985).
31. Herrera, E.; Martín, A.; Palacin, M. y Lasunción, M. A.: «Placental modification of transferred maternal substrates in normal and diabetic rats». *Diabetes* 1985. Serrano-Rios, M. y Lefebvre, P. J.: *Excerpta Medica International Congress Series n.º 700*. Amsterdam: 570-574 (1986).
32. Knopp, R. H.; Herrera, E. y Freinkel, N.: «Carbohydrate metabolism in pregnancy. VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation. *J. Clin. Invest.* 49, 1438-1446 (1970).
33. Chaves, J. M. y Herrera, E.: «In vitro» glycerol metabolism in adipose tissue.

- from fasted pregnant rats». *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 85, 1299-1306 (1978).
34. Herrera, E.; Gómez-Coronado, D. y Lasunción, M. A.: «Lipid metabolism in pregnancy». *Biol. Neonate*, 51, 70-77 (1987).
 35. Mampel, T.; Camprodón, R.; Solsona, J.; Juncá, V. y Herrera E.: «Changes in circulating glycerol, free fatty acids and glucose levels following liver transplant in the pig». *Arch. Intern. Physiol. Biochem.* 89, 195-199 (1981).
 36. Shambaugh, G. E.; Koehler, R. A. y Yokoo, H.: «Fetal fuels III. Ketone utilization by fetal hepatocyte». *Ann. J. Physiol.* 235, E330-E337 (1978).
 37. Patel, M. S., Johnson, C. A.; Rajan, R. y Owen, O. E.: «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.* 25, 905-908 (1975).
 38. Mampel, T.; Villarroja, F. y Herrera, E.: «Hepatectomy-nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 131, 1219-1225 (1985).
 39. Argilés, J. y Herrera, E.: «Lipids and lipoproteins in maternal and fetus plasma in the rat». *Biol. Neonate*, 39, 37-44 (1981).
 40. Humphrey, J. L.; Tolbert-Childs, M.; Montes, A. y Knopp, R. H.: «Lipid metabolism in pregnancy. VII. Kinetics of chylomicrons triglyceride removal in fed pregnant rat». *Ann. J. Physiol.* 239, E81-E87 (1980).
 41. Llobera, M.; Montes, A. y Herrera, E.: «Lipoprotein-lipase activity in liver of the rat fetus». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 91, 272-277, (1979).
 42. Lasunción, M. A. y Herrera, E.: «Effect of pregnancy on the uptake of lipoprotein triglyceride fatty acids by isolated adipocytes in the rat». *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 98, 227-233 (1981).
 43. Argilés, J. y Herrera, E.: «Appearance of circulating and tissular 14C-tripalmitine in the late pregnant rat». *Metabolism*. (en prensa).
 44. Ramírez, I.; Llobera, M. y Herrera, E.: «Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity». *Metabolism*, 32, 333-341 (1983).
 45. Grinberg, D. R.; Ramírez, I.; Vilaró, S.; Reina, M.; Llobera, M. y Herrera, E.: «Starvation enhances lipoprotein lipase activity in the liver of the newborn rat». *Biochim. Biophys. Acta* 833, 217-222 (1985).
 46. O'Sullivan, J. B. y Mahan, C. M.: «Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy». *Diabetes*, 13, 278-285 (1964).
 47. Freinkel, N.; Metzger, B. E.; Nitzan, M.; Daniel, R.; Surmaczynska, B. y Nagel, T.: «Facilitated anabolism in late pregnancy: some novel maternal compensations for accelerated starvation». En: *Proceedings of the VIII th. Congress of the International Diabetes Federation*. Malaise, W. J. y Pirart, J., eds., *Excerpta Medica International Congress Series* n.º 312, Amsterdam, 474-488 (1974).
 48. Martín, A.; Zorzano, A.; Caruncho, I. y Herrera, E.: «Glucose tolerance tests and «in vivo» late pregnant rat and their consequences to the fetus. *Diabetes et Metabolisme*. 12, 302-307 (1986).
 49. Knopp, R. M.; Ruder, H. J.; Herrera, E. y Freinkel, N.: «Carbohydrate metabolism in pregnancy VII. Insulin tolerance during late pregnancy in the fed and fasted rat» *Acta Endocrinol.* 65, 252-360 (1970).
 50. Freinkel, N.; Metzger, B. E.; Herrera, E.; Agnoli, F. y Knopp, R.: «The effects of pregnancy on metabolic fuels». En: «*Proc. 7th. Cong. Int. Diabetes Fed.*», *Excerpta Medica International Congress Series* n.º 231: 656-666. Amsterdam (1970).
 51. Herrera, E. y Zorzano, A.: «Is the rat a proper model for studying human diabetogenic tendencies in pregnancy?». En: *Lessons from Animal Diabetes*. (Shafir, E. y Renold, A., eds.) John Libbey Co., London: 699-704 (1984).
 52. Chaves, J. M. y Herrera, E.: «In vitro» response of glycerol metabolism to insulin and adrenalin in adipose tissue from fe and fasted rats during regnancy». *Biol. Neonate*, 38, 139-145 (1980).
 53. Hollingsworth, D. R.: «Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: differences in insulin dependent, non-insulin-dependent, and gestational diabetes». *Am. J. Obstet. Gynec.* 146, 417-429 (1983).
 54. Leturque, A.; Hauguel, S.; Ferré, P. y Girard, J.: «Glucose metabolism in pregnancy». *Biol. Neonate*, 51, 64-69 (1987).
 55. Herrera, E.; Knopp, R. H. y Freinkel, N.: «Urinary excretion of epinephrine and norepinephrine during fasting in late pregnancy in the rat». *Endocrinology*. 84, 447-450 (1969).
 56. Young, J. B. y Landsberg, L.: «Sympathoadrenal activity in fasting pregnant rats. Dissociation of adrenal medullary and sympathetic nervous system responses». *J. Clin. Invest.*, 64, 109-116 (1979).
 57. Zorzano, A. y Herrera, E.: «Effects of aesthetics and starvation on in vivo gluconeogenesis in virgin and pregnant rats». *Metabolism*, 33, 553-558 (1984).