

Metabolismo lipídico en el embarazo

E. HERRERA, J. M. CHAVES Y A. MONTES, *Cátedra de Fisiología General, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona y Departamento de Investigación, Centro «Ramón y Cajal», Madrid.*

Introducción y planteamiento experimental

La hiperfagia durante la gestación permite que, a pesar de la succión de metabolitos por el feto, haya un aumento de peso en las propias estructuras maternas (1-5). El tejido adiposo de la madre es uno de los que adquieren un mayor incremento de tamaño, y ello viene acompañado de un aumento en la concentración de ácidos grasos libres (FFA) plasmáticos, incluso en condiciones de alimentación *ad libitum* (7-10), así como de una activa lipólisis.

La activa movilización de glicéricos endógenos por el tejido adiposo de la madre, podría estar compensada por una aumentada esterificación de FFA para la síntesis de los propios glicéricos tisulares, descrita en la rata preñada (6), e incluso por la presencia en el mismo tejido de una aumentada actividad de enzimas lipogénicos (11).

Estas alteraciones en la actividad metabólica del tejido adiposo, no permiten explicar, sin embargo, la hipertrofia del tejido ni la hiperlipemia en el embarazo, ya que el aumento de las vías catabólicas (lipólisis) podría estar contrarrestado por el de las vías anabólicas (esterificación y lipogénesis).

Por un lado, podría ser que un aumento en la capacidad del tejido para metabolizar el glicerol esté contribuyendo al acúmulo de reservas grasas de la madre. De hecho, nosotros hemos demostrado previamente la capacidad del tejido adiposo para utilizar el glicerol (12, 13), pero no ha sido aún estudiado en el embarazo.

Por otro lado, la mantenida hiperlipemia podría estar producida, o al menos influenciada, por una variación en la captación por el propio tejido adiposo y por los demás tejidos de la madre, de los lípidos que circulan por su sangre en forma de lipoproteínas. Dicha captación es facilitada por la actividad de la lipoproteína lipasa y, de hecho, es conocido que la administración de hormonas sexuales a animales experimentales, provoca cambios importantes en la actividad de este enzima en distintos tejidos (14-16). Sin embargo, los estudios hasta ahora realizados para determinar dicha actividad en el embarazo son indirectos (17), y no permiten conocer

de qué forma se encuentra afectada en condiciones fisiológicas, en el animal *in vivo*.

En la presente Ponencia se pretenden resumir nuestros últimos hallazgos sobre estos dos aspectos del metabolismo lipídico en el embarazo: utilización de glicerol por el tejido adiposo «*in vitro*», y metabolización «*in vivo*» de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), en la rata preñada. Estos estudios permiten una mayor aproximación al papel funcional de la hiperlipemia materna, ya que los FFA de la madre cruzan con dificultad la placenta (18, 19), y era importante determinar de qué forma las alteraciones del metabolismo lipídico en la madre pueden repercutir en un aprovechamiento por el feto de los productos derivados de aquél.

Metabolismo del glicerol por el tejido adiposo «*in vitro*».

Trozos de tejido adiposo lumbar procedentes de ratas preñadas de diecinueve días y controles vírgenes, tanto alimentadas como en ayunas de cuarenta y ocho horas, se incubaron durante distintos tiempos en presencia de glicerol -U-C¹⁴ albúmina y glucosa. Se determinaron los cambios en la actividad específica del trazador para calcular las verdaderas velocidades de producción y utilización del glicerol por el tejido. Como se observa en la figura 1, cuando los animales están alimentados, la velocidad de captación de glicerol por los tejidos de las ratas preñadas era superior a la de los controles. Una figura similar se presenta cuando se cuantifican las velocidades de conversión del mismo sustrato a lípidos saponificables y a glicerol de glicéricos.

El ayuno produce una mayor disminución en estos parámetros en el tejido de las ratas preñadas que en el de sus controles (Fig. 1).

La velocidad de lipólisis en los tejidos de las ratas preñadas aparecía siempre aumentada en relación a sus controles, tanto cuando alimentadas como en ayunas. Los presentes resultados permiten sugerir que la mayor metabolización del glicerol por el tejido adiposo de la madre puede contribuir al acúmulo neto de grasas, a pesar de su elevada lipólisis. En ayunas, esta aumentada lipólisis en la madre se potencia por la disminuida utilización de glicerol, permitiendo una movilización máxima de sus reservas grasas.

Utilización «*in vivo*» de lipoproteínas de muy baja densidad, premarcadas con H³ y C¹⁴.

Siguiendo el protocolo experimental que se resume en la figura 2, se lograron lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) de rata, marcadas

con C^{14} en los ácidos grasos esterificados y con H^3 en el glicerol de glicéricos.

Estas VLDL- H^3 - C^{14} se inyectaron intravenosamente a ratas preñadas de doce y veintiún días de gestación, y a sus respectivos controles, las cuales fueron sacrificadas a distintos tiempos de la inyección.

En la figura 3 se resumen los datos de la radioactividad del plasma total, en forma de lípidos $-C^{14}$. Se observa que a los cinco minutos de la inyección permanece menos de un 20 por 100 en los lípidos radioactivos circulantes en las ratas preñadas de doce días y en los controles. Sin embargo, en las ratas preñadas de veintiún días, a los cinco minutos de la inyección de las VLDL pre-marcadas, aún permanece un 50 por 100 de la radioactividad en los lípidos del plasma. De los cinco a los quince minutos, en todos los grupos se observa un descenso en el C^{14} de los lípidos circulantes, pero mientras que el valor mínimo de radioactividad aparece a los quince minutos en las ratas preñadas de doce días y en controles, no se presenta hasta los treinta minutos en las de veintiún días.

Estos datos son similares a los observados en el caso de los lípidos H^3 circulantes, aunque los valores absolutos son inferiores a los de C^{14} , posiblemente debido a la fácil utilización del glicerol como sustrato glucogenético.

La variación en paralelo de los valores de C^{14} y H^3 plasmáticos nos demuestran que el parámetro estudiado puede ser utilizado como índice directo de la metabolización de las VLDL inyectadas. En este sentido, por los datos aquí presentados podemos concluir que la metabolización de las VLDL está sustancialmente disminuida en las ratas preñadas durante la última fase del embarazo. Esto no ocurre, sin embargo, en las ratas al día doce de gestación, en que todavía el tamaño de las estructuras fetales es muy pequeño (20), y la madre no necesita recurrir a un máximo de reservas lipídicas «flotantes» (hiperlipemia), para satisfacer sus propias necesidades en situaciones en que el feto extrae de ella elevadas cantidades de otros sustratos metabólicos, como por ejemplo glucosa y aminoácidos.

Consideraciones finales

Los datos aquí resumidos, junto con los previamente publicados por nosotros sobre parámetros del metabolismo en embarazo (6, 9, 10, 11, 21, 22, 23), permiten comprender los esfuerzos maternos para conservar lípidos en situaciones de libre acceso de alimento. La aumentada ingesta de

la madre (17), y la máxima utilización de glicerol por su tejido adiposo le permite mantener un anabolismo lipídico a pesar de su activa lipólisis (6). Este activo metabolismo del tejido adiposo ha podido ser inducido por la hipoglucemia materna (10), la cual es consecuencia de la ininterrumpida succión de glucosa por parte del feto. Esta yuxtaposición de factores no impide que la madre tenga unos niveles de FFA circulantes elevados (10), y mantenga una manifiesta hiperlipemia durante la última fase del embarazo. Aquí hemos visto cómo esta hiperlipemia puede estar inducida por una inhibida utilización de lipoproteínas circulantes por distintos tejidos. Ello hace que la madre puede responder rápidamente al ayuno con una activa cetogénesis (10), ya que la llegada de ácidos grasos al hígado ha de estar enormemente aumentada. El gran aumento de cuerpos cetónicos circulantes en la madre en ayunas (10) le permite ahorrar glucosa en aquellos tejidos capacitados para metabolizarlos (principalmente músculo), y de esta forma asegurar el ininterrumpido aporte de glucosa para el feto. Ello no impide que la madre en ayunas entre en franca hipoglucemia, a pesar de su activa gluconeogénesis (10), y los tejidos fetales han de recurrir también al consumo de los propios cuerpos cetónicos procedentes de la madre (23). El hígado fetal, sin embargo, tiene una capacidad enzimática limitada para afrontar el ayuno materno, y la placenta parece suplir parcialmente esta deficiencia, metabolizando una considerable proporción de los FFA que le llegan de la madre (23).

BIBLIOGRAFIA

1. Poo, L. J., Lew, W. and Addis, T.: J. Biol. Chem., 128, 69, 1939.
2. Campbell, R. M., Innes, I. R. and Kosterlitz, H. W.: J. Endocrin., 9, 68, 1953.
3. Beaton, G. H., Bearle, J., Ryu, M. H. and McHenry, W.: J. Nutr., 54, 291, 1954.
4. Scow, R. O., Chernick, S. S. and Brintley, M. S.: Amer. J. Physiol., 206, 796, 1964.
5. Kumaresam, P. and Turner, C. W.: Proc. Soc. Ex. Biol. Med., 129, 957, 1968.
6. Knopp, R. H., Herrera, E. and Freinkel, N.: J. Clin. Invest., 49, 1438, 1970.
7. McKav, D. G. and Kaunitz, H.: Metabolism, 12, 990, 1963.
8. Scow, R. O., Chernick, S. S. and Brintley, M. S.: Amer. J. Physiol., 206, 796, 1964.
9. Freinkel, N., Herrera, E., Knopp, R. H. and Ruder, H. R.: In Early Diabetes. R. A. Cammerini-Davalos, Ed., Academic Press Inc., New York, p. 205, 1969.
10. Herrera, E., Knopp, R. H. and Freinkel, N.: H. Clin. Invest., 48, 2260, 1969.
11. Herrera, E. and Knopp, R. H.: Experientia 28, 646, 1972.
12. Herrera, E. and Ayanz, A.: Lipid Rex., 13, 802, 1972.
13. Dominguez, M. C. y Herrera, E.: Biochem. J., 158, 183, 1976.
14. Hamosh, M. and Hamosh, P.: J. Clin. Invest., 55, 1132, 1975.
15. Glueck, C. J., Gartside, P., Fallat, R. W. and Mandoza, S.: Metabolism, 25, 625, 1976.
16. Ence, T. J., Wilson, D. E., Flowers, C. M., Chen, A. L., Gad, B. W. and Hershgold, E. J.: Metabolism, 25, 139, 1976.

17. Knopp, R. H., Boroush, M. A. and O'Sullivan, J. B.: *Metabolismo*, 24, 281, 1975.
18. Koren, Z. and Shafir, E.: *Proc. Exp. Med. Niol.*, 116, 411, 1964.
19. Hummel, L., Schirmeister, W. and Zimmermann, T.: *Acta Biol. Med. Germ.*, 34, 603, 1975.
20. Stotsenburg, J.: *Anat. Record*, 9, 667, 1915.
21. Knopp, R. H., Ruder, H. J., Herrera, E. and Freinkel, N.: *Acta Endocrinol.*, 65, 352, 1970.
22. Herrerea, E., Knopp, R. H. and Freinkel, N.: *Endocrinology*, 84, 447, 1969.
23. Herrera, E., E. and Freinkel, N.: *Horm. Metabol. Res.*, 7, 247, 1975.

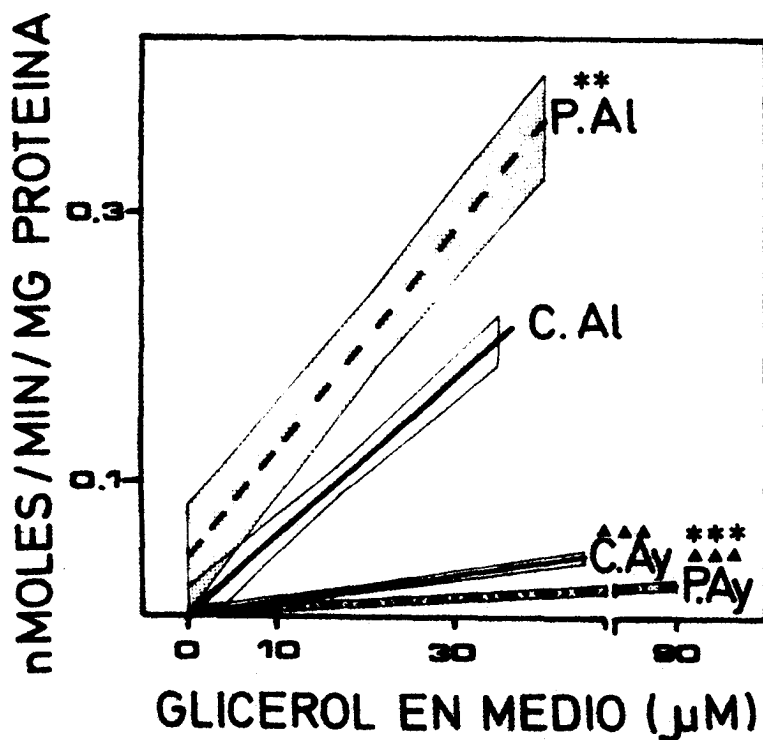


Figura 1.—Velocidades de captación de glicerol $-U-C^{15}$ por trozos de tejido adiposo de ratas preñadas (P) y sus controles vírgenes (C), en situación de alimentación ad libitum (AL) o en ayunas de cuarenta y ocho horas (AY), incubados «in vitro», en función de las respectivas concentraciones de glicerol en el medio.

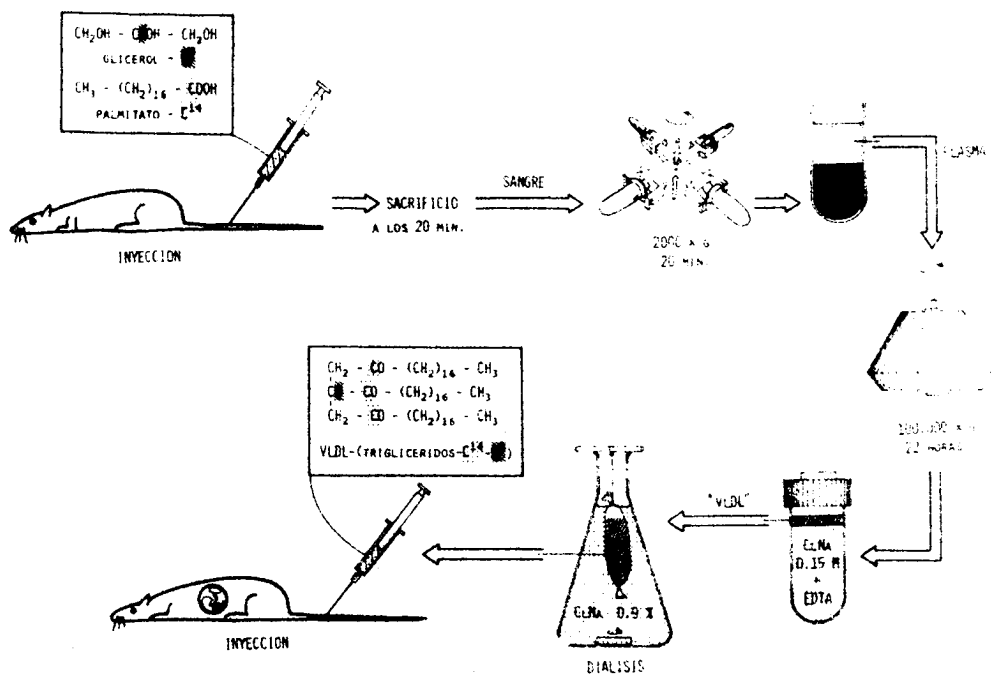


Figura 2.—Esquema de la preparación de VLDL de rata, pre-marcadas con ^3H en el glicerol de glicéricos y con ^{14}C en los ácidos grasos esterificados de triglicéridos, para su posterior administración a ratas preñadas y controles vírgenes.

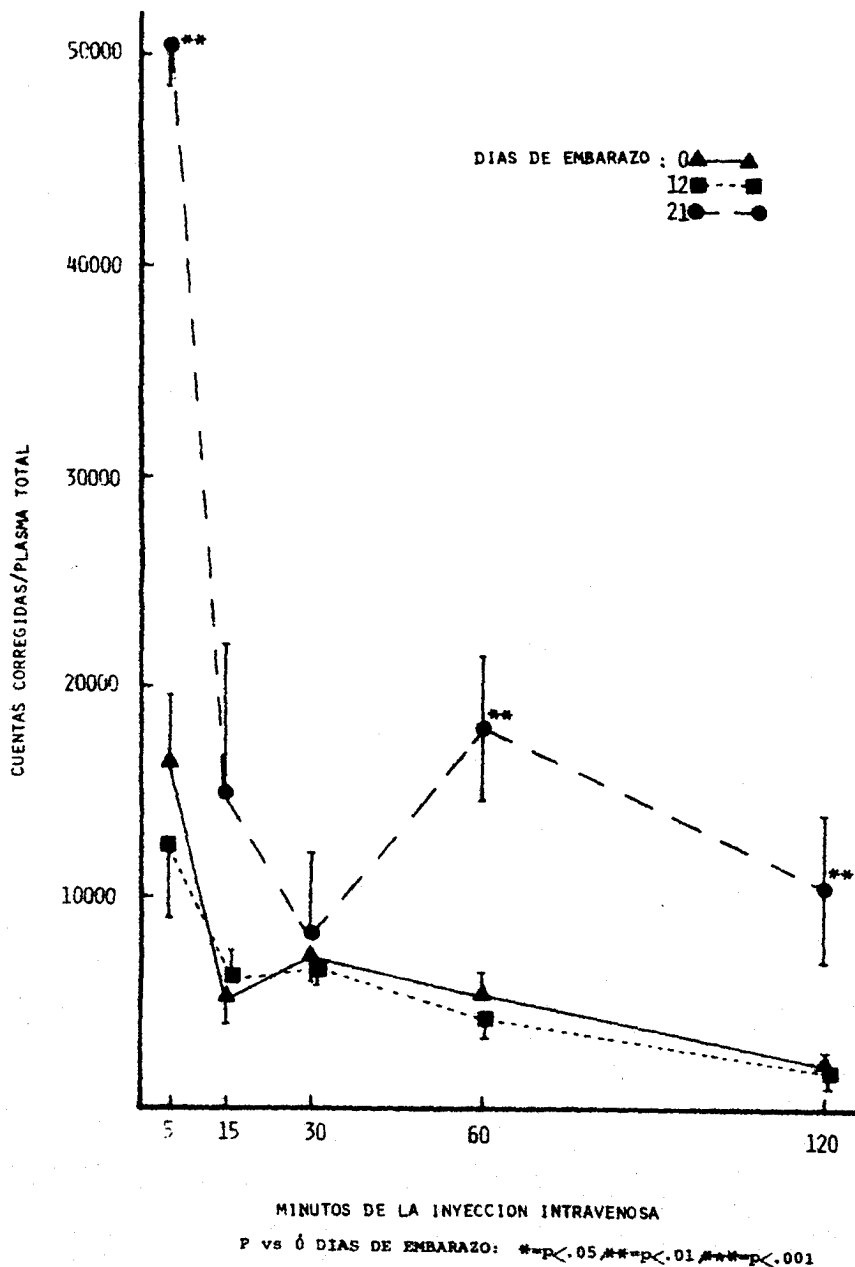


Figura 3.—Efectos del embarazo sobre los LIPIDOS- C^{14} en el plasma de ratas inyectadas con VLDL- H^3-C^{14} .