

Transportadores de glucosa en el embarazo. Revisión

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Marielys Torres-Montilla,

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Beloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia - Venezuela.

INTRODUCCIÓN

La existencia y naturaleza de transportadores que facilitan la difusión de glucosa en la placenta se conoce desde hace muchos años. Sin embargo, hasta el final de la década de los 80 se conocía poco de estos transportadores a escala molecular. La aparición de pruebas con anticuerpos específicos para los transportadores y el ADN para las diferentes isoformas de la familia de transportadores de glucosa (GLUT) ha llevado al renacimiento de estudios del transporte de la glucosa y su regulación.

Los datos sobre los transportadores de glucosa en la placenta humana y la naturaleza de los transportadores han ido en paralelo al desarrollo de diferentes métodos de investigación. Los primeros estudios del movimiento placentario de la glucosa in vivo fueron realizados por transferencia difusional simple (1-3). El uso de métodos de perfusión in vitro confirmó la naturaleza de la transferencia de glucosa mediada por transportadores y la selectividad y estereoespecificidad de estos (4,5). Los estudios dieron otro paso adelante con el desarrollo de técnicas que permiten la preparación de purificados de microvellosidades y membranas basales del sincitiotrofoblasto (6,7), se identificaron transportadores de la D-glucosa con características similares en las microvellosidades y subfracciones de la membrana basal. Se encontró que los transportadores en ambas membranas tenían características cinéticas similares: sodio independientes, selectivos para D- glucosa y sensibles a la inhibición por floretina y citocalasina B (7-10).

Las isoformas de esta familia muestran diferentes características cinéticas, localización y son específicas por órgano (11-14). Gran cantidad de estudios han descrito la presencia placentaria de los transportadores de glucosa, incluyendo datos sobre las isoformas de estos y su localización celular específica en las diferentes especies (15-23), el desarrollo gestacional de estos transportadores (15,16,21-24) y su presencia en estados patológicos como la diabetes y restricción del crecimiento intrauterino (15,17,19,25-27). El uso de diferentes pruebas y técnicas

analíticas ha llevado a confusión con respecto a las isoformas específicas presentes, localización celular y subcelular. Esto se debe, en parte, a las diferencias en la determinación de estas isoformas entre las especies y entre las diferentes estructuras placentarias. Las diferencias en la ubicación han llevado a diferentes interpretaciones funcionales sobre la presencia de los transportadores con relación a la captación trofoblástica y al transporte transplacentario. Por lo que ésta revisión se enfoca en el conocimiento actual de los transportadores de glucosa placentarios en el embarazo normal y en algunas condiciones patológicas.

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA EN LA PLACENTA HUMANA

GLUT1: Es una isoforma general de la familia de los transportadores de glucosa de difusión facilitada, presente en casi todos los tejidos examinados hasta ahora, y se describe como la forma constitutiva de los transportadores. Esta isoforma fue reportada en la placenta humana por primera vez por Bell, quien describió la presencia de ARNm codificado del GLUT1 en toda la placenta (28,29). Estos informes fueron seguidos por la observación inmunohistoquímica de la proteína GLUT1 en las células endoteliales de la placenta (30,31), membrana basal (30), microvellosidades y membranas basales del sincitiotrofoblasto (15,31). Los datos de preparaciones bien definidas de microvellosidades y membrana basal han demostrado la presencia del GLUT1 en ambas fracciones (15,32). La distribución del GLUT1 entre las microvellosidades y las membranas basales parece ser asimétrico; datos de la inmunolocalización sugieren su mayor presencia en las microvellosidades, apoyado por observaciones inmunohistoquímicas (15,31,33). La presencia de GLUT1 se ha confirmado por ARNm obtenido de extractos de placenta (24,34). La distribución del ARNm de GLUT1 demostró su localización principal en el sincitiotrofoblasto, encontrándose menores cantidades en el endotelio vascular placentario (20).

GLUT2: Los experimentos de inmunolocalización no han

Recibido: 16-11-04

Aceptado para publicación: 09-04-05

podido detectar el GLUT2 en los homogenizados de placenta, microvellosidades o membrana basal (20). El transporte de fructosa a través de las microvellosidades y membranas basales fue determinado por la técnica de esparcimiento de luz (35). Los resultados de ese estudio mostraron que el transporte de fructosa toma lugar solamente a través de la vía lipídica difusional y no mediado por un portador.

GLUT3: El informe inicial del GLUT3 en la placenta humana fue realizado por los investigadores que primero determinaron el gen (36). En una revisión de los tejidos humanos, el ARN extraído de los homogenizados de placenta se mezcló con el ADNc del GLUT3 y se obtuvo un resultado positivo. Experimentos de inmunolocalización posteriores han mostrado contradicciones. Shepherd y col. (37) reportaron GLUT3 en preparados de membranas de homogeneizados placentarios, lo cual persistió posterior al tratamiento con carbonatos. Se detectó un bajo nivel en fracciones de homogeneizados de membrana (38), pero en el informe de Maher y col. no se describió la presencia de GLUT3 (39). Investigaciones usando tanto inmunolocalización como inmunohistoquímica demostraron la ausencia de GLUT3 en el sincitiotrofoblasto, microvellosidades y membrana basal (20, 32). Estudios posteriores han aportado alguna luz sobre estos resultados contradictorios. Se ha demostrado que mientras el ARNm del GLUT3 es mucho menos abundante que el GLUT1, éste se distribuía a través de todo el tejido vellosos placentario (20) y disminuía durante el curso del embarazo (40). La amplia distribución del ARNm del GLUT3 en el tejido vellosos fue confirmada por Hauguel y col. (41), quien también encontró GLUT3 principalmente en el endotelio vascular. En forma colectiva, estos resultados muestran que el ARNm del GLUT3 está presente en las células del tejido de las microvellosidades. El GLUT3 está presente sólo en el endotelio vascular y no se encuentra en el sincitiotrofoblasto. Aunque el transportador no está presente en las células del citotrofoblasto o sincitiotrofoblasto, el nivel del ARNm en estas células está alterado en respuesta a estímulos, como la hipoxia (42). Los resultados obtenidos por Head y col. (43) sugieren que la presencia del GLUT3 está confinada a la vasculatura arterial y que los componentes venosos están desprovistos de esta.

Los intentos para medir el ARNm y GLUT3 en células de trofoblasto y células JAr del coriocarcinoma cultivadas, revelaron la presencia de ARNm del GLUT3 en ambos tipos celulares, sin embargo, mientras que el GLUT3 está presente en forma importante en las células JAr del coriocarcinoma, no se encontró en las células cultivadas del trofoblasto 18 horas después del cultivo (citotrofoblasto) ni a las 66 horas (sincitiotrofoblasto-) (34). Los autores

especularon que la presencia del GLUT3 podría estar confinada a las células mitóticas trofoblásticas metabólicamente activas, mientras que el citotrofoblasto terminal que no se divide y en el citotrofoblasto diferenciado en su forma final, caracterizados como tipos celulares metabólicamente menos activos, no presentarían esta isoforma. En apoyo a esta suposición, se ha demostrado que otras dos líneas celulares del coriocarcinoma, JEG-3 y BeWo, también presentan GLUT3 (44). Además, la presencia de ARNm parece disminuir con la edad gestacional, en forma consistente con la pérdida de la actividad mitótica del trofoblasto (40).

GLUT4: Se realizaron un gran número de investigaciones para examinar la respuesta de los transportadores de glucosa placentarios a la insulina, mostrando un aumento en el transporte de glucosa en otras células y tejidos. A pesar de la presencia de receptores de insulina en el sincitiotrofoblasto (45,46), se concluyó que el tratamiento con insulina por 1 - 2 horas no alteró el transporte de glucosa en la placenta (8,47-50). La mayoría de las investigaciones no han encontrado GLUT4, la isoforma que responde a la insulina, en la placenta humana (32,51), ni han observado niveles mínimos de esta isoforma (24,52). Posteriormente, se observó una fuerte presencia de GLUT4 en las células del estroma intravellosos, apareciendo al lado de los receptores de insulina (53), un descubrimiento el cual complementa la observación de GLUT4 en los fibroblastos del amnios y del corion (54). Está claro que muchos de los estudios previos que examinaban los efectos de la insulina sobre el transporte de la glucosa placentaria fueron diseñados para demostrar respuestas similares a las observadas en tejidos blancos bien caracterizados que responden a la insulina, como el músculo o el tejido adiposo. En la actualidad, el GLUT4, una vez sintetizada y almacenada en las vesículas subcelulares, es responsable de la regulación de la actividad del transportador observada en estos tejidos en respuesta a la insulina, complementado por una fase lenta de transcripción y translación. En la placenta no hay GLUT4 sincitial y la poca GLUT4 presintetizada disponible es para la respuesta rápida del tipo observado (15,32).

GLUT5: Aunque estructuralmente muy similar a los otros transportadores de glucosa y, además de ser capaz de transportar D-glucosa, el GLUT5 tiene como función primaria el transporte de fructosa (55). Como se describió anteriormente, la ausencia de transporte de fructosa mediado por un transportador en las vellosidades del sincitiotrofoblasto o las vesículas basales sugiere que esta isoforma no está presente (35).

TRANSPORTE DE GLUCOSA EN LA PLACENTA HUMANA

El principal transportador de glucosa presente en el tejido vellosito placentario es el GLUT1, el cual se encuentra en su mayoría en el sincitiotrofoblasto. La distribución del GLUT1 dentro de éste es asimétrica, con un mayor grado de expresión en las microvellosidades que en la membrana basal. Debido a la distribución asimétrica y a la mayor área de superficie de la membrana de las microvellosidades, comparado con la membrana basal (> de 5 veces) (56) se asegura una mayor densidad de transportadores en la superficie de las microvellosidades (bañadas por la circulación materna) que sobre la membrana basal que da hacia el feto. El GLUT1 también está presente en las células del citotrofoblasto y las células de la vasculatura fetal. Aunque el ARNm del GLUT3 está ampliamente distribuido a través del tejido vellosito, el GLUT3 está presente sólo en el endotelio vascular arterial. Durante las primeras fases de la gestación, es posible que las células del trofoblasto, mitóticamente activas, puedan también contener el transportador GLUT3, sin embargo, estas células no parecen estar ampliamente distribuidas en el embarazo a término y por lo tanto no son detectables por análisis de inmunolocalización o inmunohistoquímicos. El único transportador diferente a los antes nombrados es el GLUT4, que se ha reportado en las células del estroma intravellosito.

Es importante hacer notar que existen claras diferencias entre la presencia de los transportadores de glucosa en la placenta humana y las observadas en el ratón, rata y oveja (los modelos animales más comúnmente usados en los estudios de transporte placentario). Las diferencias en las estructuras anatómicas entre cada uno de los modelos animales y la placenta humana conlleva a un reto cuando se intenta extrapolar las mediciones de transporte transplacentario. El ratón, la rata y la oveja presentan el GLUT3 además del GLUT1 (16,18,21-23,25). Mientras que el GLUT1 se encuentra en todas estas especies, la mayoría de los informes sugieren una proporción decreciente del GLUT1 hacia el término, debido a que la proporción de GLUT3 aumenta (16,21,22). La presencia de GLUT3 y la localización de este tipo de transportadores en células específicas y zonas dentro de la placenta, ha llevado a especulación sobre papeles especializados de estos transportadores en la captación y transporte transplacentario (16,18,22,23). El papel del GLUT3 como componente importante del mecanismo de transferencia de la glucosa transplacentaria hacia el término del embarazo, ilustra las divergencias entre estos modelos animales comunes y los humanos. Estos datos sugieren que el mecanismo y la respuesta observada en los modelos animales pueden ser

difíciles de relacionar con la función y regulación del transporte de glucosa en la placenta humana.

La disponibilidad de datos sobre la presencia y localización de las isoformas de los transportadores de glucosa han dado base para el desarrollo de hipótesis sobre el papel de estos transportadores. La transferencia materno-fetal de la glucosa se realiza por el GLUT1 ubicada en las microvellosidades y membranas basales del sincitiotrofoblasto. Como resultado de las diferencias en las áreas de superficie de las membranas y la distribución asimétrica del GLUT1, la presencia y actividad de los transportadores de glucosa en el lado microvellosito del sincitiotrofoblasto, es más de 4 veces al de la superficie basal. Se pensó que el transportador de glucosa en la membrana basal actuaba como un paso limitante en el transporte transplacentario de glucosa y bajo condiciones donde se mantenía el flujo sanguíneo normal (57), los transportadores basales actúan como un paso limitador en el transporte transplacentario. La membrana basal tiene una capacidad de transporte mucho menor que el de la membrana de la microvellosidad y forma un punto en el cual, al aumentar la transferencia transplacentaria, ocurrirá la restricción. Mientras que esta forma pudiera parecer obvia a primera vista, la alta tasa de metabolismo placentario de la glucosa y la fosforilación mediada por la hexocinasa y el subsiguiente paso potencial de desfosforilación en la transferencia transplacentaria, complica este simple concepto y hace que esta suposición sea incierta.

Esto produce otra interrogante sobre el metabolismo y el transporte. Aunque el sincitiotrofoblasto responde como un espacio intracelular lleno de glucosa libre y funciona como un conducto para el cambio en las concentraciones plasmáticas maternas y fetales, la glucosa intracelular está también sujeta a los procesos metabólicos. Es probable que la glucosa captada en el sincitiotrofoblasto sea fosforilada por la hexocinasa (58-60) y desfosforilada por la glucosa-6-fosfatasa (61), pero la vía por la cual estos procesos afectan el transporte transplacentario es desconocida.

Otra consecuencia de la alta densidad microvellosita de los transportadores de glucosa, es que mantienen las concentraciones de glucosa intrasincitial en un nivel cercano al plasmático materno, además de maximizar el gradiente entre el sincitiotrofoblasto y el plasma fetal a pesar de las pérdidas metabólicas. La consecuencia final del paso limitado por la tasa basal es que los cambios en la presencia - actividad del GLUT1 en la membrana basal, tienen efectos substanciales sobre el transporte de glucosa en la placenta. Esto es importante cuando se consideran dos aspectos del transporte de glucosa, el desarrollo gestacional y la diabetes durante la gestación.

Además del papel que juega el GLUT1 sincitial, varios investigadores han propuesto que el GLUT3

endotelial puede apoyar el transporte de la glucosa de la madre al feto posterior al paso trans-sincitial (41,53), un papel propuesto también para el GLUT1 endotelial (62). La naturaleza permeable de la capa endotelial de los capilares placentarios para solutos de bajo peso molecular hace que, tanto el papel del GLUT3 como el del GLUT1 en el transporte transendotelial, sea improbable (63,64). Sin embargo, los datos iniciales que demostraban que el GLUT3 estaba localizado en la vasculatura arterial (43) sugiere dos papeles potenciales y complementarios del GLUT3, los cuales pueden tener consecuencias en el transporte transplacentario de glucosa. Primero, la isoforma GLUT3 puede actuar como un recolector de baja afinidad para remover la glucosa de la sangre, la cual había sido eliminada substancialmente durante el paso a la circulación fetal. Segundo, la remoción de la glucosa por el GLUT3 en la entrada de sangre arterial a la placenta reduce aún más la concentración plasmática de glucosa, además de maximizar el gradiente a través del sincitio. El potencial del GLUT3 para actuar como recolector en las células trofoblásticas metabólicamente activas debe ser comprobado, aunque la afinidad baja del GLUT3 (comparado con el GLUT1) hace que esta tarea sea posible.

Los datos disponibles sobre el desarrollo gestacional de los transportadores de glucosa son relativamente escasos, dado los problemas para obtener tejido placentario humano en el primer trimestre y a comienzos del segundo, y del uso de tejidos de partos pretérminos que, por definición, son anormales. Se han realizado mediciones de GLUT1 en fracciones de microvellosidades y membrana basal de tejido placentario obtenido a las 16-22, 27-30, 31-36 y 38-41 semanas de gestación (15). Estos resultados muestran niveles similares de GLUT1 en las membranas de las microvellosidades durante la gestación, demostrando que no existen diferencias en la cantidad de ARNm entre las 16-22 semanas y el término del embarazo (20). En la fracción de la membrana basal existe aproximadamente el doble de cantidad y actividad de transportadores entre los periodos de 16-22 y 27-30 semanas de gestación. En vista de la naturaleza limitada de transporte de glucosa en la membrana basal, se especula que este incremento podría ser responsable del aumento en el transporte de glucosa placentario hacia el término del embarazo, que debido a los cambios en el flujo sanguíneo y área de superficie de la membrana placentaria, no pueden cumplir. Sakata y col. (40) midieron tanto $^3\text{H}+$ citocalasina B unida a la fracción de la membrana placentaria como el ARNm del GLUT1 placentaria a las 7-10, 18-20 y 38-40 semanas de gestación; y observaron una diferencia de aproximadamente el 50 % entre los dos primeros grupos y el término del embarazo.

TRANSPORTADORES DE GLUCOSA EN COMPLICACIONES DEL EMBARAZO

A pesar de la importancia del flujo de altos volúmenes de glucosa para el crecimiento y desarrollo fetal, existen pocos datos sobre la presencia y actividad de los transportadores de glucosa en condiciones patológicas. La principal razón es la aparente falta de cambios en el transporte placentario de glucosa en respuesta a agentes como la insulina, por lo cual se ha inferido que el transporte placentario de glucosa es refractario a estímulos externos. Las mediciones realizadas en muestras de microvellosidades y membrana basal no mostraron diferencias en el GLUT1 en la placenta en fetos a término y pretérmino con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (peso al nacer < 2 desviaciones estándar por debajo del promedio) (15). A pesar del déficit conocido en las concentraciones plasmáticas de glucosa en el feto con RCIU (65,66) y los cambios observados en factores, como factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), los cuales podrían alterar la presencia del GLUT1 (67,68), los transportadores placentarios de glucosa parecen no estar afectados en esta condición. Es importante resaltar, sin embargo, que en gran cantidad de los casos de RCIU, las causas son desconocidas, y es posible que las muestras analizadas en busca de GLUT1 fueran un grupo heterogéneo en el cual el retardo de crecimiento fetal se manifestó como una consecuencia final común.

En mediciones realizadas en microvellosidades y membranas basales purificadas de diabéticas pregestacionales y gestacionales al término del embarazo, se encontró aumento significativo en la presencia del GLUT1 en la membrana basal y en la actividad del transporte de glucosa de la membrana sincitial basal (26); la presencia y actividad del GLUT1 en la membrana de las microvellosidades no estaba afectada. La causa de estos cambios no era aparente en forma inmediata, debido a que la diabetes materna fue controlada en forma adecuada (como se determinó por las mediciones de la hemoglobina glicosilada materna), aunque un tercio de los neonatos eran macrosómicos (peso al nacer $>$ al percentil 90) (69). El efecto de estos cambios en el GLUT1 y en la transferencia de glucosa materno fetal es difícil de determinar dada la inaccesibilidad al plasma fetal previo al parto. Si la hipótesis de la naturaleza limitada del transporte de glucosa en la membrana basal es correcta, entonces la consecuencia de esta alteración es un incremento del flujo de glucosa al feto desde la madre diabética, aumentando la probabilidad de crecimiento macrosómico, a pesar del adecuado control glicémico materno. Estos datos son apoyados por los resultados de otras investigaciones que examinan la presencia del GLUT1 en las membranas sincitiales del tejido placentario de

diabéticas insulino dependientes de larga duración (> 20 años) (27). La presencia de GLUT1 en la membrana basal y la actividad del transporte de glucosa estaban aumentadas, pero la presencia y actividad en las microvellosidades no lo estaba. A diferencia del GLUT1, los niveles de ARNm y del GLUT3 y GLUT4 no están afectados por la diabetes insulino dependiente (52,53).

Estos datos sugieren que los transportadores de glucosa pueden estar involucrados en el crecimiento macrosómico observado en los embarazos complicados con diabetes. Durante el embarazo, posiblemente previo al diagnóstico o durante un periodo inadecuado de control, la hiperglicemia materna lleva a hiperglicemia fetal. Esto provoca en el feto un aumento en la producción de factores que estimulan el crecimiento feto placentario, debido al aumento de los transportadores de glucosa en la membrana basal del sincitiotrofoblasto. Esto lleva a un incremento continuo del flujo transplacentario de glucosa, un proceso que mantiene la ya elevada secreción de factores de crecimiento fetal. Este estímulo positivo, el cual aumenta la presencia de transportadores de glucosa en la membrana basal, sería limitado por la normalización del estado glicémico materno, pero puede persistir el incremento en el nivel de transporte de glucosa y la producción de factores de crecimiento, llevando a la alteración sostenida del eje de crecimiento fetal. Se describe al IGF-1 como el factor regulador potencial, más que la insulina, debido a la ausencia de receptores de insulina en la superficie basal del sincitio (45,46).

REGULACIÓN DEL TRANSPORTE DE GLUCOSA

Se ha demostrado que los transportadores de glucosa en varias células y tejidos, están regulados por una diversidad de factores, los más comunes son la glucosa, substratos glucolíticos (70,71), insulina e IGF-1 (72,73). Se han realizado pruebas con estos agentes en células placentarias, aunque en forma limitada. Varios grupos han examinado la respuesta de los transportadores de glucosa a diferentes concentraciones de glucosa extracelular. En experimentos que estudian los efectos de la hiperglicemia, el ARNm del GLUT1 disminuyó substancialmente en respuesta a concentraciones extracelulares de glucosa > 20mM, mientras que la presencia y actividad de la proteína también disminuía, aunque en una menor proporción (24,44,62,68). Sin embargo, con concentraciones de glucosa extracelular menores de 20 mM, algunos informes demuestran una disminución en la actividad comparado con los controles (44,68), mientras que otros indican que no existen cambios en la actividad (74). Otros datos demuestran que la presencia del GLUT1 no está afectada por las concentraciones de glucosa extracelular en la escala de 1-12 mM (44). En

forma general, estas investigaciones sugieren que mientras los efectos a corto plazo inducidos por los cambios en la glucosa extracelular pueden modular la actividad del transporte, la presencia del GLUT1 es refractaria a las concentraciones de glucosa extracelular en el rango fisiológico. El aumento en el GLUT1 basal observado en las diabéticas es probablemente causado por factores diferentes, o adicionales a la hiperglicemia. La naturaleza refractaria del GLUT1 también fue observada en experimentos de fragmentos de placenta incubados en un rango de concentración de glucosa por 24 horas, después de ser aislados del tejido placentario fresco (44). No se ha realizado ninguna investigación para determinar si, en aquellas condiciones donde la presencia del GLUT1 está alterada, el agente activo es la glucosa u otro intermediario glucolítico.

Una de las posibles razones en las diferencias entre los informes que describen los efectos de la glucosa extracelular son los modelos experimentales. Aunque en estos estudios se han usado principalmente células citotrofoblásticas, las diferencias son en el origen de las células, el tiempo en el cual ellas son cultivadas previo a las condiciones hiperglicémicas y las condiciones de cultivo (24,44,68,74). Se ha demostrado que no existen cambios en el ARNm o el GLUT1 entre las células citotrofoblásticas cultivadas por 18 horas con aquellas cultivadas por 66 horas (34). Las células del coriocarcinoma, en contraste, cuando se obtienen a partir de células trofoblásticas, tienen características diferentes al cito y sincitiotrofoblasto. Las células del coriocarcinoma pueden ser descritas por su grado de diferenciación: de las menos diferenciadas como las JAr, a las más diferenciadas, como las BeWo (75-79). Las células del coriocarcinoma JAr, JEG-3 y BeWo presentan ARNm del GLUT1 y GLUT3, pero, además, presentan el GLUT1 y GLUT3 (34,44,80). A pesar de las diferencias en las isoformas de los transportadores de glucosa, las respuestas de las células del coriocarcinoma a las concentraciones de glucosa extracelular en el rango de 1-12 mM son similares a las del trofoblasto. Ni las células JAr ni la JEG-3 parecen ser afectadas por las alteraciones en la concentración de glucosa extracelular (44,80).

Los datos de la regulación del transporte o los transportadores de glucosa en la placenta por efectores diferentes a la glucosa, son escasos. La línea celular trofoblástica ED27 se usó para probar los efectos de la insulina e IGF-1; los dos potenciaron la captación de la 2-deoxiglucosa después de sólo 60 minutos de tratamiento (67). Experimentos posteriores con insulina verificaron el incremento de la actividad del transporte de glucosa y mostró que la presencia de ARNm del GLUT1 también estaba por encima de sus niveles basales. Los efectos fueron máximos a las 24 horas de incubación, implicando un aumento en la síntesis del GLUT1 (68). Los resultados iniciales usando

fragmentos de vellosidades mostraron que la insulina reducía el GLUT1 de las microvellosidades y aumentaba la presencia de este en la membrana basal (81). En todo caso, es importante hacer notar la posibilidad que la insulina pueda actuar a través de los receptores IGF tipo 1, además de los efectos mediados por los receptores de insulina, y también la probabilidad de la existencia de un receptor complementario diferente entre las células en el primer y tercer trimestre (46,67,82-84).

Los datos obtenidos en los últimos años de investigación han definido la naturaleza general del transporte de glucosa placentario, los tipos de transportadores de glucosa presentes en la placenta y su localización. Sobre la base de esta información, los mecanismos de transporte de glucosa transplacentario están ahora bien establecidos. Aún falta la explicación a la disponibilidad de glucosa para transportarla fuera del sincitiotrofoblasto a pesar de la presencia de un sistema extremadamente activo para el metabolismo de la glucosa. Esto tiene especial relación con el papel descrito de la presencia de glucosa-6-fosfato en el retículo sarcoplásmico del sincitiotrofoblasto, desde las 28 semanas de gestación hasta el término del embarazo (61). Además, no se conoce cómo los cambios en la cantidad del GLUT1 en la membrana basal y las microvellosidades podrían afectar el transporte transplacentario general. Tampoco se conoce la historia del desarrollo gestacional; la presencia de la isoforma GLUT3 en las células trofoblásticas mitóticamente activas es una probabilidad intrigante, al igual que lo es su presencia en la zona arterial de la vasculatura placentaria.

No está claro, por ejemplo, como el sincitiotrofoblasto distribuye el GLUT1 en la cara opuesta de la célula en forma asimétrica. Más aún, no se conoce si los cambios observados en las embarazadas diabéticas pueden ser el resultado de un redireccionamiento a la microvellosidad desde la membrana basal más que una alteración en la tasa de la síntesis o degradación de los transportadores. Como se describió previamente, existe poca información disponible sobre los efectos de factores extracelulares, como el IGF-1, sobre la presencia de los transportadores de glucosa.

REFERENCIAS

- Holmberg N, Kaplan B, Karvonen M, Lind J, Malm M. Permeability of the human placenta to glucose, fructose and xylose. *Acta Phys Scand.* 1956; 36:291-299.
- Cordero L, Yen S, Grunt J, Anderson G. Hypertonic glucose infusion during labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1970; 107:295-301.
- Oakley N, Beard R, Turner R. Effect of sustained maternal hyperglycemia on the fetus in normal and diabetic pregnancies. *Br J Med.* 1972; 1:466-469.
- King R, Osmond D, Brennecke S, Gude N. Effect of fetal macrosomia on human placental glucose transport and utilization in insulin-treated gestational diabetes. *J Perinat Med* 2003; 31:475-483.
- Carstensen M, Leichtweiss H, Molsen G, Schroeder H. Evidence for a specific transport of D-hexoses across the human term placenta in vivo. *Arch Gynaecol.* 1977; 222:187-196.
- Fuchs R, Ellinger I. Endocytic and transcytotic processes in villous syncytiotrophoblast: role in nutrient transport to the human fetus. *Traffic.* 2004; 5:725-738.
- Johnson L, Smith C. Glucose transport across the basal plasma membrane of human placental syncytiotrophoblast. *Biochim Biophys Acta.* 1985; 815:44-50.
- Schneider H, Reiber W, Sager R, Malek A. Asymmetrical transport of glucose across the in vitro perfused human placenta. *Placenta.* 2003; 24:27-33.
- Bissonnette J, Black J, Wickham W, Acott K. Glucose uptake into plasma membrane vesicles from maternal surface of human placenta. *J Membrane Biol.* 1981; 58:75-80.
- Ingermann R, Bissonnette J. Effect of temperature on kinetics of hexose uptake by human placental plasma membrane vesicles. *Placenta.* 1998; 19:517-524.
- Heilig C, Brosius F, Siu B, Concepcion L, Mortensen R, Heilig K et al. Implications of glucose transporter protein type 1 (GLUT1)-haplodeficiency in embryonic stem cells for their survival in response to hypoxic stress. *Am J Pathol.* 2003; 163:1873-1885.
- Mc Gowan K, Long S, Pekala P. Glucose transporter gene expression: regulation of transcription and mRNA stability. *Pharmacol Ther.* 1995; 66:465-505.
- Olson A, Pessin J. Structure, function and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. *Ann Rev Nutr.* 1996; 16:235-256.
- Thorens B. Glucose transporters in the regulation of intestinal, renal, and liver glucose fluxes. *Am J Physiology.* 1996; 270:G541-553.
- Powell T, Jansson T, Illsley N, Wennergren M, Korotkova M, Strandvik B. Composition and permeability of syncytiotrophoblast plasma membranes in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1420:86-94.
- Wooding F, Morgan G, Fowden A, Allen W. Separate sites and mechanisms for placental transport of calcium, iron and glucose in the equine placenta. *Placenta.* 2000; 21:635-645.
- Lesage J, Hahn D, Leonhardt M, Blondeau B, Breant B, Dupouy J. Maternal undernutrition during late gestation-induced intrauterine growth restriction in the rat is associated with impaired placental GLUT3 expression, but does not correlate with endogenous corticosterone levels. *J Endocrinol.* 2002; 174:37-43.
- Schneider H, Reiber W, Sager R, Malek A. Asymmetrical transport of glucose across the in vitro perfused human placenta. *Placenta.* 2003; 24:27-33.
- Boileau P, Mrejen C, Girard J, Hauguel S. Overexpression of GLUT3 placental glucose transporter in diabetics rats. *J Clin Invest.* 1995; 96:309-317.
- Jansson T, Wennergren M, Powell T. Placental glucose transporter messenger RNA in human placenta. *Reprod Fertil Dev.* 1995; 7:1425-1430.
- Currie L, Bassett N, Gluckman P. Ovine glucose transporter-1 and B3: cDNA partial sequences and developmental gene expression in the placenta. *Placenta.* 1997; 18:393-401.
- Erhardt R, Bell W. Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta. *Am J Physiol.* 1997; 273:R1132-R1141.
- Shin B, Fujikura K, Suzuki T, Tanaka S, Tanaka K. Glucose

- transporter GLUT3 in the rat placental barrier: a possible machinery for the transplacental transfer of glucose. *Endocrinology*. 1997; 138: 3997-4004.
24. Li H, Gu Y, Zhang Y, Lucas MJ, Wang Y. High glucose levels down-regulate glucose transporter expression that correlates with increased oxidative stress in placental trophoblast cells in vitro. *J Soc Gynecol Invest*. 2004; 11:75-81.
 25. Das U, Sadiq H, Soares M, Hay W, Devaskar S. Time-dependent physiological regulation of rodent and ovine placental glucose transporter (GLUT-1) protein. *Am J Physiol*. 1996; 274:r339-r347.
 26. Gaither K, Quarashi A, Illsley N. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:695-701.
 27. Jansson L, Smith C. Placental glucose transport and GLUT1 expression in insulin-dependent diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 180:163-168.
 28. Fukumoto H, Seino S, Imura H, Seino Y, Bell G. Characterization and expression of human HhepG2/erythrocyte glucose transporter gene. *Diabetes* 1988; 37:657-661.
 29. Navarrete Santos A, Tonack S, Kirstein M, Kietz S, Fischer B. Two insulin-responsive glucose transporter isoforms and the insulin receptor are developmentally expressed in rabbit preimplantation embryos. *Reproduction* 2004; 128:503-516.
 30. Dobrogowska D, Vorbrodt A. Quantitative immunocytochemical study of blood-brain barrier glucose transporter (GLUT-1) in four regions of mouse brain. *J Histochem Cytochem* 1999; 47:1021-1030.
 31. Hahn T, Hahn D, Blaschitz A, Korgun E, Desoye G, Dohr G. Hyperglycaemia-induced subcellular redistribution of GLUT1 glucose transporters in cultured human term placental trophoblast cells. *Diabetologia*. 2000; 43:173-180.
 32. Barros L, Yudilevich D, Jarvis S, Beaumont N, Baldwin S. Quantification and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 1995; 16:623-633.
 33. Tadokoro C, Yoshimoto Y, Sakata M, Fujiyama M, Kurachi H, Adachi E. Localization of human placental glucose transporter 1 during pregnancy. An immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 1996; 11:673-681.
 34. Clarson L, Glazier J, Sides M, Sibley C. Expression of the facilitated glucose transporters (GLUT1 and GLUT3) by a choriocarcinoma cell line (JAR) and cytotrophoblast cells in culture. *Placenta*. 1997; 18:333-340.
 35. Quarashi A, Illsley N. Transport of sugars across human placental membranes measured by light scattering. *Placenta* 1999; 20:167-174.
 36. Kayano T, Fukimoto H, Eddy R, Fan Y, Byers M, Shows T. Evidence for a family of human glucose transporter-like proteins. *J Biol Chem*. 1988; 263:15245-15248.
 37. Shepherd P, Gould G, Colville C, McCoid S, Gibbs E, Kahn B. Distribution of GLUT3 glucose transporter protein in human tissues. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 188:149-154.
 38. Choeiri C, Staines W, Messier C. Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience*. 2002; 111:19-34.
 39. Maher F, Harrison L. Stabilization of glucose transporter mRNA by insulin / IGF-1 and glucose deprivation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 171:210-215.
 40. Sakata M, Kurachi H, Imai T, Tadokoro C, Yamaguchi M, Yoshimoto Y. Increase in human placental glucose transporter-1 during pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 1995; 132:206-212.
 41. Hauguel S, Challier J, Kacemi A, Cauzac M, Malek A, Girard J. The GLUT3 glucose transporter isoform is differentially expressed within human placental cell types. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:2689-2694.
 42. Esterman A, Greco M, Mitani Y, Finlay T, Ismail F, Dancis J. The effect of hypoxia on human trophoblast in culture: morphology, glucose transport and metabolism. *Placenta*. 1997; 18:129-136.
 43. Head J, Fujikawa H, Casey M. Preferential expression of glucose transporter-3 in the cotyledonary vessels of the placental vasculature. *J Soc Gyn Invest*. 1999; 6:153A.
 44. Illsley N, Sellers M, Wright R. Glycemic regulation of glucose transporter expression and activity in the human placenta. *Placenta*. 1998; 19:517-524.
 45. Nelson D, Smith R, Jarret L. Nonuniform distribution and grouping of insulin receptors of the surface of human placental syncytial trophoblast. *Diabetes*. 1978; 27:530-538.
 46. Blaschitz A, Hutter H, Dohr G. HLA Class I protein expression in the human placenta Early Pregnancy 2001; 5:67-69.
 47. Illsley N. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 2000; 21:14-22.
 48. Malek A, Sager R, Lang A, Schneider H. Protein transport across the in vitro perfused human placenta. *Am J Reprod Immunol*. 1997; 38:263-271.
 49. Jozwik M, Teng C, Wilkening R, Meschia G, Tooze J, Chung M et al. Effects of branched-chain aminoacids on placental aminoacid transfer and insulin and glucagon release in the ovine fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185:487-495.
 50. Lahjouji K, Elimrani I, Lafond J, Leduc L, Qureshi I, Mitchell G. L-Carnitine transport in human placental brush-border membranes is mediated by the sodium dependent organic cation transporter OCTN2. *Am J Physiol Cell*. 2004; 287:C263-C269.
 51. Mann G, Yudilevich D, Sobrevia L. Regulation of aminoacid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev*. 2003; 83:183-252.
 52. Kainulainen H, Jarvinen T, Heinonen P. Placental glucose transporters in fetal intrauterine growth retardation and macrosomia. *Gynecol Obstet Invest*. 1997; 44:89-92.
 53. Xing A, Challier J, Leperq L, Cauzac M, Charron M, Girard J. Unexpected expression of glucose transporter 4 in villous stromal cells of human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:4097-4101.
 54. Choeiri C, Staines W, Messier C. Immunohistochemical localization and quantification of glucose transporters in the mouse brain. *Neuroscience*. 2002; 111:19-34.
 55. Rand E, Depaoli A, Davidson N, Bell G, Burant C. Sequence, tissue distribution and functional characterization of the rat fructose transporter GLUT5. *Am J Physiol*. 1993; 264:G1169-1176.
 56. Battistelli M, Burattini S, Pomini F, Scavo M, Caruso A, Falcieri E. Ultrastructural study on human placenta from intrauterine growth retardation cases. *Microsc Res Tech*. 2004; 65:150-158.
 57. Illsley N, Hall S, Stacey T. The modulation of glucose transfer across the human placenta by intervillous flow rate: an in vitro perfusion study. *Trophoblast Res*. 1986; 2:539-548.
 58. Magnusson A, Powell T, Wennergren M, Jansson T. Glucose metabolism in the human preterm and term placenta of IUGR fetuses. *Placenta*. 2004; 25:337-346.
 59. Herrmann U, Degiampietro F, Metzger E, Bachmann C, Peheim E. Activities in the placental and fetal membranes of enzymes involved in energy metabolism. *Arch Gynecol*. 1985; 236:249-254.
 60. Magnani M, Novelli G, Stocchi V. Hexocinase in human chorionic villi. *Early Human Dev*. 1985; 11:149-156.

61. Matsubara S, Takizawa T, Sato I. Glucose-6-phosphatase is present in normal and pre-eclamptic placental trophoblasts: Ultrastructural enzyme-histochemical evidence. *Placenta*. 1999; 20:81-85.
62. Hanh T, Hartmann M, Blaschitz A, Skofitsch G, Graf R, Dohr G. Localization of the high affinity facilitative glucose transporter protein GLUT1 in the placenta of the human, marmoset monkey (*Callitrix jacchus*) and the rat different developmental stages. *Cell Tissue Res*. 1995; 280:49-57.
63. Clifton V, Wallace E, Smith R. Short-term effects of glucocorticoids in the human fetal-placental circulation in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:2838-2842.
64. Leach L, Firth J. Advances in understanding permeability in fetal capillaries of the human placenta: a review of organization of the endothelial paracellular clefts and their junctional complexes. *Reprod Fert Dev*. 1995; 7:1451-1456.
65. Battaglia F. Clinical studies linking fetal velocimetry, blood flow and placental transport in pregnancies complicated by intrauterine growth retardation (IUGR). *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2003; 114:305-313.
66. Marconi A, Paolini C, Buscaglia M, Zerbe G, Battaglia F, Pardi G. The impact of gestational age and fetal growth on the maternal-fetal glucose concentration difference. *Obstet Gynecol*. 1996; 87:937-942.
67. Pang Z, Xing F. Expression of transforming growth factor-beta and insulin-like growth factor in molar and placental tissues. *Arch Gynecol Obstet*. 2003; 269:1-4.
68. Gordon M, Zimmerman P, Landon M, Gabbe S, Kniss D. Insulin and glucose modulate glucose transporter messenger ribonucleic acid expression and glucose uptake in trophoblast isolated from first trimester chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173:1089-1097.
69. Amini S, Catalano P, Hirsh V, Mann L. An analysis of birth weight by gestational age using a computerized database, 1975-1992. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:342-352.
70. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz P. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J*. 1994; 8:43-53.
71. Sasson S, Kaiser N, Dan-Goor M, Oron R, Koren S, Wertheimer E et al. Substrate autoregulation of glucose transport: hexose-6-phosphate mediates the cellular distribution of glucose transporters. *Diabetologia*. 1997; 40:30-39.
72. Maher F, Vannucci S, Takeda J, Simpson I. Expression of mouse-GLUT3 and human GLUT3 glucose transporter proteins in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992; 182:703-711.
73. Wilson C, Mitsumoto Y, Maher F, Klip A. Regulation of cell surface GLUT1, GLUT3 and GLUT4 by insulin and IGF-1 in L& myotubes. *FEBS Lett*. 1995; 368:19-22.
74. Hahn T, Barth S, Weiss U, Mosgoeller W, Desoye G. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development? *FASEB J*. 1998; 12:1221-1231.
75. Handwerger S, Aronow B. Dynamic changes in gene expression during human tropho-blast differentiation. *Recent Prog Horm Res*. 2003; 58:263-281.
76. Kudo Y, Boyd C, Sargent I, Redman C, Lee J, Freeman T. An analysis using DNA microarray of the time course of gene expression during syncytialization of a human placental cell line (BeWo). *Placenta*. 2004; 25:479-488.
77. Moe A, Furesz T, Smith C. Functional characterization of L-alanine transport in a placental carcinoma cell line (BeWo). *Placenta*. 1994; 15:797-802.
78. Mitchell A, Yap A, Payne E, Manley S, Mortimer R. Characterization of cell polarity and epithelial junctions in the choriocarcinoma cell line, JAr. *Placenta*. 1995; 16:31-39.
79. Hohn H, Linke M, Ugele B, Denker H. Differentiation markers and invasiveness: discordant regulation in normal trophoblast and choriocarcinoma cells. *Exp Cell Res*. 1998; 244:249-258.
80. Hahn T, Barth S, Hofman W, Reich O, Lang I, Desoye G. Hyperglycaemia regulates the glucose-transport system of clonal choriocarcinoma cells in vitro. A potential molecular mechanism contributing to the adjunct effect of glucose in tumor therapy. *Int J Cancer*. 1998; 78:353-360.
81. Vardhana P, Illsley N. Effects of insulin on placental GLUT1 transporter expression measured in superperfused chorionic villous fragments. *J Soc Gynecol Invest*. 1998; 5:125A.
82. Han V, Carter A. Spatial and temporal patterns of expression of messenger RNA for insulin-like growth factors and their binding proteins in the placenta of man and laboratory animals. *Placenta*. 2000; 21:289-305.
83. Cohran V, Fang J, Millio L, Smith C, Fant M. Type I insulin-like growth factor receptors in the BeWo choriocarcinoma cell (b30 clone) during cell differentiation. *Placenta*. 1996; 17:313-320.
84. Fang J, Furesz T, Laurent R, Smith C, Fant M. Spatial polarization of insulin-like growth factor receptors on the human syncytiotrophoblast. *Ped Res*. 1997; 41:258-265.

Correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil: Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia - Venezuela. Cel: (0416) 762.78.89 • e-mail: sippenbauch@medscape.com