

*En: "Enfermedades metabólicas", Mayor Zaragoza, F. y Cháscales Angosto, M., Instituto de España y Real Academia Nacional de Farmacia, 2006*

## **Metabolismo en la etapa perinatal y sus implicaciones en enfermedades del adulto**

EMILIO HERRERA CASTILLÓN

### **RESUMEN**

El desarrollo fetal depende del continuo aporte de metabolitos de la circulación materna, y aunque los lípidos cruzan con dificultad la placenta, juegan un papel fundamental en dicho desarrollo. En los dos primeros tercios de la gestación se produce en la madre un acumulo de depósitos grasos, que son movilizados durante el último tercio, con un incremento en la producción hepática de triglicéridos, disminución de la actividad lipoproteína lipasa en tejido adiposo y aumento del contenido de triglicéridos en todas las lipoproteínas circulantes. La presencia en la placenta de receptores de lipoproteínas, de lipasas y de proteínas que unen a los ácidos grasos, garantiza el aporte de ácidos grasos esenciales (EFA) y de sus derivados de cadena larga al feto. Una reducción de EFA en la dieta durante la gestación se asocia a un menor crecimiento fetal, pero un efecto similar se observa también cuando la dieta se suplementa con proporciones elevadas de aceite de pescado, rico en ácidos grasos  $\omega$ -3, que inhiben competitivamente la actividad de la  $\Delta^6$  desaturasa, dando lugar a una deficiencia en ácido araquidónico y un aumento en la susceptibilidad a la peroxidación lipídica. Además de retrasar el desarrollo postnatal, estos cambios predisponen al desarrollo de diabetes cuando adultos. También la malnutrición durante la primera mitad de la gestación o la lactancia dan lugar a un retraso en el desarrollo de las crías, con efectos negativos en las relaciones glucosa-insulina cuando adultos. A su vez, una dieta rica en colesterol desencadena una mayor hipercolesterolemia en la gestante que en la no-gestante, lo que puede causar lesiones en el feto, predisponiéndolo a sufrir aterosclerosis en etapas avanzadas de la vida. Se necesitan estudios que deterr en la ventana de seguridad de cantidad, calidad y temporalidad de cambios en la dieta durante la etapa perinatal, antes

de realizar recomendaciones dietéticas descontroladas, las cuales pueden tener consecuencias negativas e irreversibles en el riesgo de padecer determinadas patologías en el adulto.

## 1. INTRODUCCIÓN

Estudios epidemiológicos han llevado a la hipótesis de que alteraciones en el desarrollo intrauterino que conllevan una reducción del peso al nacer se asocian a un incremento en la predisposición a desarrollar determinadas patologías en el adulto, tales como enfermedades cardiovasculares, hipertensión o diabetes (1). Esta hipótesis ha sido posteriormente ratificada y ampliada (2-6), añadiendo al menor peso al nacer un lento crecimiento en el primer año de vida, seguido de una rápida ganancia de peso.

La nutrición durante la etapa intrauterina influye en el desarrollo y puede dar lugar a cambios adaptativos y permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo del recién nacido (7), con consecuencias tanto en su peso como en su posterior desarrollo. La disponibilidad de nutrientes en el feto depende de los que cruzan la placenta, que a su vez dependen de la nutrición materna (8,9). A pesar de ello, desconocemos el verdadero impacto de la dieta materna sobre el desarrollo fetal, y aunque los estudios de intervención dietética durante la gestación en humanos han llevado a la creencia errónea de que la nutrición materna afecta muy poco al desarrollo fetal (10), hay estudios en ovejas y ratas demostrando que la malnutrición de la madre da lugar a retraso intrauterino y tiene efectos negativos a largo plazo, alterando la tolerancia a la glucosa en los adultos (11,12).

El desarrollo fetal depende del continuo aporte de nutrientes procedentes de la circulación materna. La glucosa es el metabolito que cruza la placenta mas abundantemente, seguida de los aminoácidos (13-17). Sin embargo, aunque los lípidos la cruzan con mayor dificultad (18,19), juegan un papel fundamental en el desarrollo fetal. De hecho, cambios en la disponibilidad de determinados lípidos como consecuencia de variaciones en la composición de grasas de la dieta de la madre, tienen importantes implicaciones en el desarrollo fetal y postnatal (20). A su vez, desviaciones en el metabolismo lipídico de la madre, como la hipercolesterolemia, pueden dar lugar a alteraciones en el feto y le predisponen a la aterosclerosis cuando adulto (21-23). Dadas sus importantes implicaciones en las enfermedades del adulto, en este capítulo se pretenden revisar los aspectos mas relevantes del metabolismo durante la etapa perinatal. A su vez, puesto que la dieta durante la gestación y/o la lactancia y las altera-

ciones en el metabolismo lipídico durante la etapa intrauterina tienen una especial relevancia en el desarrollo postnatal, se hará hincapié en estos dos aspectos para analizar su influencia en la predisposición a largo plazo a las mencionadas patologías.

## **2. ADAPTACIONES METABÓLICAS EN LA MADRE DURANTE LA GESTACIÓN**

A lo largo de la gestación se pueden distinguir dos etapas claramente diferenciadas. Durante los dos primeros tercios, en que el crecimiento fetal es escaso, la madre acumula una considerable cantidad de reservas metabólicas, preferentemente en forma de grasas (24,25). Ello es facilitado por su hiperinsulinemia y una sensibilidad insulínica normal, o incluso aumentada (26-28). Sin embargo, durante el último tercio de la gestación, en que el crecimiento del feto es muy rápido, la madre cambia a una situación catabólica. Esto se manifiesta mediante una acelerada degradación de las reservas grasas que había acumulado (activa lipólisis del tejido adiposo) (29-31), que es facilitada por la disminuida sensibilidad insulínica (resistencia insulínica) que se presenta regularmente en esta última etapa de la gestación (32-34).

### **2.1. Metabolismo de carbohidratos y aminoácidos en la gestante**

A lo largo de la gestación, y sobre todo en el tercer trimestre, la madre tiende a sufrir episodios de hipoglucemia, especialmente en los periodos de ayuno (35,36). Ello ocurre a pesar de que, precisamente en estas condiciones, la gestante tiene aumentada su actividad gluconeogénica (36-38), siendo el glicerol derivado de la lipólisis del tejido adiposo un sustrato preferente para esta vía metabólica (9). Puesto que el consumo de glucosa por los tejidos maternos está disminuido como consecuencia de la resistencia insulínica, la hipoglucemia de la gestante es el resultado de la intensa transferencia de glucosa materna al feto. De hecho, para el feto la glucosa es un sustrato oxidativo esencial, y al no hacer gluconeogénesis, su aporte depende únicamente de la que le llega de la madre. Cuantitativamente, la glucosa materna es transportada a través de la placenta incluso más eficazmente que los aminoácidos (13,39). Su transferencia placentaria se realiza mediante un proceso de difusión facilitada, por lo que es dependiente del gradiente materno-fetal de glucosa (14,16,40), de forma que cambios en los niveles circulantes de glucosa en la madre influyen directamente en los del feto.

A diferencia de la glucosa, la concentración de aminoácidos en plasma fetal es normalmente superior a la de plasma materno (14,41,42), debido a que su transferencia placentaria se realiza mediante un proceso activo, dependiente de energía metabólica y de transportadores selectivos (14,16,43-45). Todo ello permite la llegada al feto de estos metabolitos esenciales para la formación de sus tejidos, y es responsable de las tendencias de la madre a desarrollar hipoa-minoacidemia (13).

## **2.2. Metabolismo lipídico en la madre y sus repercusiones en el feto**

A pesar de que los lípidos atraviesan la placenta en menor proporción y mayor dificultad que otros metabolitos (ver mas adelante), en la gestante se producen regularmente dos cambios importantes en su metabolismo lipídico: acumulo de grasas de reserva en sus tejidos (24,46) y desarrollo de hiperlipidemia (47,48). Como cabría esperar, es el tejido adiposo de la madre el principal responsable de estos cambios.

### *2.2.1. Metabolismo del tejido adiposo*

El acumulo de depósitos grasos en la madre se produce en los dos primeros tercios de la gestación (46,49-51). Es el resultado de su hiperfagia (52,53), que permite el adecuado aporte de sustratos, unida a un aumento en la síntesis de glicéridos en el tejido adiposo, la cual corresponde tanto a la formación de ácidos grasos en forma de acil-CoA como a la del glicerol-3-fosfato que los esterifica (39,54). Este efecto es consecuencia del aumento en la sensibilidad insulínica del tejido adiposo de la madre que tiene lugar precisamente en la primera fase de la gestación (28).

La disminución de las grasas corporales que se produce durante el último tercio de la gestación es el resultado de dos cambios en tejido adiposo: una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) y una activación de la lipólisis. La LPL, anclada mediante moléculas de heparán sulfato en el endotelio capilar de los tejidos extrahepáticos, hidroliza los triglicéridos que circulan en sangre asociados a las lipoproteínas ricas en ellos, quilomicrones y VLDL (55), y los productos que se forman, ácidos grasos y glicerol, son captados por el tejido subyacente (56). De esta forma, la acción de la LPL es un requisito para la captación de grasas por el tejido adiposo. Mientras que a lo largo de los dos primeros tercios de la gestación hay escasos cambios en la actividad LPL del te-

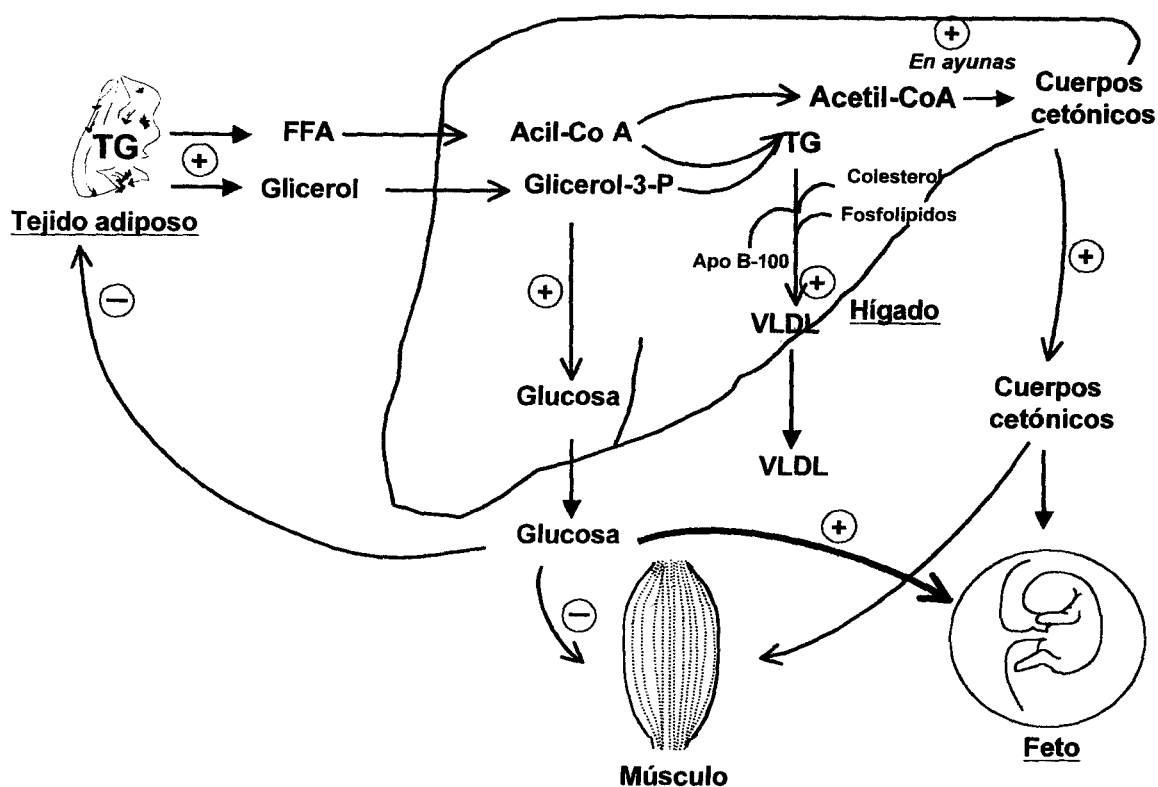


FIGURA 1. Interrelaciones metabólicas en la gestación. TG= Triglicéridos; VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad; FFA= Ácidos grasos libres. Signos + indican vías o reacciones aumentadas y signos - vías disminuidas.

jido adiposo (31,47), en el último tercio se produce una importante reducción, como se ha podido observar directamente en la rata (49,57-59) y en la actividad de LPL post-heparínica en la mujer (47). Así pues, este efecto reduce la captación de lípidos circulantes por el tejido adiposo, lo que unido a un incremento en su actividad lipolítica, contribuye a la movilización neta de las grasas de la madre en el último tercio de la gestación, en el que el ritmo de crecimiento del feto, y consecuentemente sus necesidades nutritivas, es máximo (49,60).

La actividad lipolítica del tejido adiposo de la madre aumenta en el último tercio de la gestación (30,61-64), y los productos de la lipólisis, ácidos grasos libres (FFA) y glicerol, salen a sangre, donde se incrementa su concentración. Puesto que la transferencia placentaria de estos productos es relativamente baja (18), su principal destino es el hígado (65), donde son transformados en sus formas activas, acil-CoA y glicerol-3-fosfato respectivamente, para ser reesterificados en la síntesis de triglicéridos y reenviados así a la circulación asociados a las VLDL (figura 1). La condición de resistencia insulínica y el incremento en la concentración de estrógenos que tiene lugar en esta etapa de la gestación, contribuyen activamente a estos cambios (48,66).

La actividad lipolítica del tejido adiposo aumenta en la gestante especialmente en ayunas (29,30,64,67). En estas condiciones, aparte de la utilización de los productos de la lipólisis en la formación de triglicéridos, el glicerol puede utilizarse para la gluconeogénesis y los FFA para la  $\beta$ -oxidación y la síntesis de cuerpos cetónicos (figura 1). Precisamente estas vías metabólicas aumentan muy intensamente en la gestante al tercer trimestre, y en particular en los periodos de ayuno (36,38,68,69). Estos cambios metabólicos son importantes para el feto: Por un lado, la utilización preferente de glicerol para la síntesis de glucosa garantiza su disponibilidad al feto cuando la de otros metabolitos también esenciales para su desarrollo, como los aminoácidos, está reducida (38,70). Por otro lado, los cuerpos cetónicos cruzan eficazmente la placenta (71,72) y pueden ser utilizados por el feto tanto como sustratos oxidativos (73) como para la síntesis de lípidos cerebrales (74), por lo que su aumentada síntesis en el lado materno contribuye también a cubrir las necesidades metabólicas del feto en los periodos de ayuno de la madre (figura 1).

### 2.2.2. *Hiperlipidemia materna*

La aumentada lipólisis del tejido adiposo durante el último tercio de la gestación se asocia también al desarrollo de una hiperlipidemia, la cual corresponde a un incremento en los niveles circulantes de triglicéridos más que a los de colesterol o de fosfolípidos (48). Esos triglicéridos aumentan tanto en las VLDL como en las otras lipoproteínas que normalmente los transportan en mucha menor proporción, las LDL y las HDL (47).

Ese incremento de triglicéridos circulantes en la madre es el resultado de varios factores (figura 2): 1. El aumento de la llegada al hígado de glicerol y ácidos grasos derivados de la lipólisis del tejido adiposo, que facilita la producción hepática de triglicéridos, que salen a la circulación asociados a las VLDL (75,76). 2. La disminución de la actividad LPL del tejido adiposo (31,47), comentada mas arriba, de forma que ambos efectos dan lugar a un aumento en los triglicéridos de las VLDL circulantes. 3. Esa abundancia de triglicéridos de las VLDL y un incremento en la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) (47,77), que facilitan el acumulo de triglicéridos en las lipoproteínas de mas alta densidad, LDL y HDL (47,78), mediante su intercambio por ésteres de colesterol. 4. Se produce también en la madre una disminución de la actividad de la lipasa hepática (HL) como consecuencia de la elevación de los estrógenos (47), y ello inhibe la conversión de las partículas HDL<sub>2b</sub>, de gran tamaño y ricas en triglicéridos, en HDL<sub>3</sub>, de pequeño tamaño y ricas en colesterol esterificado pero pobres en triglicéridos, permitiendo el acumulo de las primeras (47) (figura 2).

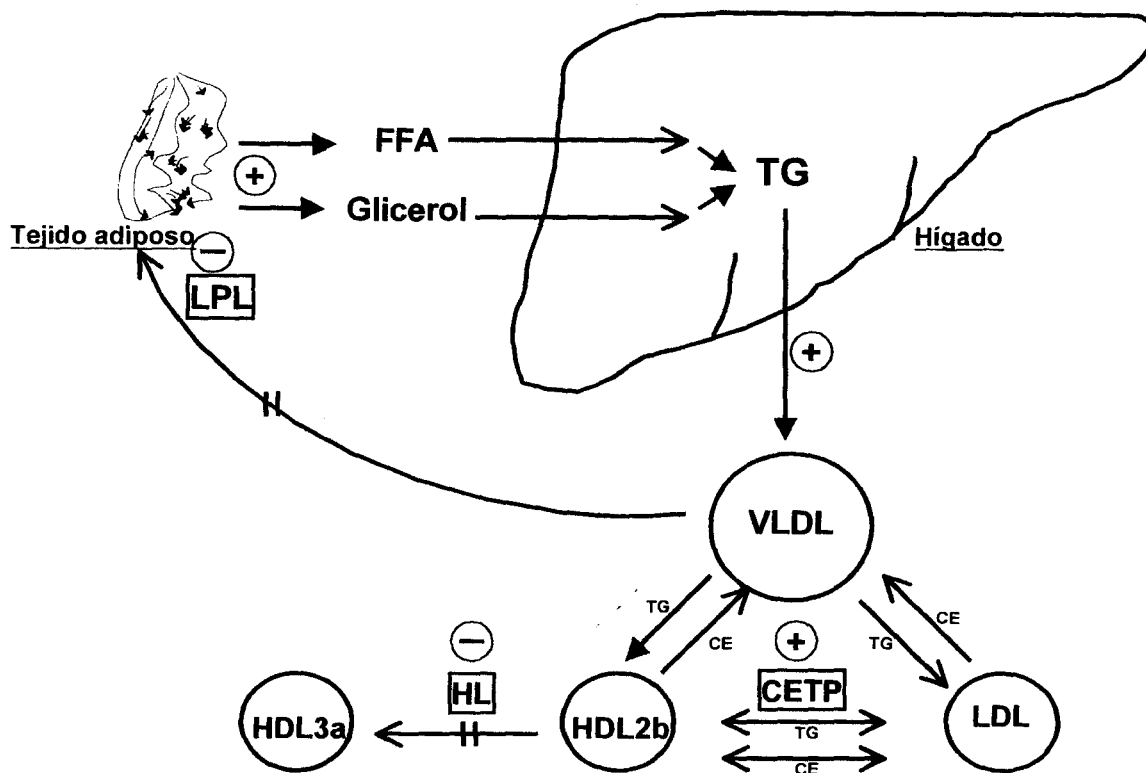


FIGURA 2. Esquema de los cambios en el metabolismo de lipoproteínas en el último trimestre de la gestación. TG= Triglicéridos; VLDL= Lipoproteínas de muy baja densidad; FFA= Ácidos grasos libres; HDL= Lipoproteínas de alta densidad; LDL= Lipoproteínas de baja densidad; CETP= Proteína transferidora de ésteres de colesterol; HL= Lipasa hepática; LPL= Lipoproteína lipasa. Signos + indican vías o reacciones aumentadas y signos - vías disminuidas.

### 2.2.3. Llegada de ácidos grasos al feto

Para llevar a cabo la síntesis de sus lípidos estructurales y de compuestos funcionales tales como las prostaglandinas y otros eicosanoides, el feto necesita tanto de los ácidos grasos esenciales (EFA, ácido linoleico [18:2  $\omega$ -6] y  $\alpha$ -linoléico [18:3  $\omega$ -6]) como de sus derivados poliinsaturados de cadena larga (LCPUFA), tales como el ácido araquidónico (20:4  $\omega$ -6), procedente del primero, y los ácidos eicosapentaenoico (20:5, EPA) y docosahexaenoico (22:6  $\omega$ -3, DHA), procedentes del segundo (figura 3). Puesto que la capacidad del feto para sintetizar LCPUFA a partir de sus precursores es escasa (79), tanto los EFA como los LCPUFA deben proceder de la circulación materna, a través de la placenta. Estos ácidos grasos no circulan en el plasma materno en forma libre sino esterificados en los triglicéridos presentes en las distintas lipoproteínas (80), y no atraviesan directamente la placenta (18). Sin embargo, la presencia de receptores de VLDL, LDL y HLL (81-86) y de diferentes actividades lipolíticas (LPL,

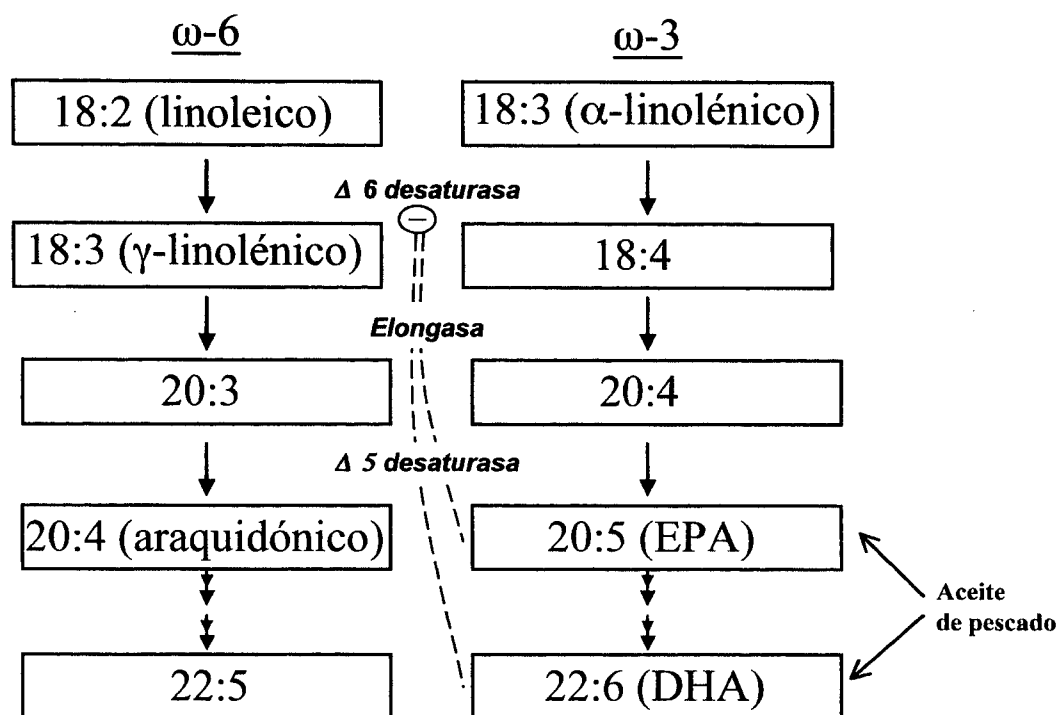


FIGURA 3. Esquema del metabolismo de los ácidos grasos poliinsaturados de las series  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3, con indicación del efecto inhibitorio del exceso de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), abundantes en el aceite de pescado, sobre la  $\Delta$ 6-desaturasa.

fosfolipasa A<sub>2</sub> y triglicérido-lipasa intracelular) (87-94) en la placenta, permite que los triglicéridos de las lipoproteínas plasmáticas de la madre sean captados, hidrolizados y reesterificados. Ello hace que la placenta disponga regularmente de una reserva de ácidos grasos esterificados en forma de triglicéridos y de fosfolípidos, que subsiguientemente son hidrolizados, y los ácidos grasos liberados difunden a la circulación fetal. El proceso se resume de forma esquemática en la figura 4.

Así pues, la hiperlipidemia de la madre juega un papel fundamental en la llegada de EFA y LCPUFA al feto, y de hecho, el tratamiento con fármacos hipolipemiantes durante la gestación tiene consecuencias indeseables para el desarrollo fetal (95,96).

La placenta también dispone de proteínas que unen específicamente a los ácidos grasos, como la denominada FABP<sub>pm</sub> (por su nombre inglés, «membrane fatty acid-binding protein»), la FAT («fatty acid translocase») y otras (97,98), que facilitan la captación y transferencia preferente al feto de determinados LCPUFA: docosahexaenoico > α-linolénico > linoleico > ácido araquidónico (99). Este transporte selectivo de determinados ácidos grasos



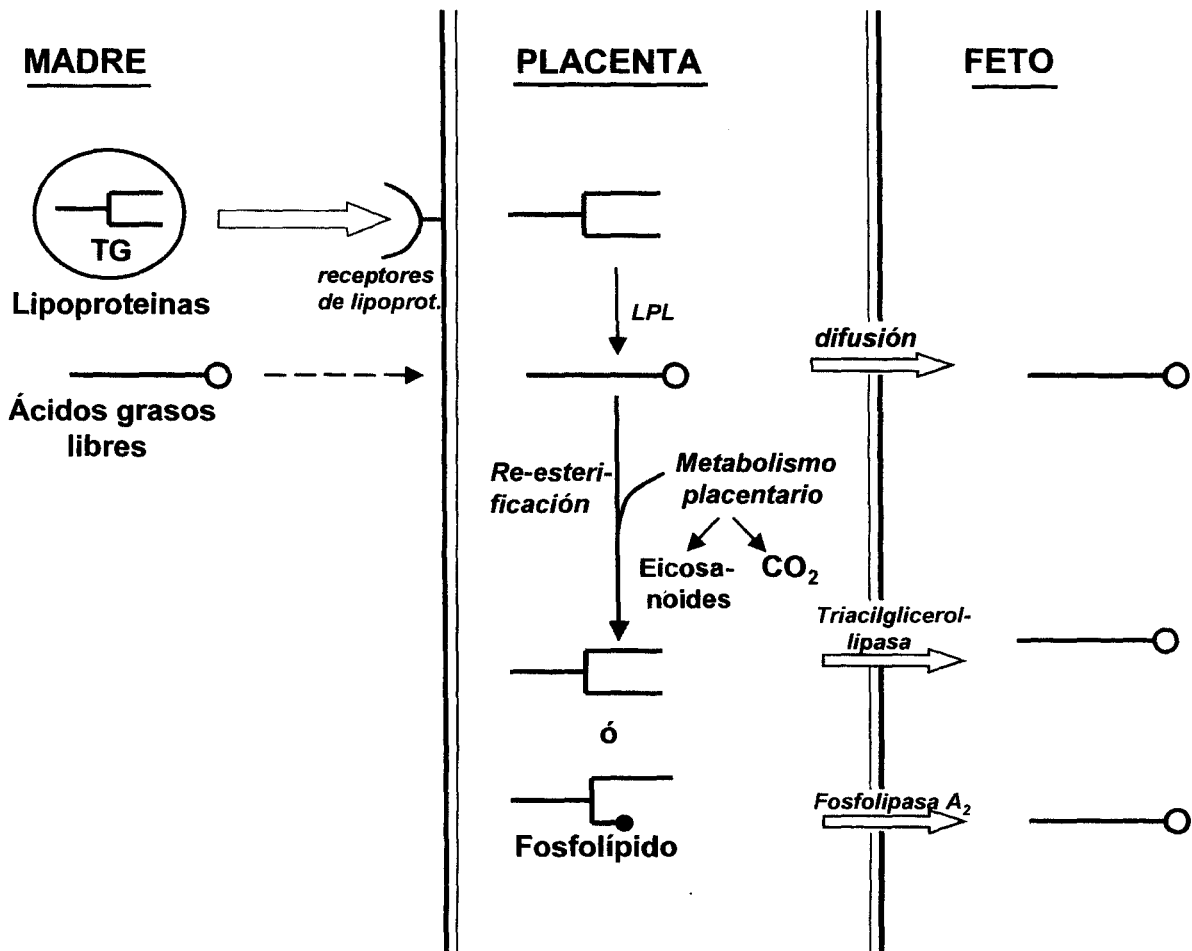


FIGURA 4. Esquema del transporte de ácidos grasos poliinsaturados a través de la placenta. La mayor proporción de ácidos grasos poliinsaturados circula en sangre materna en forma de lipoproteínas ricas en triglicéridos (TG), y no en forma de ácidos grasos libres (FFA). La presencia de receptores de lipoproteínas, así como de proteínas que unen específicamente a los ácidos grasos y de enzimas hidrolíticas de glicéridos en la placenta, permite que dichas lipoproteínas sean captadas y sus glicéridos hidrolizados. En la propia placenta hay procesos de re-esterificación de ácidos grasos y un activo metabolismo intrínseco, y los ácidos grasos liberados como resultado de todas estas reacciones difunden a la circulación fetal.

parece contribuir activamente a la captación de ácidos grasos por la placenta y a su metabolismo intrínseco: transformación en prostaglandinas y otros eicosanoides (100), incorporación a fosfolípidos de membrana (101), oxidación (102) o síntesis en la propia placenta (103), así como a su transferencia al feto.

En consecuencia, la contribución de todos estos procesos determina el transporte placentario de ácidos grasos y su selectividad, permitiendo el enriquecimiento proporcional de algunos de los LCPUFA, como los ácidos docosaheptaenoico y araquidónico, en el lado fetal con relación al materno (104,105).

#### 2.2.4. *Colesterol*

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares y precursor de ácidos biliares, de hormonas esteroideas y de moléculas implicadas en la regulación de procesos metabólicos (como los oxisteroles); a su vez, también participa en procesos de diferenciación celular y comunicación intercelular. Todo ello justifica que las demandas de colesterol por parte del embrión y el feto sean relativamente altas. Tanto la transferencia placentaria de colesterol (106-108) como su síntesis por tejidos fetales se ha demostrado activa en varias especies (109-113).

En el hombre, la comparación de los niveles de colesterol en plasma materno y fetal ha llevado a obtener correlaciones positivas en algunos casos (114,115) pero no en otros (116-119). Parece ser que la edad gestacional determina estas diferencias, puesto que en plasma fetal los niveles de colesterol son más altos en el quinto que en el séptimo mes, y en los fetos más jóvenes de seis meses esos niveles se correlacionan con los de la madre (21). Ello indica que en las primeras etapas de la gestación, el colesterol materno contribuye activamente al colesterol fetal, mientras que en etapas más avanzadas esta contribución es escasa (116).

### **3. PAPEL DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE LA DIETA DURANTE LA GESTACIÓN O LA LACTANCIA EN EL DESARROLLO INTRAUTERINO Y POSTNATAL**

En humanos, una reducción en los EFA de la dieta durante la gestación se asocia a un menor crecimiento neonatal (120), y en mujeres sanas los niveles de LCPUFA en plasma se correlacionan con los del feto o recién nacido (121-123). A su vez, la suplementación de la dieta con aceite de pescado (rico en ácidos grasos  $\omega$ -3) durante la gestación incrementa los niveles plasmáticos de ácido docosahexaenoico en la madre y en los recién nacidos (124,125). Aunque estos resultados han llevado a proponer que durante el último trimestre de la gestación, la dieta de la madre debe ser suplementada regularmente con aceite de pescado (124,125), esta práctica podría tener efectos negativos. La presencia en exceso de algún LCPUFA en la dieta puede inhibir competitivamente a las  $\Delta^6$ - and  $\Delta^5$ - desaturasas, que controlan la conversión de los EFA en sus derivados LCPUFA de las series  $\omega$ -3 y  $\omega$ -6, y consecuentemente inhibir la síntesis endógena de otros LCPUFA que pudieran ser también esenciales para el normal desarrollo fetal (126). De hecho, cuando se consumen altas cantidades de aceite de pescado, los niveles de ácido araquidónico en sangre disminuyen (126,127) como consecuencia de la abundancia en ácidos eicosapentanoico (20:5  $\omega$ -3) y

docosahexaenoico (22:6  $\omega$ -3) en ese aceite y la consecuente inhibición específica que producen en la  $\Delta^6$  -desaturasa, que cataliza un paso obligatorio en la conversión de ácido linoleico en araquidónico (128,129) (figura 3).

La disminución en ácido araquidónico como consecuencia del consumo excesivo de ácidos grasos  $\omega$ -3 puede tener importantes consecuencias en la etapa perinatal, ya que los niveles plasmáticos de ácido araquidónico se han correlacionado con el peso corporal en los niños prematuros (130-132) y se han descrito también efectos adversos de bajas concentraciones de ácido araquidónico sobre el crecimiento corporal en la infancia (130,133,134).

El exceso de LCPUFA en la dieta puede también aumentar la susceptibilidad a la peroxidación lipídica como consecuencia de un incremento del estrés oxidativo o de una reducción de la capacidad antioxidante del organismo, como se ha demostrado tanto en el caso de los ácidos grasos de la serie  $\omega$ -6 (135-138) como en los de la serie  $\omega$ 3 (127,139-142). Un incremento en la peroxidación lipídica es ciertamente negativo durante la etapa perinatal, como se muestra en estudios experimentales de diabetes en la gestación, donde la producción de especies reactivas del oxígeno y de la peroxidación lipídica están aumentadas, y se asocian a un daño en el desarrollo fetal, ya que el efecto es revertido mediante el tratamiento con antioxidantes, tales como la vitamina E (143-149).

#### **4. EFECTOS A LARGO PLAZO SOBRE LA SALUD DE MODIFICACIONES EN LA DIETA DURANTE LA GESTACIÓN O LA LACTANCIA**

En los últimos años ha quedado claramente establecido que determinados cambios en la nutrición durante la etapa perinatal pueden tener consecuencias a largo plazo en la salud del adulto (150-160). Aunque la mayor parte de los problemas nutricionales que se producen durante la etapa fetal pueden ser corregidos cuando se actúa rápidamente tras el nacimiento (161), hay situaciones o condiciones que dan lugar a efectos irreversibles.

##### **4.1. Malnutrición**

###### *4.1.1. Malnutrición durante la primera mitad de la gestación*

Mediante un modelo experimental de hipotiroidismo y tratamiento con tiroxina en determinadas fases de la gestación en la rata, nosotros habíamos obser-

vado que la incapacidad de la madre para acumular grasas durante la primera mitad de la gestación reducía su respuesta catabólica en la segunda mitad, y disminuía el crecimiento fetal (162,163). Estos resultados nos llevaron a proponer que el acumulo de grasas que normalmente ocurre en la madre durante la primera mitad de la gestación, juega un papel importante en el aporte de nutrientes al feto. Con el fin de constatar esta hipótesis, estudiamos en la rata preñada las consecuencias a corto y largo plazo sobre la descendencia de la malnutrición (60% de la ingesta de las ratas controles) circunscrita a la primera mitad de la gestación; de esta forma se impedía el acumulo de grasas que normalmente ocurre en esta etapa. Los resultados obtenidos muestran (164) que, al nacimiento, el número y peso de las crías era inferior en las ratas subalimentadas que en las controles, y que a pesar de ser alimentadas *ad libitum* durante la lactancia y normalizar su peso corporal, cuando adultas presentaban una disminución en la respuesta a la insulina. Así pues, estos resultados ponen de manifiesto no sólo que la malnutrición de la madre durante la primera mitad de la gestación compromete el normal desarrollo intrauterino, sino que tiene consecuencias a largo plazo, predisponiendo a la descendencia al desarrollo de diabetes.

#### 4.1.2. *Malnutrición durante la lactancia*

Puesto que una malnutrición circunscrita a la lactancia podría también tener consecuencias negativas a largo plazo, realizamos un experimento en el que ajustamos las camadas de ratas lactantes a un número elevado de crías (16 crías/madre lactante), utilizando como controles crías lactadas por madres a las que la camada se ajustaba a 9 crías. Desde el destete todas las crías se alimentaron *ad libitum* y se estudiaron cuando adultas (16 semanas de edad). Se observó no sólo que las crías malnutridas durante la lactancia (es decir, aquellas que habían pertenecido a una camada de 16 crías) crecían peor y mantenían permanentemente un menor peso corporal que las controles, sino que cuando adultas presentaban una disminuida tolerancia a la administración oral de glucosa (164). Así pues, estos resultados ponen de manifiesto no solo que la malnutrición durante la lactancia causa un retraso permanente en el desarrollo corporal, sino también una intolerancia glucídica cuando adultos, con el consiguiente riesgo de desarrollar diabetes.

Aparte de la reducción en los lípidos de reserva de la madre durante la primera mitad de la gestación, que impide los cambios catabólicos que normalmente tienen lugar durante el último tercio de la gestación y consecuentemente la llegada de nutrientes al feto, no conocemos con certeza el mecanismo por el

que la malnutrición durante la gestación o la lactancia tiene efectos negativos a largo plazo en la descendencia, y en particular sobre el eje glucosa-insulina. Se ha propuesto que la menor ingesta de proteínas podría ser responsable de algunos de esos cambios (154). Estudios en ratas han puesto de manifiesto que las crías de madres que se han sometido a una dieta deficiente en proteínas durante la gestación y la lactancia, pero que se han alimentado normalmente a partir del destete, cuando son jóvenes (6-12 semanas de edad) presentan un incremento en su tolerancia a la glucosa (11,165,166). Sin embargo, a la edad de 44 semanas se normaliza la tolerancia a la glucosa (167), mientras que en edades más avanzadas (17 meses) desarrollan una diabetes manifiesta (168). Aún desconocemos el mecanismo que subyace en esta respuesta dependiente de la edad, pero resulta evidente de los estudios epidemiológicos realizados en hombres y de los experimentos de intervención en animales, que una alteración en la cantidad y/o calidad de los nutrientes que llegan al feto y/o al lactante da lugar a cambios que se manifiestan en el adulto con el desarrollo de alguna de las patologías comentadas más arriba.

#### **4.4. Papel de los lípidos de la dieta**

La hipercolesterolemia materna durante las primeras etapas del embarazo puede causar lesiones en el feto que desencadenen una mayor susceptibilidad a sufrir aterosclerosis en etapas avanzadas de la vida. Se han realizado estudios histopatológicos en aortas de fetos humanos procedentes de abortos de mujeres que fueron hipercolesterolémicas solamente durante la gestación o que ya lo eran de forma permanente, comparados con los procedentes de mujeres no-hipercolesterolémicas. Se observó que la hipercolesterolemia materna se asociaba con la presencia de estrías grasas en dichas aortas (21). Estos resultados muestran que los procesos aterogénicos están ya presentes en las aortas fetales, y que se aceleran de forma importante cuando la madre es hipercolesterolémica. En estudios en la rata, nosotros hemos observado que durante la gestación la madre es más susceptible de desarrollar hipercolesterolemia como consecuencia de un aumento de colesterol en la dieta que en la situación de no-gestación (169). A su vez, mediante estudios en conejos (22), el mecanismo por el que la hipercolesterolemia materna incrementa la susceptibilidad aterogénica de su descendencia a largo plazo se ha asociado a un aumento en la peroxidación lipídica que se produce (170-172). De hecho, se podría hipotetizar que condiciones en las que se incrementa el estrés oxidativo durante la etapa perinatal, como ocurre cuando se produce un aumento exagerado de  $\omega$ -CPUFA en la dieta durante la gestación y la lactancia, comentado más arriba, aumenta la susceptibilidad de

desarrollo de la aterosclerosis en el adulto. Por otro lado, experimentos en ratas a las que se les ha alimentado con dietas semisintéticas e isocalóricas conteniendo un 10% de aceite de pescado o de oliva exclusivamente durante la lactancia, han puesto de manifiesto que cuando adultas las primeras desarrollan una intolerancia a la glucosa oral, la cual no se observa en las segundas (I. López-Soldado y E. Herrera, observaciones sin publicar). Estos resultados muestran que un incremento exagerado en los ácidos grasos  $\omega$ -3 en la dieta durante la lactancia puede predisponer a la descendencia al desarrollo de diabetes en el adulto.

Como se ha revisado recientemente (158), se han realizado varios estudios donde se ha asociado la ingesta de grasas durante la etapa perinatal con el desarrollo posterior de aterosclerosis. De hecho, la leche materna tiene un alto contenido de colesterol, y un tiempo exageradamente largo de lactancia materna se ha relacionado con alteraciones arteriales 20 años más tarde (173). A pesar de estos datos, también hay estudios en los que se ha encontrado un efecto protector de la lactancia materna durante largos periodos sobre el desarrollo de diabetes de tipo 2, dislipidemia y sobrepeso en adultos (174) o en adolescentes (175), por lo que se necesitan estudios más directos que permitan dilucidar sobre los potenciales efectos positivos o negativos a largo plazo de una lactancia materna prolongada.

## 5. CONSIDERACIONES FINALES Y PERSPECTIVAS

Aunque el conjunto de resultados aquí analizados permite concluir que tanto la cantidad como la calidad de la dieta durante la gestación y la lactancia tienen implicaciones importantes en la salud del adulto, el mecanismo por el que se producen estos efectos no se conoce. Por ello, se necesitan más estudios para, al menos, determinar la ventana de seguridad necesaria para aplicar el suplemento adecuado en cuanto a calidad y cantidad, antes de realizar unas recomendaciones dietéticas descontroladas. En este contexto, es necesario tener en cuenta las importantes consecuencias que tienen las desviaciones dietéticas durante las primeras etapas de la gestación, en las que el crecimiento fetal es muy escaso. En estas primeras etapas de la gestación, además de que el embrión y posteriormente el feto son especialmente sensibles a los cambios que ocurren en la madre, ésta se ha de preparar para afrontar la situación catabólica que se desencadena durante el último tercio, garantizando así el adecuado aporte de nutrientes para el rápido crecimiento del feto.

Después de revisar la bibliografía sobre el tema, y en base a la influencia que tiene el bajo peso al nacer en la incidencia de enfermedades en el adulto,

uno estaría tentado de buscar y aconsejar los alimentos funcionales más eficaces para garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo fetal. Sin embargo, el riesgo de generalizar podría llevar a efectos indeseables, como hemos visto aquí en el caso de suplementos excesivos con determinados LCPUFA, y por ello resulta necesario analizar las circunstancias particulares que permitan establecer los tratamientos dietéticos más apropiados en cada caso.

Los avances tecnológicos permitirán en un futuro monitorizar la situación nutricional y metabólica de la madre antes y durante la gestación, estableciendo las condiciones óptimas de sus depósitos grasos durante la primera fase de la gestación, determinando su respuesta catabólica en el último trimestre, e incluso establecer cómo se afecta el transporte placentario de metabolitos ante cambios en la dieta. Ello nos llevará a establecer regímenes alimenticios que beneficien el correcto desarrollo fetal, evitando alteraciones como la hipercolesterolemia, diabetes gestacional, obesidad, etc., que puedan predisponer a la descendencia a padecer determinadas enfermedades cuando adultos. Es evidente que estas acciones deberán ir precedidas de investigaciones en modelos experimentales apropiados, que permitan extrapolar los resultados al hombre. Cualquier esfuerzo que se realice en esta dirección estará compensado no solo por el avance en el conocimiento de los mecanismos intrínsecos que controlan la «programación fetal» y las consecuencias para el adulto que supone una desviación de la misma, sino por el beneficio que ello supondrá para nuestras futuras generaciones, que estableciendo las pautas nutricionales más adecuadas durante las fases de gestación y lactancia, podrán disminuir el riesgo de padecer determinadas enfermedades en el adulto.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Barker DJP (1992) *Fetal and infant origins of adult disease*. London: BMJ Publishing Group.
- (2) Fall DHD, Stein CE, Kumaran K *et al.* (1998) Size at birth, maternal weight, and Type 2 diabetes in South India. *Diabetic Medicine* **15**: 220-227.
- (3) Law CM, Egger P, Dada O *et al.* (2001) Body size at birth and blood pressure among children in developing countries. *Int.J.Epidemiol.* **30**: 52-57.
- (4) Osmond C, Barker DJP (2000) Fetal, infant and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ.Health Perspect.* **108**: 545-553.
- (5) Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP (2001) Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br.Med.J.* **322**: 949-953.

- (6) Barker DJP (2004) Fetal origin of adult disease. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Philadelphia: Saunders, pp. 160-165.
- (7) Lucas A (1998) Programming by early nutrition: an experimental approach. *J.Nutr.* **128**: 401S-406S.
- (8) Herrera E (2002) Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development - A review. *Placenta* **23**: S9-S19.
- (9) Herrera E (2000) Metabolic adaptations in pregnancy and their implications for the availability of substrates to the fetus. *Eur.J.Clin.Nutr.* **54, Suppl. 1**: S47-S51.
- (10) Harding JE (2001) The nutritional basis of the fetal origin of adult disease. *Int.J.Epidemiol.* **30**: 15-23.
- (11) Langley SC, Browne RF, Jackson AA (1994) Altered glucose tolerance in rats exposed to maternal low protein diets *in utero*. *Comp.Biochem.Physiol.[A]* **109A**: 223-229.
- (12) Vonnahme KA, Hess BW, Hansen TR *et al.* (2003) Maternal undernutrition from early- to mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol.Reprod.* **69**: 133-140.
- (13) Herrera E, Palacín M, Martín A, Lasunción MA (1985) Relationship between maternal and fetal fuels and placental glucose transfer in rats with maternal diabetes of varying severity. *Diabetes* **34(Suppl.2)**: 42-46.
- (14) Lasunción MA, Lorenzo J, Palacín M, Herrera E (1987) Maternal factors modulating nutrient transfer to fetus. *Biol.Neonate.* **51**: 86-93.
- (15) Hay WW, Jr. (1994) Placental transport of nutrients to the fetus. *Horm.Res.* **42**: 215-222.
- (16) Knipp GT, Audus KL, Soares MJ (1999) Nutrient transport across the placenta. *Adv Drug Deliv Rev.* **38**: 41-58.
- (17) Sibley C, Glazier J, D'Souza S (1997) Placental transporter activity and expression in relation to fetal growth. *Exp.Physiol.* **82**: 389-402.
- (18) Herrera E, Lasunción MA (2004) Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. In: Polin RA, Fox WW, Abman SH, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., pp. 375-388.
- (19) Herrera E, Bonet B, Lasunción MA (1998) Maternal-fetal transfer of lipid metabolites. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: W.B.Saunders Co., pp. 447-458.
- (20) Herrera E (2002) Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development - A review. *Placenta* **23, Suppl. A 16**: S9-S19.



- 
- (34) Muñoz C, López-Luna P, Herrera E (1995) Glucose and insulin tolerance tests in the rat on different days of gestation. *Biol.Neonate* **68**: 282-291.
- (35) Bleicher SJ, O'Sullivan JB, Freinkel N (1964) Carbohydrate metabolism in pregnancy. *N.Engl.J.Med.* **271**: 866-872.
- (36) Herrera E, Knopp RH, Freinkel N (1969) 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.* **48**: 2260-2272.
- (37) Assel B, Rossi K, Kalhan S (1993) Glucose metabolism during fasting through human pregnancy: Comparison of tracer method with respiratory calorimetry. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* **265**: E351-E356.
- (38) Zorzano A, Lasunción MA, Herrera E (1986) Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted late pregnant rat. *Metabolism* **35**: 297-303.
- (39) Herrera E, Lasunción MA, Palacín M, Zorzano A, Bonet B (1991) Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era. *Diabetes* **40 Suppl 2**: 83-88.
- (40) Baumann MU, Deborde S, Illsley NP (2002) Placental glucose transfer and fetal growth. *Endocrine* **19**: 13-22.
- (41) Martín A, Palacín M, Lasunción MA, Herrera E (1990) Fetal/maternal plasma amino acid relationships in the streptozotocin diabetic rat. In: Cuezva JM, Pascual Leone AM, Patel MS, eds. *Endocrine and biochemical development of the fetus and neonate*. New York: Plenum Press, pp. 277-282.
- (42) Silver M, Fowden AL, Taylor PM, Knox J, Hill CM (1994) Blood amino acids in the pregnant mare and fetus: The effects of maternal fasting and intrafetal insulin. *Exp.Physiol.* **79**: 423-433.
- (43) Regnault TRH, De Vrijer B, Battaglia FC (2002) Transport and metabolism of amino acids in placenta. *Endocrine* **19**: 23-41.
- (44) Paolini CL, Marconi AM, Ronzoni S *et al.* (2001) Placental transport of leucine, phenylalanine glycine, and proline in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* **86**: 5427-5432.
- (45) Palacín M, Lasunción MA, del Rio RM, Herrera E (1985) Placental formation of lactate from transferred L-alanine and its impairment by aminoxyacetate in the late-pregnant rat. *Biochim.Biophys.Acta* **841**: 90-96.
- (46) Hytten FE, Leitch I (1971) *The physiology of human pregnancy*. Oxford: Blackwell Scient Publisher, p 286.
- (47) Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E (1996) Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J.Lipid Res.* **37**: 299-308.

- (48) Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E (1992) Lipoprotein metabolism in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal Biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, pp. 19-51.
- (49) Herrera E, Lasunción MA, Gomez Coronado D, Aranda P, Lopez Luna P, Maier I (1988) Role of lipoprotein lipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.* **158**: 1575-1583.
- (50) Lopez Luna P, Maier I, Herrera E (1991) Carcass and tissue fat content in the pregnant rat. *Biol.Neonate.* **60**: 29-38.
- (51) Sohlström A, Kabir N, Sadurskis A, Forsum E (1994) Body composition and fat distribution during the first 2 weeks of gestation in *ad lib.*-fed and energy-restricted rats. *Br.J.Nutr.* **71**: 317-333.
- (52) Murphy SP, Abrams BF (1993) Changes in energy intakes during pregnancy and lactation in a national sample of US women. *Am.J.Public Health* **83**: 1161-1163.
- (53) Piers LS, Diggavi SN, Thangam S, Van Raaij JMA, Shetty PS, Hautvast JGAJ (1995) Changes in energy expenditure, anthropometry, and energy intake during the course of pregnancy and lactation in well-nourished Indian women. *Am.J.Clin.Nutr.* **61**: 501-513.
- (54) Palacín M, Lasunción MA, Asunción M, Herrera E (1991) Circulating metabolite utilization by periuterine adipose tissue *in situ* in the pregnant rat. *Metabolism* **40**: 534-539.
- (55) Braun JEA, Severson DL (1992) Regulation of synthesis, processing and translocation of lipoprotein lipase. *Biochem.J.* **287**: 337-347.
- (56) Lasunción MA, Herrera E (1983) 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.* **210**: 639-643.
- (57) Otway S, Robinson DS (1968) The significance of changes in tissue clearing-factor lipase activity in relation to the lipaemia of pregnancy. *Biochem.J.* **106**: 677-682.
- (58) Hamosh M, Clary TR, Chernick SS, Scow RO (1970) Lipoprotein lipase activity of adipose and mammary tissue and plasma triglyceride in pregnant and lactating rats. *Biochim.Biophys.Acta* **210**: 473-482.
- (59) Ramirez I, Llobera M, Herrera E (1983) Circulating triacylglycerols, lipoproteins, and tissue lipoprotein lipase activities in rat mothers and offspring during the perinatal period: effect of postmaturity. *Metabolism* **32**: 333-341.
- (60) Herrera E, Muñoz C, Lopez-Luna P, Ramos P (1994) Carbohydrate-lipid interactions during gestation and their control by insulin. *Brazilian J.Med.Biol.Res.* **27**: 2499-2519.

- (61) Elliott JA (1975) The effect of pregnancy on the control of lipolysis in fat cells isolated from human adipose tissue. *Eur.J.Clin.Invest.* **5**: 159-163.
- (62) Sivan E, Homko CJ, Chen XH, Reece EA, Boden G (1999) Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* **48**: 834-838.
- (63) Williams C, Coltart TM (1978) Adipose tissue metabolism in pregnancy: the lipolytic effect of human placental lactogen. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* **85**: 43-46.
- (64) Freinkel N, Herrera E, Knopp RH, Ruder HJ (1970) Metabolic realignments in late pregnancy: a clue to diabetogenesis. In: Camarini Davalos R, Cole HS, eds. *Early diabetes*. New York: Academic Press, pp. 205-215.
- (65) Mampel T, Villarroya F, Herrera E (1985) Hepatectomy-nephrectomy effects in the pregnant rat and fetus. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* **131**: 1219-1225.
- (66) Ramos P, Herrera E (1995) Reversion of insulin resistance in the rat during late pregnancy by 72-h glucose infusion. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* **269**: E858-E863.
- (67) Chaves JM, Herrera E (1980) In vitro response of glycerol metabolism to insulin and adrenalin in adipose tissue from fed and fasted rats during pregnancy. *Biol.Neonate* **38**: 139-145.
- (68) Zorzano A, Herrera E (1984) Liver and kidney cortex gluconeogenesis from L-alanine in fed and starved rats. *Int.J.Biochem.* **16**: 263-267.
- (69) Scow RO, Chernick SS, Brinley MS (1964) Hyperlipemia and ketosis in the pregnant rat. *Am.J.Physiol.* **206**: 796-804.
- (70) Herrera E, Lasunción MA, Martín A, Zorzano A (1992) Carbohydrate-lipid interactions in pregnancy. In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, pp. 1-18.
- (71) Alonso de la Torre SR, Serrano MA, Medina JM (1992) Carrier-mediated  $\beta$ -D-hydroxybutyrate transport in brush-border membrane vesicles from rat placenta. *Pediatr.Res.* **32**: 317-323.
- (72) Herrera E, Gomez Coronado D, Lasunción MA (1987) Lipid metabolism in pregnancy. *Biol.Neonate.* **51**: 70-77.
- (73) Shambaugh GE, III, Metzger BE, Radosevich JA (1992) Nutrient metabolism and fetal brain development. In: Herrera E, Knopp RH, eds. *Perinatal biochemistry*. Boca Raton: CRC Press, pp. 213-231.
- (74) Patel MS, Johnson CA, Ratan R, Owen DE (1975) 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.
- (75) Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M (1980) Increased formation of triglyceride from oleate in perfused livers from pregnant rats. *Endocrinology* **107**: 584-596.

- (76) Wasfi I, Weinstein I, Heimberg M (1980) Hepatic metabolism of [1-14C]oleate in pregnancy. *Biochim.Biophys.Acta* **619**: 471-481.
- (77) Iglesias A, Montelongo A, Herrera E, Lasunción MA (1994) Changes in cholesterol ester transfer protein activity during normal gestation and postpartum. *Clin.Biochem.* **27**: 63-68.
- (78) Montelongo A, Lasunción MA, Pallardo LF, Herrera E (1992) Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes* **41**: 1651-1659.
- (79) Szitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmair H (1999) Metabolism of <sup>13</sup>C-labeled linoleic acid in newborn infants during the first week of life. *Pediatr.Res.* **45**: 669-673.
- (80) Herrera E (2002) Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine* **19**: 43-55.
- (81) Alsat E, Bouali Y, Goldstein S, Malassine A, Laudat MH, Cedard L (1982) Characterization of specific low-density lipoprotein binding sites in human term placental microvillous membranes. *Mol.Cell Endocrinol.* **28**: 439-453.
- (82) Alsat E, Bouali Y, Goldstein S *et al.* (1984) Low-density lipoprotein binding sites in the microvillous membranes of human placenta at different stages of gestation. *Mol.Cell Endocrinol.* **38**: 197-203.
- (83) Cummings SW, Hatley W, Simpson ER, Ohashi M (1982) The binding of high and low density lipoproteins to human placental membrane fractions. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* **54**: 903-908.
- (84) Furuhashi M, Seo H, Mizutani S, Narita O, Tomoda Y, Matsui N (1989) Expression of low density lipoprotein receptor gene in human placenta during pregnancy. *Mol.Endocrinol.* **3**: 1252-1256.
- (85) Henson MC, Pepe GJ, Albrecht ED (1992) Developmental increase in placental low density lipoprotein uptake during baboon pregnancy. *Endocrinology* **130**: 1698-1706.
- (86) Malassine A, Besse C, Roche A *et al.* (1987) Ultrastructural visualization of the internalization of low density lipoprotein by human placental cells. *Histochemistry* **87**: 457-464.
- (87) Bonet B, Brunzell JD, Gown AM, Knopp RH (1992) Metabolism of very-low-density lipoprotein triglyceride by human placental cells: the role of lipoprotein lipase. *Metabolism* **41**: 596-603.
- (88) Elphick MC, Hull D (1977) Rabbit placental clearing-factor lipase and transfer to the foetus of fatty acids derived from triglycerides injected into the mother. *J.Physiol.(Lond)* **273**: 475-487.

- (89) Rotherwell JE, Elphick MC (1982) Lipoprotein lipase activity in human and guinea pig placenta. *J.Dev.Physiol.* **4**: 153-159.
- (90) Farrugia W, Aitken MA, Van Dunné F *et al.* (1993) Type II phospholipase A<sub>2</sub> in human gestational tissues: Subcellular distribution of placental immuno- and catalytic activity. *Biochim.Biophys.Acta Lipids Lipid Metab.* **1166**: 77-83.
- (91) Rice GE, Wong MH, Farrugia W, Scott KF (1998) Contribution of type II phospholipase A<sub>2</sub> to *in vitro* phospholipase A<sub>2</sub> enzymatic activity in human term placenta. *J.Endocrinol.* **157**: 25-31.
- (92) Biale Y (1985) Lipolytic activity in the placentas of chronically deprived fetuses. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* **64**: 111-114.
- (93) Kaminsky S, D'Souza SW, Massey RF, Smart JL, Sibley CP (1991) Effects of maternal undernutrition and uterine artery ligation on placental lipase activities in the rat. *Biol.Neonate.* **60**: 201-206.
- (94) Mochizuki M, Morikawa H, Ohga Y, Tojo S (1975) Lipolytic action of human chorionic somatomammotropin. *Endocrinol.Jpn.* **22**: 123-129.
- (95) Hrab RV, Hartman HA, Cox RH, Jr. (1994) Prevention of fluvastatin-induced toxicity, mortality, and cardiac myopathy in pregnant rats by mevalonic acid supplementation. *Teratology* **50**: 19-26.
- (96) Soria A, Bocos C, Herrera E (2002) Opposite metabolic response to fenofibrate treatment in pregnant and virgin rats. *J.Lipid Res.* **43**: 74-81.
- (97) Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK (1996) Preferential uptake of long chain polyunsaturated fatty acids by isolated human placental membranes. *Mol.Cell.Biochem.* **155**: 77-83.
- (98) Campbell FM, Gordon MJ, Dutta-Roy AK (2000) Plasma membrane fatty acid binding protein from human placenta: identification and characterization. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* **209**: 1011-1017.
- (99) Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D (1997) Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* **18**: 635-642.
- (100) Kuhn DC, Crawford M (1986) Placental essential fatty acid transport and prostaglandin synthesis. *Prog.Lipid Res.* **25**: 345-253.
- (101) Shand JH, Noble RC (1985) Incorporation of linoleic and arachidonic acids into ovine placental phospholipids *in vitro*. *Biol.Neonate* **48**: 299-306.
- (102) Zimmermann T, Hummel L, Möllr U, Kinzl U (1979) Oxidation and synthesis of fatty acids in human and rat placental and fetal tissues. *Biol.Neonate* **36**: 109-112.

- (103) Tulenko TN, Rabinowitz JL (1981) Fatty acid metabolism in human fetal placental vasculature. *Am.J.Physiol.* **240**: E65-E71.
- (104) Crawford MA, Hassan AG, Williams G, Whitehouse WL (1976) Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* **i**: 452-453.
- (105) Herrera E, Ortega H, Gioia L, Amusquivar E, Cetin I (2004) Fatty acids profile and antioxidant vitamins along pregnancy in healthy women. *Eur.J.Clin.Nutr.* **58**, 1231-1238.
- (106) Chevallier F (1964) Transferts et synthese du cholesterol chez le rat au cours de sa croissance. *Biochim.Biophys.Acta.* **84**: 316-319.
- (107) Connor WE, Lin DS (1967) Placental transfer of cholesterol-4-<sup>14</sup>C into rabbit and guinea pig fetus. *J.Lipid Res.* **8**: 558-564.
- (108) Pitkin RM, Connor WE, Lin DS (1972) Cholesterol metabolism and placental transfer in the pregnant rhesus monkey. *J.Clin.Invest.* **51**: 2584-2592.
- (109) Yount NY, McNamara DJ (1991) Dietary regulation of maternal and fetal cholesterol metabolism in the guinea pig. *Biochim.Biophys.Acta* **1085**: 82-90.
- (110) Belknap WM, Dietschy JM (1988) Sterol synthesis and low density lipoprotein clearance in vivo in the pregnant rat, placenta, and fetus. Sources for tissue cholesterol during fetal development. *J.Clin.Invest.* **82**: 2077-2085.
- (111) Woollett LA (1996) Origin of cholesterol in the fetal Golden Syrian hamster: Contribution of de novo sterol synthesis and maternal-derived lipoprotein cholesterol. *J.Lipid Res.* **37**: 1246-1257.
- (112) Jurevics HA, Kidwai FZ, Morell P (1997) Sources of cholesterol during development of the rat fetus and fetal organs. *J.Lipid Res.* **38**: 723-733.
- (113) Haave NC, Innis SM (2001) Cholesterol synthesis and accretion within various tissues of the fetal and neonatal rat. *Metabolism* **50**: 12-18.
- (114) Ortega RM, Gaspar MJ, Cantero M (1996) Influence of maternal serum lipids and maternal diet during the third trimester of pregnancy on umbilical cord blood lipids in two populations of Spanish newborns. *J.Vitam.Nutr.Res.* **66**: 250-257.
- (115) Nakai T, et al. (1981) Plasma lipids and lipoproteins of Japanese adults and umbilical cord blood. *Artery* **9**: 132-150.
- (116) Parker CR, Jr., Deahl T, Drewry P, Hankins G (1983) Analysis of the potential for transfer of lipoprotein-cholesterol across the human placenta. *Early Hum.Dev.* **8**: 289-295.
- (117) Devi CS, Sastry BS, Kumar M, Raju GR, Suryaprabha K (1982) Concentration of triglyceride and cholesterol in lipoprotein fractions in maternal and cord blood samples. *Clin.Chim.Acta* **123**: 169-173.

- (118) Neary RH, Kilby MD, Kumputula P *et al.* (1995) Fetal and maternal lipoprotein metabolism in human pregnancy. *Clin.Sci.* **88**: 311-318.
- (119) Ramon y Cajal J, Pocovi M, Romero MA, Jimenez D, Martinez J, Grande F (1988) Plasma lipids and high density lipoprotein cholesterol in maternal and umbilical vessels in twin pregnancies. *Artery* **15**: 109-117.
- (120) Jumpsen J, Van Aerde J, Clandinin MT (1997) Fetal lipid requirements: implications in fetal growth retardation. In: Battaglia FC, ed. *Placental function and fetal nutrition*. Philadelphia: Nestec Ltd., Vevey/Lippincott-Raven Publ., pp. 157-165.
- (121) Crastes de Paulet P, Sarda P, Boulot P, Crastes de Paulet A (1992) Fatty acids blood composition in foetal and maternal plasma. In: Ghisolfi J, Putet G, eds. *Essential fatty acids and infant nutrition*. Paris: John Libbey Eurotext, pp. 65-77.
- (122) Al MDM, Hornstra G, Van der Schouw YT, Bulstra-Ramakers MTEW, Huisjes HJ (1990) Biochemical EFA status of mothers and their neonates after normal pregnancy. *Early Hum.Dev.* **24**: 239-248.
- (123) Matorras R, Perteagudo L, Sanjurjo P, Ruiz JI (1999) Intake of long chain w3 polyunsaturated fatty acids during pregnancy and the influence of levels in the mother on newborn levels. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* **83**: 179-184.
- (124) Van Houwelingen AC, Sorensen JD, Hornstra G *et al.* (1995) Essential fatty acid status in neonates after fish-oil supplementation during late pregnancy. *Br.J.Nutr.* **74**: 723-731.
- (125) Connor WE, Lowensohn R, Hatcher L (1996) Increased docosahexaenoic acid levels in human newborn infants by administration of sardines and fish oil during pregnancy. *Lipids* **31**: S183-S187.
- (126) Uauy-Dagach R, Mena P (1995) Nutritional role of omega-3 fatty acids during the perinatal period. *Clin.Perinatol.* **22**: 157-175.
- (127) Amusquivar E, Rupérez FJ, Barbas C, Herrera E (2000) Low arachidonic acid rather than  $\alpha$ -tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead of olive oil during pregnancy and lactation. *J.Nutr.* **130**: 2855-2865.
- (128) Garg ML, Thomson ABR, Clandinin MT (1990) Interactions of saturated, n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids to modulate arachidonic acid metabolism. *J.Lipid Res.* **31**: 271-277.
- (129) Raz A, Kamin-Belsky N, Przeddecki F, Obukowicz MG (1997) Fish oil inhibits delta6 desaturase activity in vivo: utility in a dietary paradigm to obtain mice depleted of arachidonic acid. *J.Nutr.Biochem.* **8**: 558-565.

- (130) Koletzko B, Braun M (1991) Arachidonic acid and early human growth: Is there a relation? *Ann.Nutr.Metab.* **35**: 128-131.
- (131) Leaf AA, Leighfield MJ, Costeloe KL, Crawford MA (1992) Factors affecting long-chain polyunsaturated fatty acid composition of plasma choline phosphoglycerides in preterm infants. *J.Pediatr.Gastroent.Nutr.* **14**: 300-308.
- (132) Woltil HA, Van Beusekom CM, Schaafsma A, Muskiet FAJ, Okken A (1998) Long-chain polyunsaturated fatty acid status and early growth of low birth weight infants. *Eur.J.Pediatr.* **157**: 146-152.
- (133) Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, Peeples JM, Werkman SH, Tolley EA (1991) Long-term feeding of formulas high in linolenic acid and marine oil to very low birth weight infants: phospholipid fatty acids. *Pediatr.Res.* **30**: 404-412.
- (134) Carlson SE, Werkman SH, Pepples JM (1993) Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* **90**: 1073-1077.
- (135) Reaven P, Grasse BJ, Tribble DL (1994) Effects of linoleate-enriched and oleate-enriched diets in combination with alpha-tocopherol on the susceptibility of LDL and LDL subfractions to oxidative modification in human. *Arterioscler.Thromb.* **14**: 557-566.
- (136) Abbey M, Belling GB, Noakes M, Hirata F, Nestel PJ (1993) Oxidation of low-density lipoproteins: Intraindividual variability and the effect of dietary linoleate supplementation. *Am.J.Clin.Nutr.* **57**: 391-398.
- (137) Reaven P, Parthasarathy S, Grasse BJ, Miller E, Steinberg D, Witztum JL (1993) Effects of oleate-rich and linoleate-rich diets on the susceptibility of low density lipoprotein to oxidative modification in mildly hypercholesterolemic subjects. *J.Clin.Invest.* **91**: 668-676.
- (138) Berry EM, Eisenberg S, Haratz D *et al.* (1991) Effects of diets rich in monounsaturated fatty acids on plasma lipoproteins - the Jerusalem Nutrition Study: high MUFAs vs high PUFAs. *Am.J.Clin.Nutr.* **53**: 899-907.
- (139) Cho S-H, Choi Y (1994) Lipid peroxidation and antioxidant status is affected by different vitamin E levels when feeding fish oil. *Lipids* **29**: 47-52.
- (140) Haegele AD, Briggs SP, Thompson HJ (1994) Antioxidant status and dietary lipid unsaturation modulate oxidative DNA damage. *Free Radic.Biol.Med.* **16**: 111-115.
- (141) Mazière C, Dantin F, Conte MA *et al.* (1998) Polyunsaturated fatty acid enrichment enhances endothelial cell-induced low-density-lipoprotein peroxidation. *Biochem.J.* **336**: 57-62.
- (142) Song JH, Fujimoto K, Miyazawa T (2000) Polyunsaturated (n-3) fatty acids susceptible to peroxidation are increased in plasma and tissue lipids of rats fed docosahexaenoic acid-containing oils. *J.Nutr.* **130**: 3028-3033.



- (143) Viana M, Herrera E, Bonet B (1996) Teratogenic effects of diabetes mellitus in the rat. Prevention by vitamin E. *Diabetologia* **39**: 1041-1046.
- (144) Eriksson UJ, Borg LAH (1991) Protection by free oxygen radical scavenging enzymes against glucose-induced embryonic malformations in vitro. *Diabetologia* **34**: 325-331.
- (145) Simán CM, Eriksson UJ (1997) Vitamin E decreases the occurrence of malformations in the offspring of diabetic rats. *Diabetes* **46**: 1054-1061.
- (146) Reece EA, Wu YK (1997) Prevention of diabetic embryopathy in offspring of diabetic rats with use of a cocktail of deficient substrates and an antioxidant. *Am.J.Obstet.Gynecol.* **176**: 790-797.
- (147) Wentzel P, Welsh N, Eriksson UJ (1999) Developmental damage, increased lipid peroxidation, diminished cyclooxygenase-2 gene expression, and lower PGE2 levels in rat embryos exposed to a diabetic environment. *Diabetes* **48**: 813-820.
- (148) Cederberg J, Eriksson UJ (2001) Increased rate of lipid peroxidation and protein carbonylation in experimental diabetic pregnancy. *Diabetologia* **44**: 766-774.
- (149) Viana M, Castro M, Barbas C, Herrera E, Bonet B (2003) Effect of different doses of vitamin E on the incidence of malformations in pregnant diabetic rats. *Ann.Nutr.Metab.* **47**: 6-10.
- (150) Barker DJP (1993) Fetal origins of coronary heart disease. *Br.Heart J.* **69**: 195-196.
- (151) Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS (1993) Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* **341**: 938-941.
- (152) Couzin J (2002) Quirks of fetal environment felt decades later. *Science* **296**: 2167-2069.
- (153) Ozanne SE, Nave BT, Wang CL, Shepherd PR, Prins J, Smith GD (1997) Poor fetal nutrition causes long-term changes in expression of insulin signaling components in adipocytes. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.* **273**: E46-E51.
- (154) Ozanne SE, Hales CN (2002) Early programming of glucose-insulin metabolism. *Trends Endocrinol.Metab.* **13**: 368-373.
- (155) Petry CJ, Ozanne SE, Hales CN (2001) Programming of intermediary metabolism. *Mol.Cell.Endocrinol.* **185**: 81-91.
- (156) Roseboom TJ, Van der Meulen JHP, Osmond C, Barker DJP, Ravelli ACJ, Bleker OP (2000) Plasma lipid profiles in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am.J.Clin.Nutr.* **72**: 1101-1106.
- (157) Shiell AW, Campbell DM, Hall MH, Barker DJP (2000) Diet in late pregnancy and glucose-insulin metabolism of the offspring 40 years later. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* **107**: 890-895.

- (158) Viikari JSA, Raitakari OT, Simell O (2002) Nutritional influences on lipids and future atherosclerosis beginning prenatally and during childhood. *Curr.Opin.Lipidol.* **13**: 11-18.
- (159) Barker DJ (1999) Fetal origins of cardiovascular disease. *Ann.Med.* **31 (Suppl. 1)**: 3-6.
- (160) Rasmussen KM (2001) The «fetal origins» hypothesis: challenges and opportunities for maternal and child nutrition. *Annu.Rev.Nutr.* **21**: 73-95.
- (161) Palinski W, Napoli C (2002) The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. *FASEB J.* **16**: 1348-1360.
- (162) Bonet B, Herrera E (1988) Different response to maternal hypothyroidism during the first and second half of gestation in the rat. *Endocrinology* **122**: 450-455.
- (163) Bonet B, Herrera E (1991) Maternal hypothyroidism during the first half of gestation compromises normal catabolic adaptations of late gestation in the rat. *Endocrinology* **129**: 210-216.
- (164) Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP (2005) Lipid metabolism during the perinatal phase, and its implications on postnatal development. *Int.J.Vitam.Nutr.Res.* In press.
- (165) Holness MJ (1996) Impact of early growth retardation on gluco-regulatory control and insulin action in mature rats. *Am.J.Physiol.* **270**: E946-E954.
- (166) Shepherd PR, Crowther N, Desai M, Hales CN (1997) Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. *Br.J.Nutr.* **78**: 121-129.
- (167) Petry CJ, Ozanne SE, Wang CL, Hales CN (1997) Early protein restriction and obesity independently induce hypertension in year old rats. *Clin.Sci.* **93**: 147-152.
- (168) Petry CJ, Dorling MW, Pawlak DB, Ozanne SE, Hales CN (2001) Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int.J.Exp.Diabetes Res.* **2**: 139-143.
- (169) Munilla MA, Herrera E (1997) A cholesterol-rich diet causes a greater hypercholesterolemic response in pregnant than in nonpregnant rats and does not modify fetal lipoprotein profile. *J.Nutr.* **127**: 2239-2245.
- (170) Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM (1993) Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am.J.Med.* **94**: 350-356.
- (171) Napoli C, Ambrosio G, Scarpato N *et al.* (1997) Decreased low-density lipoprotein oxidation after repeated selective apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am.Heart J.* **133**: 585-595.

- (172) Reilly MP, Praticó D, Delanty N *et al.* (1998) Increased formation of distinct F<sub>2</sub> isoprostanes in hypercholesterolemia. *Circulation* **98**: 2822-2828.
- (173) Leeson CP, Kattenhorn M, Deanfield JE, Lucas A (2001) Duration of breast-feeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. *Br.Med.J.* **322**: 643-647.
- (174) Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, et al. (2000) Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch.Dis.Child.* **82**: 248-252.
- (175) Gillman MW, Rifas-Siman SL, Camargo CA (2001) Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* **285**: 2461-2467.