



Revista Colombiana de Obstetricia y
Ginecología

ISSN: 0034-7434

rcog@fecolsog.org

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología
Colombia

Osorio O., José Henry

EMBARAZO Y METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 54, núm. 2, 2003, pp. 97-106

Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195214308004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](http://www.redalyc.org)

[redalyc.org](http://www.redalyc.org)

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



ARTÍCULO DE REVISIÓN

EMBARAZO Y METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

CARBOHYDRATE METABOLISM DURING PREGNANCY

José Henry Osorio O.

Recibido: junio 12/2002 – Revisado: junio 25/2002 – Aceptado: octubre 2002

RESUMEN

La producción y regulación de la glucosa, así como el balance neto entre los requerimientos de cada sistema orgánico determinan las vías metabólicas requeridas en la producción de energía. Durante el embarazo normal, la glucosa y los combustibles metabólicos son suministrados al feto de una manera bien regulada. La diabetes durante el embarazo es una de las principales causas de alteración en el metabolismo materno afectando la glucohomeostasis y el desarrollo fetal. La presente revisión hace énfasis en el metabolismo de los carbohidratos, y los principales procesos para la producción de energía mediante el uso de estas biomoléculas durante el periodo gestacional.

Palabras clave: embarazo, metabolismo, carbohidratos.

SUMMARY

The production and regulation of glucose, as well as the net balance between systemic

requirements, decide the necessary metabolic pathways for energy production. During normal pregnancy, the glucose and metabolic fuels are provided in a well-regulated manner. Diabetes in pregnancy is one of the principal causes of change in maternal metabolism that affects fetal development and alters neonatal gluco-regulation. The present review is focused on carbohydrate metabolism, and the description of the main processes for energy production and its use during the gestational period.

Key Words: pregnancy, metabolism, carbohydrates.

INTRODUCCIÓN

Las proteínas, los ácidos nucleicos, los lípidos y los carbohidratos son considerados los cuatro grupos mayores de biomoléculas. Los carbohidratos conforman la mayor parte de la materia orgánica en el planeta, sirviendo como reserva de energía; combustibles e intermediarios metabólicos; componentes de los ácidos nucleicos; elementos estructurales en paredes celulares de bacterias, plantas, y exoesqueletos de artrópodos. Además se encuentran combinados con proteínas y lípidos formando moléculas complejas que garantizan la vida en los organismos vivos, y están

* Profesor Asociado. Director de la línea de Investigación en Bioquímica y Salud. Universidad de Caldas. Manizales. Colombia. Instituto de Bioquímica Clínica. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

presentes en las superficies celulares para los procesos de reconocimiento célula-célula.¹ Químicamente son compuestos aldehídicos o cetónicos con múltiples grupos hidroxilo y la glucosa es el centro de todo su metabolismo, siendo la fuente universal de combustible para la célula humana y la fuente de carbono para la síntesis de muchos otros compuestos.² Otros azúcares de la dieta (principalmente fructosa y galactosa), son convertidos a glucosa o intermediarios del metabolismo de la glucosa, siendo esta precursor fundamental de compuestos no-carbohidratos, como lípidos (ácidos grasos, colesterol, hormonas esteroideas), aminoácidos, y ácidos nucleicos.³ Solo aquellos compuestos sintetizados a partir de vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos esenciales, no pueden ser sintetizados a partir de glucosa en humanos.⁴

En la presente revisión, hacemos énfasis en su metabolismo, por lo cual se hace necesario recordar una serie de características de este gran grupo de compuestos, antes de avanzar describiendo procesos de degradación o síntesis. Temas como el metabolismo de proteínas y lípidos, gasto energético y balance de nitrógeno, cambios metabólico-hormonales, y bases funcionales placentarias han sido revisadas previamente.^{4,5} Se utilizarán siglas internacionales para diferentes compuestos y enfermedades.

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE AZÚCARES

Los carbohidratos de la dieta son digeridos en el intestino materno a través de enzimas pancreáticas e hidrolasas.⁶ Los productos finales de la digestión son D-glucosa, D-galactosa y D-fructosa.⁷ Estos monosacáridos son absorbidos por los enterocitos maduros del duodeno y yeyuno.⁸ La absorción de glucosa ocurre en dos etapas: co-transporte con Na^+ del lumen intestinal al enterocito con consumo de energía,⁹ y transporte facilitado hacia la sangre mediante los transporta-

dores de glucosa 2 (GLUT 2) sin incurrir en gasto de energía.¹⁰ Los transportadores de glucosa existen en diferentes células como una familia de proteínas similares (isoformas), con un 50% a 76% de similitud en la cadena de aminoácidos.¹¹

La galactosa es absorbida utilizando los mismos mecanismos de la glucosa,¹² mientras que la fructosa ingresa y abandona las células absorptivas del epitelio intestinal mediante difusión facilitada,¹³ y el transportador encargado de llevarla al torrente sanguíneo es el GLUT 5, el cual puede transportar también glucosa pero muestra mayor actividad con fructosa.¹⁴ Por razones aún desconocidas la fructosa se absorbe a mayor velocidad cuando es ingerida como sucrosa que cuando se ingiere sola,¹⁵ auna de las razones fundamentales para evitar la sucrosa y preferir el consumo de frutas o zumos de frutas cuando se recomiendan ciertos tipos de dieta para reducción de peso.¹⁶

Las propiedades de los transportadores de glucosa varían dependiendo del tipo de tejido,¹⁷ e en el hígado, la K_m para el transportador de glucosa es relativamente alto, comparado con el de los otros tejidos,¹⁸ favoreciendo el flujo neto de glucosa al interior del hígado cuando la concentración de glucosa sanguínea se incrementa después de la ingesta de alimento, o la salida cuando los niveles en sangre disminuyen.¹⁹ Cuando se tienen niveles de glucosa entre 18 y 54 mg/dL, se produce respuesta hipoglucémica, con signos característicos, los cuales son el resultado de la disminución en el aporte de glucosa al cerebro.²⁰

ALMACENAMIENTO Y UTILIZACIÓN DE RESERVAS ENERGÉTICAS

Homeostasis de la glucosa

Durante la alimentación, el hígado almacena energía en forma de glucógeno y triglicéridos; estos últimos almacenados finalmente en el tejido adiposo.²¹ Durante el ayuno, la glucosa y los cuerpos

pos cetónicos son liberados.²² El mantenimiento de un nivel de glucosa normal en sangre depende de varios factores a saber: sistemas enzimáticos glucogénicos y gluconeogénicos funcionales;²³ adecuado suministro de sustratos gluconeogénicos (aminoácidos, glicerol, lactato);²⁴ adecuado suministro por parte de la β -oxidación de los ácidos grasos para sintetizar glucosa y cuerpos cetónicos;²⁵ funcionamiento normal del sistema endocrino para integrar y regular estos procesos.²⁶

La glucosa, la insulina y el glucagón son las mayores señales para controlar la transición entre la alimentación y el ayuno,²⁷ influenciando directa o indirectamente las enzimas que regulan el metabolismo hepático de los carbohidratos y los lípidos,²⁸ orientando por lo tanto, los flujos metabólicos hacia almacenamiento de energía o liberación de sustrato.²⁹

Basado en el origen de la glucosa, se puede dividir la homeostasis en 3 grandes fases a saber:

1. Fase absorptiva: la glucosa sanguínea se deriva principalmente de los carbohidratos exógenos durante 3 ó 4 horas después de la ingestión de alimentos.³⁰ Las concentraciones de insulina y glucosa se elevan, y las de glucagón disminuyen.³¹ La glucosa que excede las demandas de combustible es almacenada como glucógeno en hígado y músculo o convertida a lípido y almacenada en tejido adiposo.³² Esta es la única fase durante la cual el hígado es un usuario neto de glucosa y la gluconeogénesis es poco usada.³³
2. Fase postabsorptiva: la insulina retorna a niveles basales, el glucagón se incrementa, y el hígado es llamado a producir glucosa,³⁴ la cual se deriva principalmente del glucógeno almacenado. El mayor usuario de glucosa durante esta fase es el cerebro, el cual oxida exclusivamente glucosa.³⁵ Otros consumidores obligados de glucosa como los glóbulos rojos y la médula adrenal son especialmente activos durante este período.³⁶ Los músculos y el tejido adiposo, sin em-

bargo, usan glucosa a una tasa más baja comparada con la primera fase.³⁷ El glucógeno presente en el hígado después de una noche de ayuno (90 g en adultos), es suficiente para cubrir los requerimientos de los tejidos periféricos, sólo durante medio día.³⁸

3. Fase de ayuno: esta fase comienza inmediatamente después de una noche de ayuno fisiológico.³⁹ La gluconeogénesis progresivamente reemplaza al glucógeno como mayor fuente de glucosa sanguínea.⁴⁰ Los depósitos de glucógeno están agotados y el cerebro no comienza a utilizar todavía cuerpos cetónicos en cantidades significantes, lo que será efectivo en el ayuno no avanzado.⁴¹

ADAPTACIONES METABÓLICAS

Durante el primer y segundo trimestre de la gestación, la hiperfagia materna estimula el aumento de peso, el depósito de grasa, y el incremento en índice de masa magra.⁴² Además se produce un incremento marcado en los niveles de leptina e insulina séricas.⁴³ La sensibilidad de los tejidos a la insulina es normal o se encuentra aumentada,⁴⁴ y debido al consumo de glucosa por la placenta y al crecimiento fetal, la madre se encuentra predispuesta a la hipoglucemia del ayuno.⁴⁵ Durante el tercer trimestre del embarazo la sensibilidad de los tejidos maternos a la insulina disminuye;⁴⁶ la utilización de glucosa por los tejidos maternos es menor, a pesar del aumento marcado de la producción de insulina y de la secreción de insulina estimulada por la glucosa.⁴⁷ La resistencia a la insulina promueve entonces la lipólisis y la cetonemia del ayuno, así como la hiperglucemia postprandial,⁴⁸ con lo cual una mayor oferta de nutrientes al feto. El transporte placentario de nutrientes estimula la elevación de la insulina fetal,⁴⁹ lo que promueve el crecimiento del feto con incremento del acúmulo de tejido graso y el aumento de las reservas de glucógeno hepático.⁵⁰

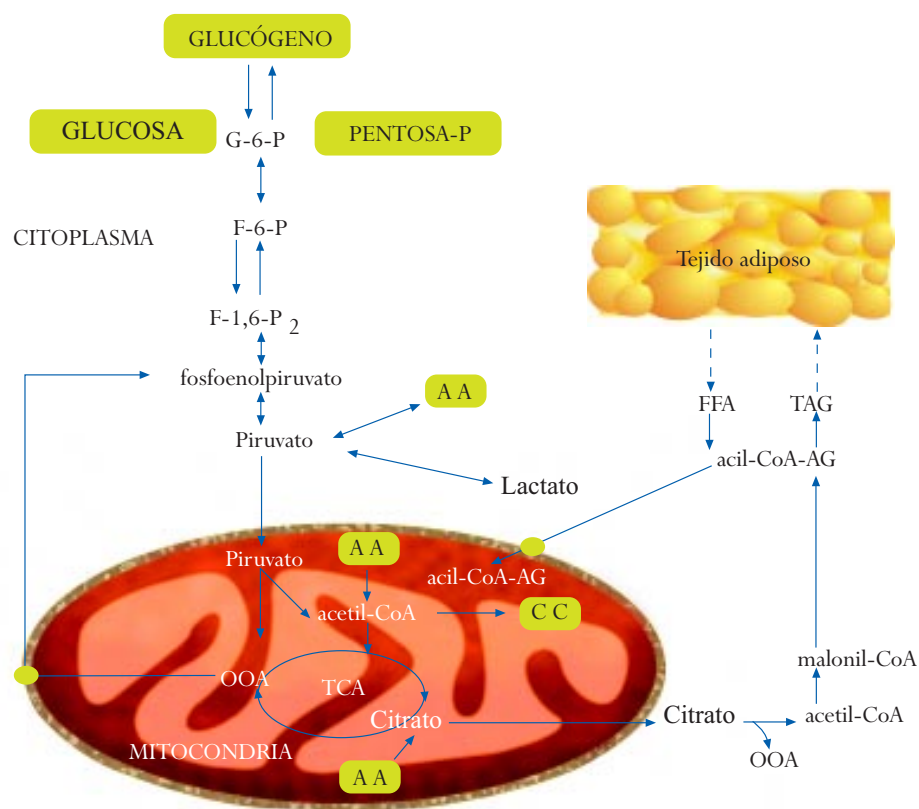


Figura 1. Vías metabólicas de la glucosa. AA, aminoácidos; G-6-P, glucosa-6-fosfato; F-6-P, fructosa 6-fosfato; F-1,6-P, fructosa-6-difosfato; FFA, ácidos grasos libres; TCA, ciclo de los ácidos tricarboxílicos; TAG, triacilglicéridos; OOA, oxaloacetato; CC, cuerpos cetónicos.

El desarrollo de la resistencia materna a la insulina coincide con incrementos en las concentraciones séricas de las hormonas lactogénicas prolactina (PRL),⁵¹ lactógeno placentario (PL),⁵² y hormona del crecimiento placentario humano (hGH-V).⁵³ Los lactógenos y los somatógenos reducen la sensibilidad a la insulina en los adipositos y células del músculo esquelético,^{54,55} y estimulan la replicación de células beta, la transcripción del gen de la insulina, y la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos,⁵⁶ todo lo cual es responsable de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia presente en la gestación avanzada.^{57,58,59,60,61}

TRANSPORTE PLACENTARIO DE GLUCOSA

La glucosa se encuentra permanentemente en disposición en la circulación materna, cruzando la placenta mediante un sistema de transporte el cual se une a moléculas de glucosa selectivamente,⁶² con la limitante de poder ser saturado, como en el caso del transporte facilitado, aunque no a niveles fisiológicos de glucosa materna,⁶³ y poder tener competencia con otras sustancias. De acuerdo con esto, la transferencia es determinada mediante el gradiente materno-fetal y el flujo sanguíneo en ambos lados, y la morfología

de la placenta.⁶⁴ Los transportadores de glucosa placentarios son independientes de insulina y por lo tanto, la insulina solo puede alterar la transferencia de glucosa indirectamente causando cambios en los niveles arteriales de glucosa fetal o materna.⁶⁵ Así como lo hace con el oxígeno, la placenta toma la cantidad de glucosa que necesita.^{66,67}

Debido a que en la unidad feto-placentaria y en el metabolismo energético materno la leptina ha surgido últimamente como un factor metabólico importante, y dado que no fue mencionado en la revisión de lípidos en el embarazo 5 es conveniente actualizarnos incluyendo una sección dedicada a esta hormona en la presente revisión.

LEPTINA

La leptina es una hormona producida predominantemente por las células del tejido adiposo.^{68,69} Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la masa de tejido adiposo. Por eso puede ser considerada como una señal del organismo para mostrar su nivel de reservas energéticas.⁷⁰ El receptor de la leptina (incluyendo todas las isoformas de mRNA) es expresado en muchos tejidos. Dicha hormona ejerce sus efectos directamente sobre el sistema nervioso central, para la modificación del metabolismo energético, es decir, disminuyendo la ingestión de alimento, incrementando el gasto de energía y disminuyendo la eficiencia metabólica. Varios tejidos, entre ellos el epitelio de la glándula mamaria,⁷¹ la placenta,⁷² el fundus gástrico,⁷³ y músculo⁷⁴ pueden producir leptina. Otras funciones relacionadas con el metabolismo óseo, la hematopoyesis y la angiogénesis han sido descritas.^{75,76,77} Además han sido encontrados efectos sobre la madurez sexual, vía receptores o neuronas hipotálamicas que hacen sinapsis directa o indirectamente con neuronas hipotálamicas para la producción de hormona liberadora de gonadotropina.⁷⁸ La hormona liberadora de gonadotropina causa secre-

ción pituitaria de la hormona folículo-estimulante y de hormona luteinizante.⁷⁹

El tejido adiposo materno, es la única fuente significativa de leptina en la madre, y no la relación feto/placenta como podría pensarse. Los niveles de leptina en el segundo y tercer trimestre del embarazo llegan hasta el 150% a 200% de los niveles encontrados durante el primer trimestre o en mujeres no gestantes.^{80,81} Sin embargo, la placenta es una fuente significativa de la leptina circulante en la madre, y podemos decir entonces que los niveles de leptina materna son la sumatoria de la producida por el tejido adiposo materno por la placenta. Los niveles de leptina en sangre de cordón están generalmente correlacionados con el peso fetal,^{82,83} pero muestran una mejor correlación con la masa grasa del neonato.⁸⁴ Las concentraciones más altas de leptina en sangre arterial comparadas con las de sangre venosa, muestran que los niveles de leptina en sangre de cordón reflejan la producción de leptina fetal.⁸⁵ Presumiblemente la leptina es producida por el tejido adiposo, pero es posible que otros tejidos fetales contribuyan, como lo sugiere el hallazgo de que fetos de madres con diabetes mellitus gestacional presentan niveles de leptina más altos, lo cual ha sido correlacionado con el contenido de grasa abdominal.⁸⁶

Como podemos ver entonces, de acuerdo a las funciones y efectos de esta hormona, los altos niveles de leptina observados en el embarazo, son de alguna manera contrarios a la homeostasis energética durante la gestación.

Cabría esperar que durante la gestación se presentaran bajos niveles de leptina, ya que dicha hormona incrementa la ineficiencia metabólica y disminuye la ingesta de alimentos. Tal parece que el embarazo, (al igual que la obesidad, otra condición caracterizada por niveles altos de leptina), es un estado de resistencia a la leptina, y por eso la hiperleptinemia podría ser una situación compensatoria.⁸⁷ Sin embargo, la mayoría de las teorías

rías sobre este tópico en particular son diversas y necesitan todavía ser comprobadas.

Las funciones de la leptina en placenta y en el desarrollo fetal, así como otro tipo de funciones en general, son revisadas por diversos autores.⁸⁸⁻⁹⁰

DIABETES EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo podemos contar con mujeres diabéticas propiamente dichas, es decir, aquellas que la han sufrido antes del embarazo; mujeres que la desarrollan durante el embarazo (diabetes gestacional); y un tercer grupo de mujeres en las cuales la intolerancia a la glucosa es excesiva, pero no francamente diabéticas, conformando el grupo de tolerancia anormal a la glucosa del embarazo.⁹¹ Dentro del primer grupo se encuentran aquellas madres insulino-dependientes y no insulino-dependientes.

Se debe tener en cuenta la tendencia a la hiperglucemia post-prandial fisiológica del embarazo, o estado de tolerancia a la glucosa, pero ante todo, debemos recordar que los factores de riesgo para la presentación de un espectro de intolerancia a la glucosa, el cual puede aparecer posterior a la segunda mitad de la gestación, con implicaciones patológicas, dependen de la edad materna, la historia familiar de diabetes, los factores étnicos, y la obesidad;⁹² sin que hasta el momento se cuente con una prueba estándar a nivel internacional para su diagnóstico.⁹³

Los controles estrictos de los niveles de glucosa sanguínea, con el objetivo de que sean mantenidos en el ayuno a un valor por debajo de 5 mmol/L y en estado postprandial por debajo de 7 mmol/L han sido valiosos en la reducción de la mortalidad y morbilidad perinatal.⁹⁴

La hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal, generando hiperplasia pancreática del feto, lo que conlleva a hiperinsulinemia fetal con estímulo anormal del crecimiento fetal y consecuencias tales como macrosomía, organomegalia,

eritropoyesis incrementada, y disminución de la producción de surfactante, todo ello pudiendo originar a su vez, parto vaginal traumático, cardiomiopatía hipertrófica con hipertrofia septal, hepatomegalia, hipoglucemia neonatal, policitemia neonatal y enfermedad de la membrana hialina respectivamente.⁹⁵

BIBLIOGRAFÍA

1. Illingworth PJ, Jung RT, Howie PW, et al. Reduction in postprandial energy expenditure during pregnancy. *British Med J* 1987; 294:1573.
2. Strayer L. Biochemistry. 4th Edition. New York; W H Freeman and Company: 1995; 463-482.
3. Bisdec JT, James WPT. Menstrual cycle hormonal changes and energy expenditure. *Proceed Nut Soc* 1984; 43: 143A.
4. Lawrence M, Lawrence F, Coward WA, Cole TJ, Whitehead RG. Energy expenditure and energy balance during pregnancy and lactation in The Gambia. En: Nestlé Foundation annual report: Lausanne Nestlé Foundation: 1986; 77-80.
5. Osorio JH. Embarazo y metabolismo de las proteínas. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 1999; 50(3): 127-132.
6. Osorio JH. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2000; 50(3): 127-132.
7. Campbell-Brown M, Hytten FE Nutrition. in: Clinical physiology in obstetrics. London; Chamberlain C Broughton F Eds. Blackwell Science: 1998; 168-170.
8. Ravnkar V, Metzger BE, Freinkel N. Is there a risk of accelerated starvation in normal human pregnancy? *Diabetes* 1978; 27:463.
9. Shambaugh GE, Koelher RA, Yokoo H. Fetal fuel. III. Ketone utilisation by fetal hepatocyte. *Am J Physiol* 1978; 235: E-330-E337.
10. Palacin M, Lasuncion MA, Herrera E. Transfer from mother to fetus of L-alanine and glycerol in fed and 48 h-starved pregnant rats. *Biochem Soc Trans* 1983; 11: 731-732.
11. Gould GW, Holman GD The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993; 295: 329-341.
12. Chaves JM, Herrera E. In vitro glycerol metabolism in pregnant rat. *Biol Neonate* 1980; 37: 172-179.

13. Knoop RH, Montes A, Warth MR. Carbohydrate and lipid metabolism in normal pregnancy. Food and nutrition board: Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. *Nat Acad Sci* 1978;35-88.
14. Hahn D, Blaschitz A, Korgun ET, et al. From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta. *Mol Hum Reprod* 2000. 17(12): 1173-1178.
15. Marx J. Unraveling the causes of diabetes. *Science* 2002; 296(5568): 686-689.
16. Duro D, Rising R, Cedillo M, et al. Association between infantile colic and carbohydrate malabsorption from fruit juices in infancy. *Pediatrics* 2002; 109(5): 797-805.
17. Misra A, Chaudhary D, Vikram NK, et al. Insulin resistance and clustering of atherogenic risk factors in women belonging to low socio-economic strata in urban slums of North India. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 56(1): 73-75.
18. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, et al. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behavior* 2002; 71(3): 431-447.
19. Lupi R, Dotta F, Marselli L, et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002; 51(5): 1437-1442.
20. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transmission* 2002; 109(3): 341-360.
21. Grunfeld C. HIV protease inhibitors and glucose metabolism. *AIDS* 2002; 16 (6): 925-926.
22. Luke B. Nutritional influences on fetal growth. *Clin Obstet Gynec* 1994; 37:538.
23. Lawson CJ, Homewood J, Taylor AJ The Effects of L-glucose on memory in mice are modulated by peripherally acting cholinergic drugs. *Neurobiology of Learning & Memory* 2002; 77(1): 17-28.
24. Metzger BE, Phelps RL, Freinkel N, Navickas I. A. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids, and individual amino acids. *Diab Care* 1980; 3: 402.
25. Loebstein R, Koren G Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24(1): 15-22.
26. Foster DW. From glycogen to ketones-and back. *Diabetes* 1984; 33: 1188-1199.
27. Barnea ER. Current progress in early pregnancy investigation and the steps ahead. *Early Pregnancy* 2000; 4(1): 1-4.
28. McGarry J.D. Glucose-fatty acid interactions in health and disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl): 500S-504S.
29. Illingworth PJ, Jung RT, Howie PW, et al. Reduction in postprandial energy expenditure during pregnancy. *British Med J* 1987; 294: 1573.
30. Bisdec JT, James WPT. Menstrual cycle hormonal changes and energy expenditure. *Proceed Nut Soc* 1984; 43: 143A.
31. Lawrence M, Lawrence F, Coward WA, Cole TJ, Whitehead RG. Energy expenditure and energy balance during pregnancy and lactation in The Gambia. En: Nestlé Foundation annual report. Lausanne; Nestlé Foundation 1986; 90-101.
32. Campbell-Brown M, Hytten FE. Nutrition. In: Clinical physiology in obstetrics. Chamberlain C, Broughton F Eds.: London; Blackwell Science: 1998; 168-170.
33. Freinkel N. Effects of the conceptus on maternal metabolism during pregnancy. En: On the nature and treatment of diabetes: London; Leibel, Wrenshaw 1965; 679-691.
34. Shambaugh GE, Koelher RA, Yokoo H. Fetal fuel utilization. III. Ketone utilization by fetal hepatocyte. *Am J Physiol* 1978; 235: E-330-E337.
35. Palacin M, Lasuncion MA, Herrera E. Transfer from mother to fetus of L-alanine and glycerol fed and 48 h-starved pregnant rats. *Biochem Soc Trans* 1983; 11: 731-732.
36. Zorzano A, Lasuncion MA, Herrera E. Role of the availability of substrates on hepatic and renal gluconeogenesis in the fasted pregnant rat. *Metabolism* 1986; 35: 297-303.
37. Chaves JM, Herrera E. In vitro glycerol metabolism in pregnant rat. *Biol Neonate* 1980; 37: 172-179.
38. Friedman MI. Fuel partitioning and food intake. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl): 513S-518S.
39. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Terlizzi M, et al. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in

- humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 282;5:E1163-1171.
40. Knoop RH, Montes A, Warth MR. Carbohydrate and lipid metabolism in normal pregnancy. Food and nutrition board: Laboratory indices of nutritional status in pregnancy. *Nat Acad Sci* 1978;35-88.
 41. Paradisi G, Fulghesu A.M, Ferrazzani S, et al. Endocrino-metabolic features in women with polycystic ovary syndrome during pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 542-546.
 42. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristic. *Hum Reprod* 1999; 14: 219-223.
 43. Anim-Nyame N, Hills FA, Sooranna SR. A longitudinal study of maternal plasma insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations during normal pregnancy and pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 15: 2215-2219.
 44. Holmes RP, Holly JMP, Soothill PW. Maternal serum insulin-like growth factor binding protein-2 and -3 and fetal growth. *Hum Reprod* 1999; 14: 1879-1884.
 45. Ogueh O, Miell JP, Jones JC, et al. Antenatal dexamethasone and the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Hum Reprod* 2000; 15: 1403-1406.
 46. Yohichi O, Chizu Y, Toshihiro Y, et al. Hepatocyte growth factor concentration in the early second-trimester amniotic fluid does not predict fetal growth at birth. *Hum Reprod* 1999; 14: 2625-2628.
 47. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13: 1389-1393.
 48. Vannini P. Pregnancy and diabetes: physiopathological aspects. *Minerva Endocrinologica* 1994;19(2):45-50.
 49. Hoiriis Nielsen J, Nielsen V, Molsted Pedersen L, et al. Effects of pregnancy hormones on pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinol* 1986; 111(3): 336-341.
 50. Freemarm M. (2001) Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus: roles in fetal development. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 38-41
 51. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, et al. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovascular Res* 2002; 53(1): 271-276.
 52. Stevens-Simon C, Thureen P, Barrett J, et al. Regional body fat distribution and insulin resistance during adolescent pregnancy. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(4): 563-565.
 53. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes & its Complications* 2002; 16(1): 92-102.
 54. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 67(2): 341-7.
 55. Leturque A, Hauguel S, Sutter Dub MT, Maulard J, Girard J. Effects of placental lactogen and progesterone on insulin stimulated glucose metabolism in rat muscles in vitro. *Diabetes Metab* 1989; 15(4): 176-8.
 56. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamante F, Robertson M, Friesen HG, Sorenson RL. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implications for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993; 132(2): 879-87.
 57. Brelje TC, Sorenson RL. Role of prolactin versus growth hormone on islet B-cell proliferation in vitro: implications for pregnancy. *Endocrinology* 1991; 128(1): 45-57.
 58. Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy steroids in the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology* 1993; 133(5): 2227-2234.
 59. Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, et al. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology* 1993; 132(2): 879-87.
 60. Petryk A, Fleenor D, Driscoll P, Freemarm M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *Journal of Endocrinology* 2000; 164(3):277-286.
 61. Fleenor D, Petryk A, Driscoll P, Freemarm M. Constitutive expression of placental lactogen in pancreatic beta cells: effects on cell morphology, growth, and gene expression. *Pediatric Research* 2000; 47(1):136-142.

62. Haggarty P, Allstaff S, Hoad G, et al. Placental nutrient transfer capacity and fetal growth. *Placenta* 2002; 23(1): 86-92.
63. Osmond DT, King RG, Brennecke SP, et al. Placental glucose transport and utilisation is altered at term in insulin-treated, gestational-diabetic patients. *Diabetologia* 2002; 44(9): 1133-1139.
64. Stephenson T, Symonds ME. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Arch Dis Child Fetal & Neonatal Edition* 2002; 86(1): F4-F6.
65. Harding J. Placental Physiology. En: Perinatal and pediatric pathophysiology: A clinical perspective. Eds. P. Gluckman & M. Heymann: London; Edward Arnold; 1993.
66. Lachili B, Hininger I, Faure H, et al. Increased lipid peroxidation in pregnant women after iron and vitamin C supplementation. *Biol Trace Element Research* 2001; 83(2): 103-110.
67. Battaglia F. Fetal nutrition. *Annual Rev Nut* 1988; 8: 43.
68. Tsumanuma I, Jin L, Zhang S, et al. Leptin signal transduction in the HP75 human pituitary cell line. *Pituitary* 2000; 3(4): 211-220.
69. Baba T, Kanda T, Yoshida A, et al. Reciprocal changes in leptin and tumor necrosis factor- α with exercise in insulin resistant rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2000; 108(1-2): 133-143.
70. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
71. Smith-Kirwin SM, O'Connor DM, De Johnston J, et al. Leptin expression in human mammary epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1810-1813.
72. Linnemann K, Malek A, Shneider H, Fusch C. Physiological and pathological regulation of feto/placental/maternal leptin expression. *Biochem Soc Trans* 2001; 29(2): 86-90.
73. Bado A, Levasseur S, Attoub S, et al. The stomach is a source of leptin. *Nature* 1998; 394: 790-793.
74. Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998; 393: 684-688.
75. Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
76. Gainsford T, Willson TA, Metcalf D, et al. Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 14564-1458.
77. Sierra-Honigsmann MR, Nath AK, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683-1686.
78. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1023-1028.
79. Iwashita S, Tamida N, Tarui N, et al. Direct measurement of renal sympathetic nervous activity in high-fat diet-related hypertensive rats. *Life Sci* 2002; 71; 5: 537-546.
80. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placental derived hormone in humans. *Nat Med* 1997; 3: 1029-1033.
81. Butte NF, Hopkinson JM, Ellis KJ, et al. Changes in fat-free mass and fat mass in postpartum women: comparison of body composition models. *Intl J Obes Relat Metab Disorders* 1997; 21: 874-80.
82. Schubring C, Kiess W, Englard P, et al. Leptin concentrations in amniotic fluid, venous and arterial cord blood and maternal serum: high leptin synthesis in the fetus and inverse correlation with placental weight. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 830.
83. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998; 43: 338-43.
84. Clapp JF 3rd., Kiess W. Cord blood leptin reflects fetal fat mass. *J Soc Gynecol Invest* 1998; 5(6): 300-303.
85. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, et al. The ALSPAC Study Team. Circulating IGF-I levels in childhood are related to both current body composition and early postnatal growth rate. *J Clin Endoc Metab* 2002; 87(3): 1041-1044.
86. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, et al. Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res* 2000; 48; 5: 646-651.
87. Orbak Z, Darcan S, Coker M, et al. Maternal and fetal serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) IGF binding protein-3 (IGFBP-3), leptin levels and early postnatal growth in infants born asymmetrically small.

- for gestational age. *J Pediatr Endocrinol* 2001; 14(8):1119-1127.
- 88.Harris RB Leptin—much more than a satiety signal. *Ann Rev Nutr* 2000; 20:45-75.
- 89.Reitman ML, Bi S, Marcus-Samuel B, et al. Leptin and its role in pregnancy and fetal development- an overview. *Biochem Soc Trans* 2001; 29: 68-72.
- 90.Hoggard N, Haggarty L, Thomas L, Lea RG. Leptin expression in placental and fetal tissues: does leptin have a functional role? *Biochem Soc Trans* 2001; 29(2): 57-63.
- 91.Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28(3): 513-516.
- 92.Landon MB. Diabetes mellitus and other endocrin diseases. En: Obstetrics. Gabbe SG, Niebyl JF, Simpson JL: New York; Churchill Livingstone; 1997. p. 112.
- 93.Greene MF. Prevention and diagnosis of congenital abnormalities in diabetic pregnancies. *Clin Perinatol* 1993; 20: 533.
- 94.Pedersen JF. The pregnant diabetic and her newborn. Baltimore; Williams and Wilkins. 1967;126.
- 95.Haugel-de Mouzon S, Shafrir E. Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta. *Placenta* 2001; 22(7): 619-627.