

11262

15
2j

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**NIVELES SERICOS DE INSULINA EN EMBARAZADAS OBESAS Y
NO OBESAS CON PREECLAMPSIA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MEDICAS
PRESENTA: Teresita Sandoval Rodríguez

Tutores:

M.en C. Carlos Morán Villota
M. C. José A. Bermúdez Gómez Llanos

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva
Hospital de Gineco Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala"

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

México D.F. Octubre 1999

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1

273134



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

A MI MADRE:

Sra: Isabel Rodríguez Vda. de Sandoval

Por el ejemplo, amor y comprensión que me ha brindado en todos los momentos de mi vida.

A MIS HERMANOS:

Ma. Isabel y Juan Antonio.

Por su apoyo, cariño, respeto y ese deseo de superación que me han enseñado.

A MI HIJO GUILLERMO:

Por ser el motivo mas grande que me ha impulsado a lograr mis metas.

AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la colaboración de las siguientes personas para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Arreola Ortíz Francisco

Barahona Bustillos Edgar

González Legorreta Sandra Luz

Ramos Ponce José David

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Justificación	10
Planteamiento del problema	11
Hipótesis	12
Objetivos	13
Material y Métodos	14
Resultados	22
Discusión	26
Conclusiones	28
Bibliografía	29
Tablas y Gráficas	36

RESUMEN

Se sabe que los niveles de insulina aumentan en las mujeres con preeclampsia, pero aún no es claro si la hiperinsulinemia es secundaria a la obesidad o a la preeclampsia. Con la hipótesis de que en la preeclampsia se encuentra elevada la insulina, independientemente de la hiperinsulinemia causada por la obesidad, se hizo este estudio prospectivo para comparar las concentraciones de insulina en mujeres obesas y no obesas, con y sin preeclampsia.

El diagnóstico de preeclampsia se realizó cuando se encontró una tensión arterial de 140/90 a 160/110 mm Hg y proteinuria de 0.3 a 2.0 g/L, sin edema o con edema leve. Se estudiaron un total de 146 mujeres embarazadas con edad promedio de 26 años; 51 eran obesas (25 con preeclampsia y 26 sin preeclampsia), y 95 eran no obesas (49 con preeclampsia y 46 sin preeclampsia). La presión arterial se midió por lo menos en dos ocasiones. Se obtuvieron los datos de peso y talla, edad gestacional y se calculó el peso ideal de acuerdo a la edad de gestación. Se hizo diagnóstico de obesidad cuando el peso calculado fue mayor al 20% del considerado como normal para la edad gestacional. A todas las mujeres se les realizó una curva de tolerancia a la glucosa (100 g) entre la semana 32 y 40 de gestación, con toma de muestras a las 0, 60, 120 y 180 min. La insulina se determinó por radioinmunoanálisis y la glucemia por el método de glucosa-oxidasa.

Las mujeres obesas con preeclampsia tuvieron un área bajo la curva (ABC) para insulina significativamente mayor ($p < 0.01$) que las mujeres obesas sin preeclampsia (149 vs 101 μ UI/mL/min., respectivamente), y las no obesas con preeclampsia tuvieron un ABC de insulina significativamente mayor ($p < 0.0001$) que las mujeres no obesas sin preeclampsia (121 vs 80 μ UI/mL/min, respectivamente). El ABC de glucosa no tuvo diferencias significativas entre los grupos.

Estos resultados sugieren que el aumento de insulina que presentan las mujeres con preeclampsia es independiente de la hiperinsulinemia relacionada con la obesidad; aún falta determinarse si el incremento adicional en los niveles de insulina precede al desarrollo de la preeclampsia o es consecuencia de ella.

ABSTRACT

It is known that insulin levels are increased in patients with preeclampsia, but it is unclear whether the hyperinsulinemia is a result of obesity or preeclampsia itself. With the hypothesis that preeclampsia results in an insulin increase independent of obesity, this prospective study was undertaken to compare the serum insulin concentrations in pregnant obese and non-obese patients, with and without mild preeclampsia. Preeclampsia was defined as blood pressure of 140/90 to 160/110 mmHg and proteinuria 0.3 to 2.0 g/L without edema or minimum edema. One hundred forty six women, mean age 26 years, were studied; 51 were obese (25 with and 26 without preeclampsia), and 95 were non-obese (49 with and 46 without preeclampsia). Blood pressure was measured at least two times during each interview. Weight, height and gestational age were obtained and ideal weight during pregnancy was calculated; obesity was considered when the weight was greater than 20% of that considered as normal for the corresponding gestational age. All patients underwent an oral glucose test (100g) between 32-40 weeks of pregnancy, and blood samples were taken at 0, 60, 120 and 180 min. Insulin was assayed by radioimmunoassay, and glucose by a glucose-oxidase technique

Obese patients with preeclampsia had an area-under-curve (AUC) for insulin significantly greater ($p < 0.01$) than obese women without preeclampsia (149 vs. 101 $\mu\text{IU}/\text{ml}/\text{min.}$, respectively), and non-obese patients with preeclampsia had AUC for insulin significantly greater ($p < 0.0001$) than non-obese women without preeclampsia (121 vs. 80 $\mu\text{IU}/\text{mL}/\text{min.}$, respectively). The AUC for glucose were not significantly different among the groups.

These results suggests that the elevation of insulin observed in preeclamptic patients is independent of obesity-related hyperinsulinemia. Whether the additional increase in insulin levels encountered with preeclampsia is the result or part of the cause of this disorder remains to be determined.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es un síndrome de causa desconocida que se caracteriza por hipertensión y proteinuria después de la vigésima semana de gestación. En la fisiopatología de la preeclampsia intervienen factores como lesión de células endoteliales (1), alteración del metabolismo de prostaciclina y tromboxano (2), y trastorno del equilibrio de magnesio (3) y calcio (4). En varios estudios se observó que la hiperinsulinemia también puede contribuir a la patogénesis de la preeclampsia (5-7), encontrándose que algunas mujeres que desarrollan preeclampsia presentan hiperinsulinemia en ayuno y en respuesta a una carga de glucosa oral (5), lo cual apoya la hipótesis de que la hiperinsulinemia puede contribuir a la patogénesis de la preeclampsia (6). Por otro lado, las cifras de tensión arterial media en mujeres con diabetes gestacional aumentan al inicio del tratamiento con insulina, mientras que en las embarazadas que sólo son controladas con dieta no se observa este incremento (7). Otros autores describen además que las alteraciones en la tolerancia a la glucosa se asocian con un mayor riesgo para desarrollar hipertensión en el embarazo (8).

Durante la segunda mitad del embarazo existe cierta tendencia a la hiperglucemia, dada por elevación de hormonas como: lactógeno placentario, prolactina, cortisol y glucagón (9). La tolerancia a la glucosa se altera por aumento de la resistencia a la insulina, disminución de las reservas hepáticas de glucógeno y la mayor producción de glucosa hepática (10), por lo que la gestación normal se caracteriza por un estado diabetógeno, con resistencia relativa a la insulina (11-13). Los estrógenos, la prolactina y el lactógeno placentario ocasionan disminución en el transporte de glucosa, mientras que la progesterona y el cortisol disminuyen la unión de la insulina a su receptor y el transporte de glucosa (9). Los adipocitos de las mujeres embarazadas

presentan disminución en el número de receptores para insulina y alteración de la sensibilidad a la insulina. (14).

Para mantener la normoglucemia en el transcurso del embarazo, los niveles de insulina en sangre se elevan. Los valores de insulina en ayuno se incrementan importantemente cerca del término del embarazo (15). Durante el primer y segundo trimestre los cambios en los niveles de insulina son mínimos y el incremento llega a ser evidente después de la semana 28 de gestación, cuando aumenta 30% con respecto a los niveles previos (15).

Los mecanismos propuestos mediante los cuales la hiperinsulinemia eleva la tensión arterial sistémica son el incremento de la actividad del sistema nervioso simpático con elevación de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas (16), reabsorción tubular de agua y sodio (17), así como la disminución en la actividad de la adenosin-trifosfatasa, que ocasiona un aumento en la actividad de la bomba de sodio y potasio (18). El incremento en la concentración intracelular de sodio e hidrógeno puede elevar el calcio iónico por intercambio intracelular (19-20), lo cual ocasiona una respuesta vascular exagerada a la noradrenalina, angiotensina I y vasopresina (21); de hecho, hay estudios que han demostrado una relación positiva significativa entre los niveles de insulina plasmática y la presión arterial (22-23).

La obesidad es un factor de riesgo que contribuye al desarrollo de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, que generalmente se acompaña de hiperglicemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina (24). En el embarazo, la obesidad se asocia con niveles altos de insulina (25) y puede tener efectos adversos sobre la mujer embarazada (26). Muchas complicaciones del embarazo se han relacionado con la obesidad, sin embargo, sólo está también establecida su participación en la preeclampsia, diabetes mellitus (27) y la necesidad de

cesárea (28).

JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es un padecimiento común en la mujer embarazada, ya que tiene una frecuencia de 8% en los embarazos normales (29), y continúa siendo la principal causa de morbimortalidad materna y perinatal, particularmente en los países en desarrollo (30); además es una causa importante de prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino y mortalidad perinatal (31), por lo que su conocimiento tendría un efecto significativo sobre las complicaciones maternas y perinatales, requiriéndose conocer no solo los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, sino también los métodos para detectarla (32).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen evidencias que apoyan la hipótesis de que la hiperinsulinemia pudiera ser un factor contribuyente en el desarrollo de la preeclampsia (33), y está bien documentado el riesgo de preeclampsia en las mujeres obesas (34-35). Este riesgo es alrededor de tres veces mayor que en las mujeres no obesas de la misma edad y número de gestaciones (28,36). Ya se ha demostrado la asociación entre hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y obesidad, sobre todo cuando ésta es del segmento superior (17,37,38)

Aún no se sabe, si los niveles altos de insulina presentes en la obesidad son los encontrados en la preeclampsia, o si los niveles elevados de insulina, independientemente de la obesidad, pueden asociarse con la preeclampsia. En los estudios realizados en embarazadas, en donde se encontró la asociación de preeclampsia con hiperinsulinemia, no se investigó a la obesidad como otra variable condicionante de niveles altos de insulina y no se contemplaron otros aspectos como la ingesta de fármacos, la gravedad de la preeclampsia o las enfermedades subyacentes, los cuales deben descartarse.

Preguntas de investigación

1. ¿ Se encuentran niveles mayores de insulina en mujeres no obesas con preeclampsia en relación a embarazadas no obesas sin preeclampsia?
2. ¿ Existen mayores niveles de insulina en las mujeres obesas con preeclampsia, que en las embarazadas obesas sin preeclampsia?

HIPÓTESIS

Hipótesis 1: Las mujeres no obesas con preeclampsia tienen niveles mayores de insulina que las mujeres no obesas sin preeclampsia.

Hipótesis 2: Las mujeres obesas con preeclampsia tienen mayores niveles de insulina que las mujeres obesas sin preeclampsia.

OBJETIVOS

Comparar las concentraciones de insulina entre :

1. Embarazadas no obesas con y sin preeclampsia.
2. Embarazadas obesas con y sin preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

El estudio es observacional, prospectivo, transversal y comparativo (39).

B. Población de estudio

Mujeres obesas y no obesas con y sin preeclampsia, derechohabientes del Hospital “ Luis Castelazo Ayala “ IMSS.

C. Criterios de inclusión

1. Edad 20 a 38 años.
2. Mujeres embarazadas entre las semanas 32 y 40 de gestación.
3. Con preeclampsia leve y sin preeclampsia.
4. Obesas y no obesas.

D. Criterios de no inclusión

1. Hipertensión arterial previa al embarazo, o durante el embarazo, pero sin proteinuria y edema
2. Preeclampsia severa
3. Hiperglucemia en ayuno mayor de 105 mg/ dL o cualquier forma de diabetes mellitus de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association (40).
4. Uso de medicamentos que modifiquen el metabolismo de carbohidratos o insulina como esteroides, betamiméticos, antihipertensivos como los betabloqueadores, alfametildopa,

diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores alfa adrenérgicos.

5. Polihidramnios

6. Embarazo gemelar.

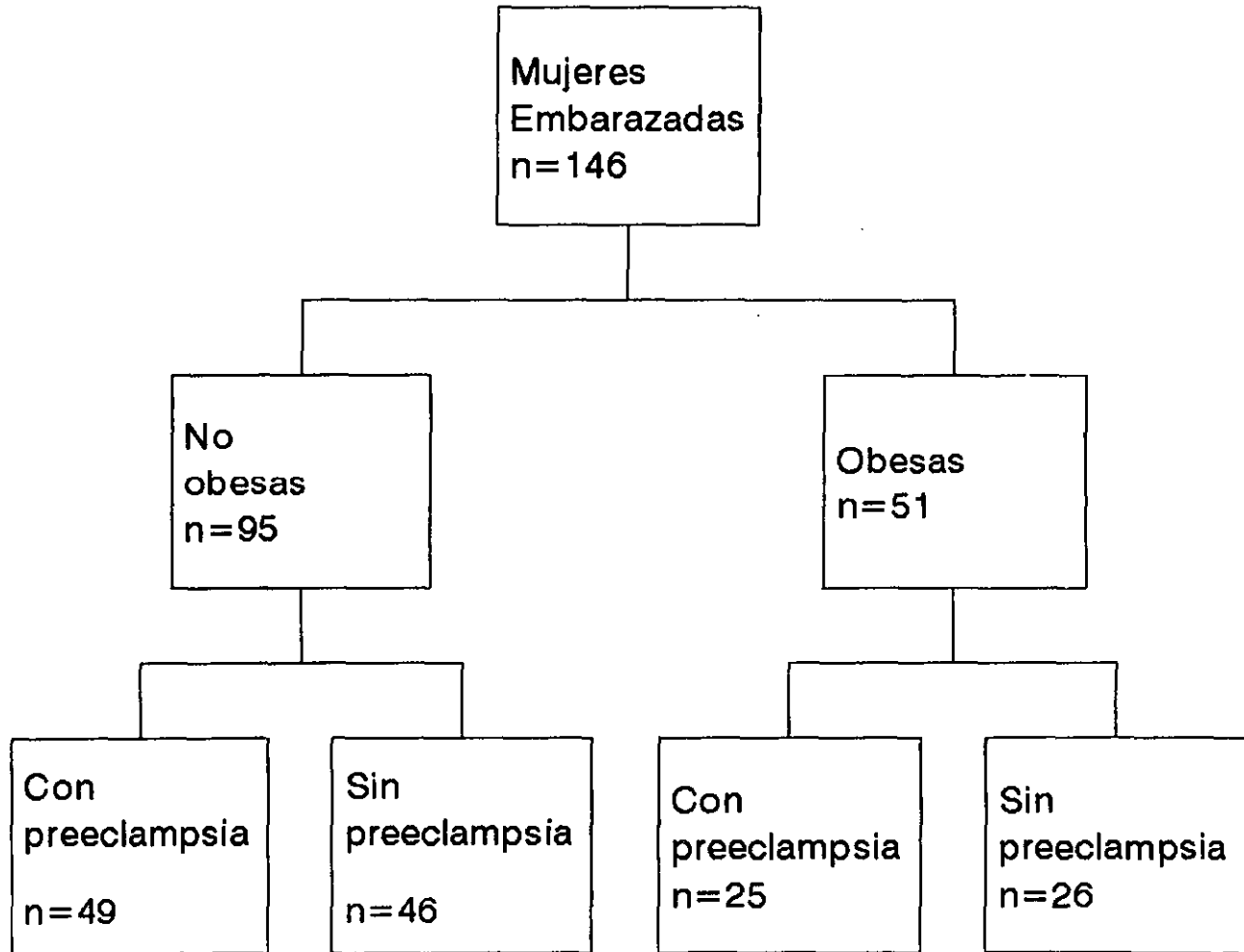
E. Criterios de exclusión

1. Pacientes que no terminen su embarazo en el Hospital " Luis Castelazo Ayala ".

2. Pacientes que se pierdan en el seguimiento.

3. Pacientes que no se puedan reclasificar como preeclámpticas, porque continúen con hipertensión arterial después de seis semanas de haber finalizado el embarazo.

Esquema del Diseño de Estudio



PROGRAMA DE TRABAJO

Este proyecto se llevó a cabo en la Unidad de Investigación de Medicina Reproductiva, Sección de Ginecología Endocrina y el Servicio de Enfermedades Hipertensivas del Embarazo del Hospital de Gineco Obstetricia " Luis Castelazo Ayala " del IMSS.

Las pacientes se captaron en la consulta externa del Servicio de Enfermedades Hipertensivas del embarazo por muestreo no probabilístico continuo, el cual consiste en elegir a cada paciente que cumpla con los criterios de selección dentro de un intervalo de tiempo específico o hasta alcanzar un número definido de pacientes.

Las mujeres embarazadas se dividieron en 4 grupos:

Grupo 1: pacientes no obesas con preeclampsia.

Grupo 2: mujeres no obesas sin preeclampsia.

Grupo 3: pacientes obesas con preeclampsia.

Grupo 4: mujeres obesas sin preeclampsia.

Se obtuvieron datos sobre antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial y realización de programa de actividad física regular durante el embarazo

Determinaciones durante el embarazo

Entre la semana 32 y 40 de gestación se realizó una carga con 100 g de glucosa oral en ayunas y con toma de muestras de glucosa a los 0, 60, 120 y 180 min. con determinaciones de glucosa e insulina .

Se realizó medición de la tensión arterial por el investigador responsable por lo menos en dos ocasiones. Se determinó talla y peso corporal, comparado con el ideal de acuerdo a la semana de

gestación.

Determinaciones al término del embarazo

Al término del embarazo (seis semanas después), se verificó la normalización de la tensión arterial en las mujeres con preeclampsia para corroborar este diagnóstico (41).

DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Preeclampsia: hipertensión arterial y proteinuria durante el embarazo (después de la semana 20 de gestación), trabajo de parto o puerperio, en una mujer previamente normotensa y sin proteinuria y con desaparición dentro de las seis semanas después del parto (42).

Preeclampsia leve: tensión arterial de 140/90 mm Hg o más, pero menor de 160/110 mm Hg, proteinuria mayor o igual a 300 mg/L y menor de 2 g/L, o su equivalente en una tira reactiva. Edema ausente o leve (+) y ausencia de síndrome vasculoespasmódico (cefalea, amaurosis, fosfenos, acúfenos) (43).

Preeclampsia severa: tensión arterial de 160/110 mmHg o más, con la paciente en reposo en cama, en dos ocasiones con un mínimo de diferencia de seis horas entre uno y otro registro, proteinuria de 2 g o más en orina de 24 horas, o bien 3+ a 4+ en examen semicuantitativo con tira reactiva, en una muestra de orina tomada al azar., diuresis de 24 horas menor de 400 ml, trastornos cerebrales o visuales (como alteración de la conciencia, cefalea, fosfenos, visión borrosa, amaurosis, diplopía), dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen (dolor "en barra"), edema pulmonar, cianosis, función hepática alterada, trombocitopenia.

La hipertensión arterial en el embarazo: se determinó por incremento de la tensión arterial diastólica, más de 90 mm Hg en más de dos ocasiones consecutivas, con una diferencia de cuatro horas cuando se desconozcan las cifras previas al embarazo.

Proteinuria : excreción > 300 mg en orina de 24 horas, lo que generalmente correlaciona con 30 mg / dL o una + en tiras reactivas.

Edema leve (+): cuando la acumulación de líquido solo es pretibial, maleolar o de pies y se demuestra aplicando presión con un dedo por 30 segundos aproximadamente.

Obesidad en el embarazo: cuando el peso esperado para la talla y la edad gestacional, fue mayor o igual al 20% del peso ideal de acuerdo a la talla y semana de gestación (44).

No obesa en el embarazo: cuando el peso esperado para la talla y la edad gestacional se encuentren en el intervalo del peso esperado, teniendo como límite superior el 20% máximo y como límite inferior el 10% (44).

Técnica y condiciones para medir la tensión arterial en el embarazo:

La tensión arterial fue medida estando la mujer en decúbito lateral, por lo menos cinco min. antes de la toma, el brazo se mantuvo extendido y la mano en posición supina. El brazalete se colocó a nivel del corazón. Se tuvo en cuenta que la bolsa de hule inflable, tenga un ancho del 40% de la circunferencia del brazo y una longitud del 80% del mismo. Se tomó el promedio de dos lecturas (45). La Fase V de Korotkoff fue utilizada para determinar la presión diastólica. (46).

Técnicas de laboratorio

La glucosa se midió por el método de la glucosa oxidasa usando un analizador automatizado

PESO ESPERADO PARA LA TALLA Y LA EDAD GESTACIONAL
 Tablas de referencia.

TALLA Cm.	SEMANAS DE GESTACION		B
	A		
139	42.4	20	5.2
140	43.1	21	5.4
141	43.8	22	5.7
142	44.5	23	5.9
143	45.2	24	6.2
144	45.9	25	6.4
145	46.3	26	6.7
146	47.3	27	6.9
147	48	28	7.2
148	48.7	29	7.4
149	49.4	30	7.7
150	50.1	31	7.9
151	50.9	32	8.2
152	51.6	33	8.4
153	52.3	34	8.7
154	53	35	8.9
155	53.7	36	9.2
156	54.4	37	9.4
157	55.1	38	9.7
158	55.8	39	9.9
159	56.5	40	10.2
160	57.2		
161	57.9		
162	58.6		
163	59.3		
164	60		
165	60.7		
166	61.4		
167	62.2		
168	62.9		
169	63.6		
170	64.3		

Peso esperado= A+B

Referencia 44.

Gilford Express 550

La insulina se determinó por el método de radioinmunoanálisis (RIA), con técnica de doble anticuerpo. Este método tiene un entrecruzamiento del 40% con proinsulina, pero como esta prohormona solo corresponde al 5% de la secreción total de las células beta del páncreas (47), la cantidad de proinsulina que se podría determinar como máximo sería del 2%.

Curva de tolerancia a la glucosa oral: se administraron por vía oral 100 g de glucosa, previa preparación de la paciente con una dieta de 250 g de carbohidratos durante los tres días previos a la prueba.

La toma de muestras fue realizada a los 0, 60 120 y 180 min. Todas las muestras se centrifugaron e inmediatamente se midió la glucosa sérica, el resto del suero se almacenó a -20° C, para posteriormente medir insulina en un solo ensayo.

Se calcularon las áreas bajo la curva (ABC) (48)

Análisis estadístico de la información

El tamaño de la muestra se calculó en base a la fórmula para medias de muestras independientes de acuerdo a los datos obtenidos en un estudio previo (6)

Para comparar los resultados de los valores de glucosa, insulina y ABC se utilizó análisis de varianza de dos factores, ya que las muestras tuvieron una distribución normal de acuerdo a la prueba realizada (Kolmogorov- Smirnov).

Todos los resultados se presentan como promedios y desviación estándar.

Se consideraron valores significativos con una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 146 mujeres embarazadas, de éstas 95 eran no obesas (49 con preeclampsia y 46 sin preeclampsia) y 51 eran obesas (25 con preeclampsia y 26 sin preeclampsia).

No hubo diferencias significativas entre la edad y las semanas de gestación de los cuatro grupos de mujeres (Tabla 1)

Todas las mujeres que fueron clasificadas durante el embarazo como obesas tuvieron un índice de masa corporal >27 en el posparto.

CONCENTRACIONES DE GLUCOSA EN SUERO

Los niveles séricos de glucosa en ayuno y en respuesta a la prueba de tolerancia oral (tabla 2), tanto a los 60, 120 y 180 minutos fueron similares en las mujeres no obesas con preeclampsia (74 mg/dL, 142 mg/dL, 131 mg/dL y 115 mg/dL) como en las mujeres embarazadas no obesas sin preeclampsia (72 mg/dL, 134 mg/dL, 124 mg/dL y 108 mg/dL). Las obesas con preeclampsia también tuvieron niveles de glucosa similares (77 mg/dL, 148 mg/dL, 132 mg/dL y 115 mg/dL) a las obesas sin preeclampsia (80 mg/dL, 137 mg/dL, 126 mg/dL y 110mg/dL).

No se encontraron diferencias estadísticas entre los cuatro grupos estudiados. (Figura 1).

ÁREA BAJO LA CURVA DE GLUCOSA

Las mujeres no obesas con preeclampsia tuvieron valores similares de las áreas bajo la curva (122 mg/dL/min.) que las mujeres no obesas sin esta complicación (117 mg/dL/min). En el grupo de las mujeres obesas, las que presentaron preeclampsia tuvieron áreas similares (126 mg/dL/min.) a las embarazadas sin preeclampsia (118 mg/dL/min).

No hubo diferencias significativas (Figura 2).

NIVELES SERICOS DE INSULINA

Los niveles de insulina en suero en los diferentes tiempos se indican en la tabla 3.

Los valores basales de insulina en ayuno fueron similares en todos los grupos.

A los 60, 120 y 180 min. los valores de insulina de las pacientes con preeclampsia, fueron mayores significativamente que los de las mujeres sin preeclampsia, tanto obesas como no obesas (Figura 3)

ÁREA BAJO LA CURVA DE INSULINA EN LOS DIFERENTES GRUPOS

La figura 4 muestra los datos sobre las ABC.

Las mujeres no obesas con preeclampsia tuvieron un ABC para insulina significativamente mayor (121 $\mu\text{UI/mL/min.}$) que las embarazadas no obesas sin preeclampsia (80 $\mu\text{UI/mL/min.}$) ($p < 0.0001$). Las mujeres obesas con preeclampsia presentaron un ABC significativamente mayor (149 $\mu\text{UI/mL/min.}$) al de las mujeres con obesidad sin preeclampsia (101 $\mu\text{UI/mL/min.}$) ($p < 0.01$) y además tuvieron un área significativamente mayor ($p < 0.05$) al resto de los grupos estudiados; los valores más bajos correspondieron al grupo de las mujeres no obesas sin preeclampsia.

Las obesas sin preeclampsia tuvieron ABC de 101 $\mu\text{UI/mL/min.}$, los cuales fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) que las de no obesas sin preeclampsia (80 $\mu\text{UI/mL/min.}$).

Las obesas con preeclampsia tuvieron ABC de 149 $\mu\text{UI/mL/min.}$ ($p < 0.0001$), los cuales fueron también significativamente mayores que las de las mujeres no obesas sin preeclampsia.

No se encontraron diferencias significativas de las ABC de las obesas sin preeclampsia y las embarazadas no obesas con preeclampsia (101 $\mu\text{UI/mL/min.}$ y 121 $\mu\text{UI/mL/min.}$ respectivamente).

FALTA PAGINA

No. 25

DISCUSIÓN

En este estudio se pudo demostrar que la preeclampsia *per se*, independiente de la obesidad, se asocia a hiperinsulinemia, lo cual indica que la hiperinsulinemia puede tener algún papel en la fisiopatología de la preeclampsia.

En la literatura ya existe evidencia de la asociación entre hiperinsulinemia e hipertensión esencial, independientemente de la obesidad (49) y hay estudios que sugieren que existe resistencia a la insulina en mujeres que presentan hipertensión arterial en el embarazo (5-7). sin embargo, en todos los estudios realizados anteriormente no se aisló el efecto de la obesidad (5,6) y se permitió la toma de antihipertensivos que pudieron haber modificado el metabolismo de la insulina (50), no se corroboró el diagnóstico de preeclampsia (51) o se incluyeron otros trastornos de hipertensión en el embarazo, como la hipertensión arterial crónica y la hipertensión gestacional sin proteinuria (5,52), por lo que en esos estudios no fue posible concluir que los niveles elevados de insulina pudieran estar asociados a la preeclampsia, ya que la obesidad o los factores mencionados previamente también pudieron influir en los resultados, incluyendo aspectos de tipo racial o étnico (53)

En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en los valores de insulina en ayuno, pero si en los valores obtenidos posteriores a la carga de glucosa. Los resultados de este trabajo corroboran lo encontrado por Bauman (5), en donde se menciona que las diferencias más importantes entre pacientes embarazadas con preeclampsia y controles se encuentran en los niveles de insulina posteriores a la carga de glucosa, sin existir diferencia significativa en los niveles de insulina en ayuno; lo cual contrasta con lo publicado por Sower (6) y Kaaja que encuentran niveles de insulina en ayuno mayores en las mujeres con preeclampsia que en las

embarazadas del grupo control; sin embargo, la diferencia observada fue de 7 m UI, por lo que la utilidad clínica de estos resultados es cuestionable (52). En otro estudio también encontraron diferencia significativa entre los niveles de insulina de ayuno, siendo los valores posprandiales cuatro veces mayores que los del grupo control (51). La explicación de la hiperinsulinemia de ayuno observada por estos investigadores, en contraste con la encontrada en este trabajo, pudiese deberse a la diferencia del grupo estudiado, ya que se incluyeron únicamente mujeres con preeclampsia severa (51) y por lo tanto con cifras de tensión arterial más elevadas; la presencia de niveles de insulina en ayuno muy elevados podría explicarse por la correlación positiva que se ha encontrado entre los niveles de insulina y las cifras de presión arterial (54-55). De acuerdo a los hallazgos del presente estudio, sería preferible utilizar los niveles de insulina posteriores a la carga de glucosa como predictores de preeclampsia, en lugar de los valores de ayuno como se recomienda en otro trabajo previo (6).

En otro estudio realizado en mujeres mexicanas con preeclampsia leve (50) no se encontraron diferencias entre la concentración de glucosa e insulina, tanto en ayuno como posterior a la carga de glucosa, aunque existe el inconveniente de que en este trabajo se permitió la toma de antihipertensivos. Esto pudo haber contribuido a bajar los valores séricos de insulina, ya que los bloqueadores β adrenérgicos pueden inhibir la secreción de insulina (56).

En este trabajo, a diferencia de otros, también se determinaron ABC por ser la mejor forma de valorar el grado de incremento en los niveles de glucosa e insulina y una forma de combinar múltiples valores en un sólo índice para un subsecuente análisis estadístico (57).

Las mujeres que desarrollan preeclampsia, deben vigilarse aún después de haber finalizado el embarazo, pues existen estudios que demuestran la persistencia de la resistencia a la insulina en

estas mujeres (58), teniendo una mayor tendencia a desarrollar hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus (59).

De corroborarse la asociación de preeclampsia y resistencia a la insulina, se podría tratar de disminuir la frecuencia de este padecimiento al utilizar tratamiento específico para mejorar esta alteración metabólica.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que la elevación en los niveles de insulina observada en las pacientes con preeclampsia es independiente de la obesidad, y la preeclampsia y obesidad contribuyen de manera aditiva a la hiperinsulinemia, el papel de la hiperinsulinemia en la fisiopatología de la preeclampsia aún no está bien determinada.

estas mujeres (58), teniendo una mayor tendencia a desarrollar hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus (59).

De corroborarse la asociación de preeclampsia y resistencia a la insulina, se podría tratar de disminuir la frecuencia de este padecimiento al utilizar tratamiento específico para mejorar esta alteración metabólica.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que la elevación en los niveles de insulina observada en las pacientes con preeclampsia es independiente de la obesidad, y la preeclampsia y obesidad contribuyen de manera aditiva a la hiperinsulinemia, el papel de la hiperinsulinemia en la fisiopatología de la preeclampsia aún no está bien determinada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
- 2.- Ylikorkala O, Pekonen F, Viinikka L. Renal prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic women and their infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 1307-12.
- 3.- Stanley CA, Whitty JE, Mason BA, Cotton DB. Serum Ionized magnesium levels in normal and preeclamptic Gestation. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 24-7.
- 4.- Izumi A, Minakami H, Kuwata T, Sata I. Calcium to creatinine ratio in spot urine samples in early pregnancy and its relation to the development of preeclampsia. *Metabolism* 1997; 46: 1107-8.
- 5.- Bauman WA, Maimen M, Langer O. An Association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:446-50.
- 6.- Sower JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* 1995; 8 : 1-4.
- 7.- Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Burns A, Peterson CM. Blood pressure predicts insulin requirement and exogenous insulin is associated with increased blood pressure in women with gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol* 1994 11:369-73.
- 8.- Solomon GC, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23: 717-21.
9. Kalkhoff RK, Richardson BL, Beck P. Relative effects of pregnancy human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects. *Diabetes* 1969; 18: 153-75.

- 10.- Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol* 1975; 79:709-19.
- 11.- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34:380-9.
- 12.- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008-14.
- 13.- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims E. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667-72.
- 14.- Ciaraldi TP, Kettel M, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Yen S, Olefsky JM. Mechanisms of cellular insulin resistance in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 635-41
- 15.- Kuhl C, Holst J. Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 16-23.
- 16.- Daly PA, Landsberg L. Hypertension in obesity and NIDDM: role of insulin and sympathetic nervous system. *Diabetes Care* 1991; 14:240-8.
- 17.- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
- 18.-Mattiasson I, Berntorp K, Lindgarde F. Insulin resistance and Na^+/K^+ -ATPase in hypertensive women : a difference in mechanism depending on the level of glucose tolerance.

Clin Sci 1992; 82:105-11.

19.-Hall JE, Brands MW, Hildebrand DA, Mizelle HL. Obesity-associated hypertension: hyperinsulinemia and renal mechanisms. *Hypertension* 1992; 19: (Suppl I) 45-55.

20.- Slater E. Insulin resistance and hypertension. *Hypertension* 1991; 18: (Suppl I) 108-14.

21.-Flack JM, Sowers JR. Epidemiologic and clinical aspects of Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 18:11S-21S.

22.- Lucas CP, Estigarribia JA, Dargo LL, Reaven GM: Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 1985; 7 :702-6.

23.- Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferrannini E. Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 1302-4.

24.- Rames LK, Clarke WR, Connor WE, Reitter MA, Lauer RM. Normal blood pressures and the evaluation of sustained blood pressure. Elevation in childhood: The muscatine study. *Pediatrics* 1978; 61: 245-51.

25.- Kliegman RM, Gross T. Perinatal problems of the obese mother and her infant. *Obstet Gynecol* 1985; 66 :299-306.

26.- Rey E, Bonin A. Insulin concentrations in chronic hypertensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 66: 295 (Abstract).

27.- Edwards LE, Dickes WF, Aiton IR, Hakanson EY. Pregnancy in the massively obese: Course, outcome and obesity. Prognosis in the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 479-82.

28.- Efiog EI. Pregnancy in the overweight Nigerian. *Br J Obstet Gynecol* 1975; 82: 903-4.

29.-Instituto Mexicano del Seguro Social: Factores de riesgo perinatal. México D.F. 1978 pags.

99-103.

30.- National High Blood pressure Education Program Working Group report on High Blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 163:1689-712.

31.-Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam MR, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1070-5.

32.- Dekker GA, Sibai BM. Early detection of preeclampsia . *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:160-72.

33.- Siddiqui T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M: Hypertension during pregnancy in insulin dependent diabetic women . *Obstet Gynecol* 1991; 77:514-9.

34.- Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, Paul RH. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous: A prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:642-8.

35.- Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A Multivariate Analysis of Risk Factors for Preeclampsia. *JAMA* 1991; 266:237-41.

36.-Edwards LE, Hellersted WL, Alton I, Story M, Himes JH. Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal weight: effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 389-94.

37.- Landon MB, Osei K, Platt M, O' Dorisio T, Samuels P, Gabbe SG. The differential effects of body fat distribution on insulin and glucose metabolism during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 875-84.

38.- Morán C, Hernández E; Ruiz JE, Fonseca ME, Bermúdez JA, Zárate A. Upper body obesity

- and Hyperinsulinemia are associated with anovulation. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 1-5.
- 39.-Méndez RI. El protocolo de investigación. 2da. México, Trillas, 1990.
- 40.- American Diabetes Association: Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- 41.- Sandoval TR, Jiménez GS, Torres MZ, García-Alonso A, Romero JL, Valdez GJ. Preeclampsia en el embarazo. Importancia de la reclasificación. *Obstet Ginecol (Mex)* 1993; 61:283-9.
- 42.- Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892-8.
- 43.- Coordinación de Salud Reproductiva y Materno Infantil. Norma técnico médica para la prevención y manejo de la preeclampsia- IMSS 1995.
- 44.- Arroyo P, Casanueva E, Reynoso M. Peso esperado para la talla y la edad gestacional . Tablas de referencia. *Obstet Gynecol (Mex)* 1985; 53:227-31.
- 45.- Sokolow M. *Cardiología Clínica, 1° de, México, Manual Moderno.* 1979.
- 46.- Cunningham FG, Lindhermer MD. Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927-32.
- 47.- Olefsky JM. Insulin Resistance and Insulin Action. *Diabetes* 1981; 30:148- 60.
- 48.- Tai MM. A mathematical model for the determination of total area under glucosa tolerance and other metabolic curves. *Diabetes Care* 1994; 17: 152-4.
- 49.-Ferrannini E, Buzzogoli G, Bonadonna R, Giorico A, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.
- 50.-Martínez Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Cardona-Muñoz G, Hernández-Chavez A.

Preeclampsia leve y valores de insulina sérica en el tercer trimestre del embarazo. *Obstet Gynecol (Mex)* 1988; 66:227-31.

51.- Martínez Abundis E, Gonzalez Ortiz M, Quiñonez Galvan A, Ferranini E. Hyperinsulinemia in glucose tolerant women with preeclampsia. A controled study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 610-4.

52.-Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hipertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 353-6.

53.- Saad MF, Lillioja S, Nyamba BL, Castillo CH, Ferraro R, Gregorio MD, Ravussine E, Knowler WC, Bennett PH, Howard BV, Bogardus C. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991; 324: 733-9,

54.- DeFronso RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-94.

55.- Yokota CH, Motoyoshi Y, Masaaki S, Norioka M, Ikeda K, Shinosaki K, Harana Y. Insulin resistance rather the hyperinsulinemia more closely associated with essential hypertension. *Clin Exper Hyperten* 1995; 17: 523-36.

56.- Stein PP, Black HR. Drug treatment of hypertension in patients in patients with diabetes mellitus. *Diabetes care* 1991; 14: 425-448.

57.-Allison DB, Paultre F, Maggio C, Mezzitis N, Pi-Sunyer X. The use of areas under curves in diabetes reserch. *Diabetes Care* 1995; 18: 245-50.

- 58.- Fuh-MT, Yin CS, Pei D, Sheuw WH, Jeng CY, Chen YDI, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertension* 1995; 8: 768-71.
- 59.- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin. Resistance syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 715-22.

Tabla 1. CARACTERISTICAS CLINICAS

GRUPO	No.	Edad	Peso	Semanas de Gestación	Peso (%)
1) No obesas con preeclampsia	49	26 (23-31)	68 (62-67)	36 (35-39)	106 (101-114)
2) No obesas sin preeclampsia	46	27 (23-29)	67 (64-74)	35 (36-38)	108 (101-111)
3) Obesas con preeclampsia	25	28 (25-30)	84 (77-88)	36 (36-38)	133 (125-135)
4) Obesas sin preeclampsia	26	28 (26-32)	83 (77-89)	35 (34-38)	128 (122-132)

Tabla 2. Niveles séricos de glucosa

Grupo	Basal	60'	120'	180'
No obesas				
Con preeclampsia	74 ± 7	142 ± 26	131 ± 21	115 ± 22
sin preeclampsia	72 ± 11	134 ± 26	124 ± 23	108 ± 20
Obesas				
con preeclampsia	77 ± 11	148 ± 27	132 ± 23	115 ± 22
sin preeclampsia	80 ± 13	137 ± 23	126 ± 19	110 ± 15

Los resultados expresan promdios y desviación estándar en mg/dL.

P = N.S.

Tabla 3. Niveles séricos de insulina

Grupo	Basal	60'	120'	180'
No obesas				
Con preeclampsia	19 ± 12	124 ± 68	132 ± 82	106 ± 62
sin preeclampsia	16 ± 6	88 ± 61	99 ± 60	70 ± 51
Valor de p	N.S.	0.04	0.0009	0.01
Obesas				
con preeclampsia	24 ± 15	198 ± 90	176 ± 101	147 ± 96
sin preeclampsia	23 ± 11	139 ± 70	107 ± 69	89 ± 52
Valor de p	N.S.	0.02	0.03	0.04

Los resultados expresan promedios y desviación estándar en $\mu\text{UI/mL}$.

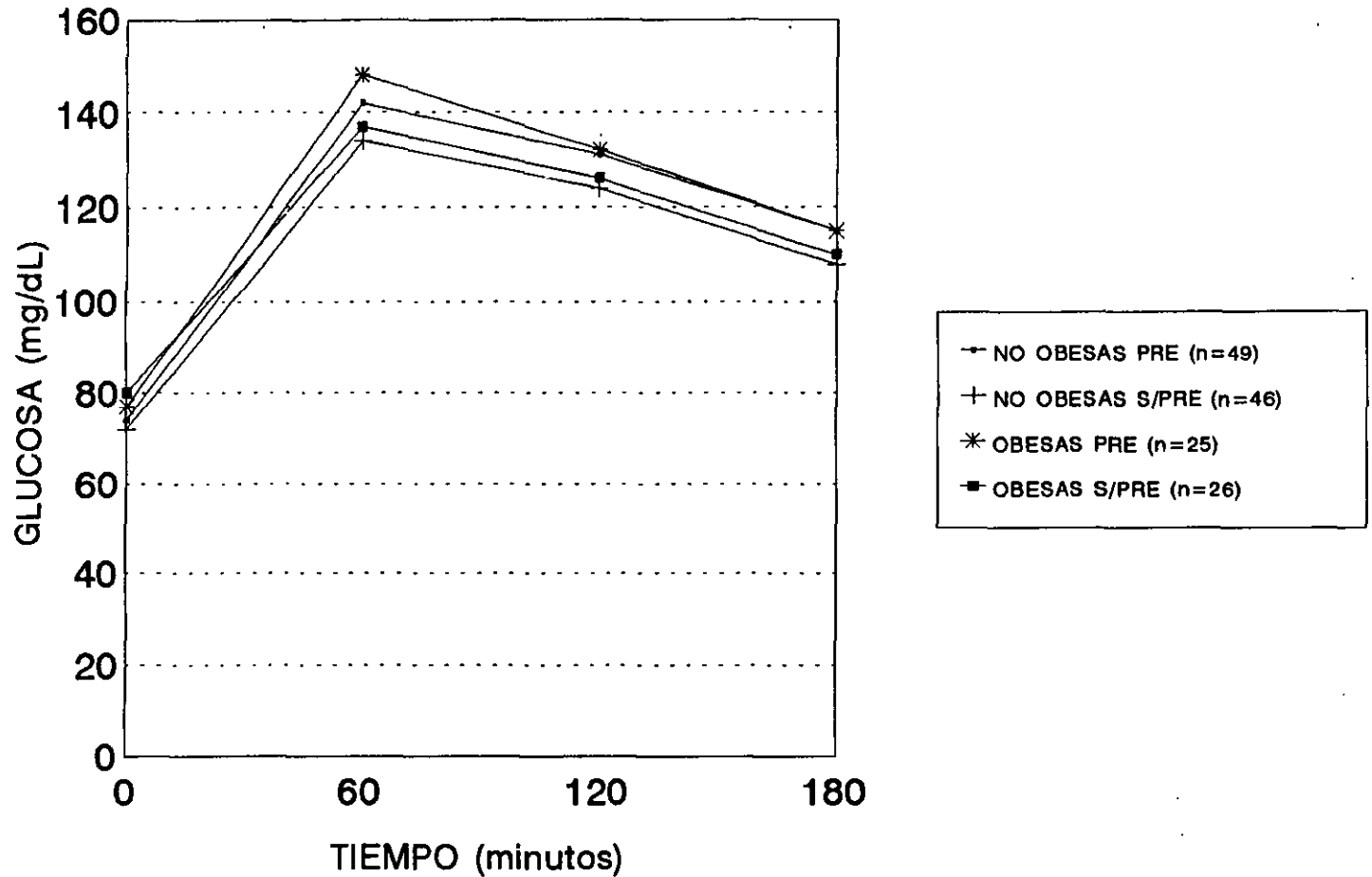


Figura 1. Determinación de las concentraciones, de glucosa en pacientes obesas y no obesas, con y sin preeclampsia (PREE). Los resultados indican los promedios. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

GLUCOSA

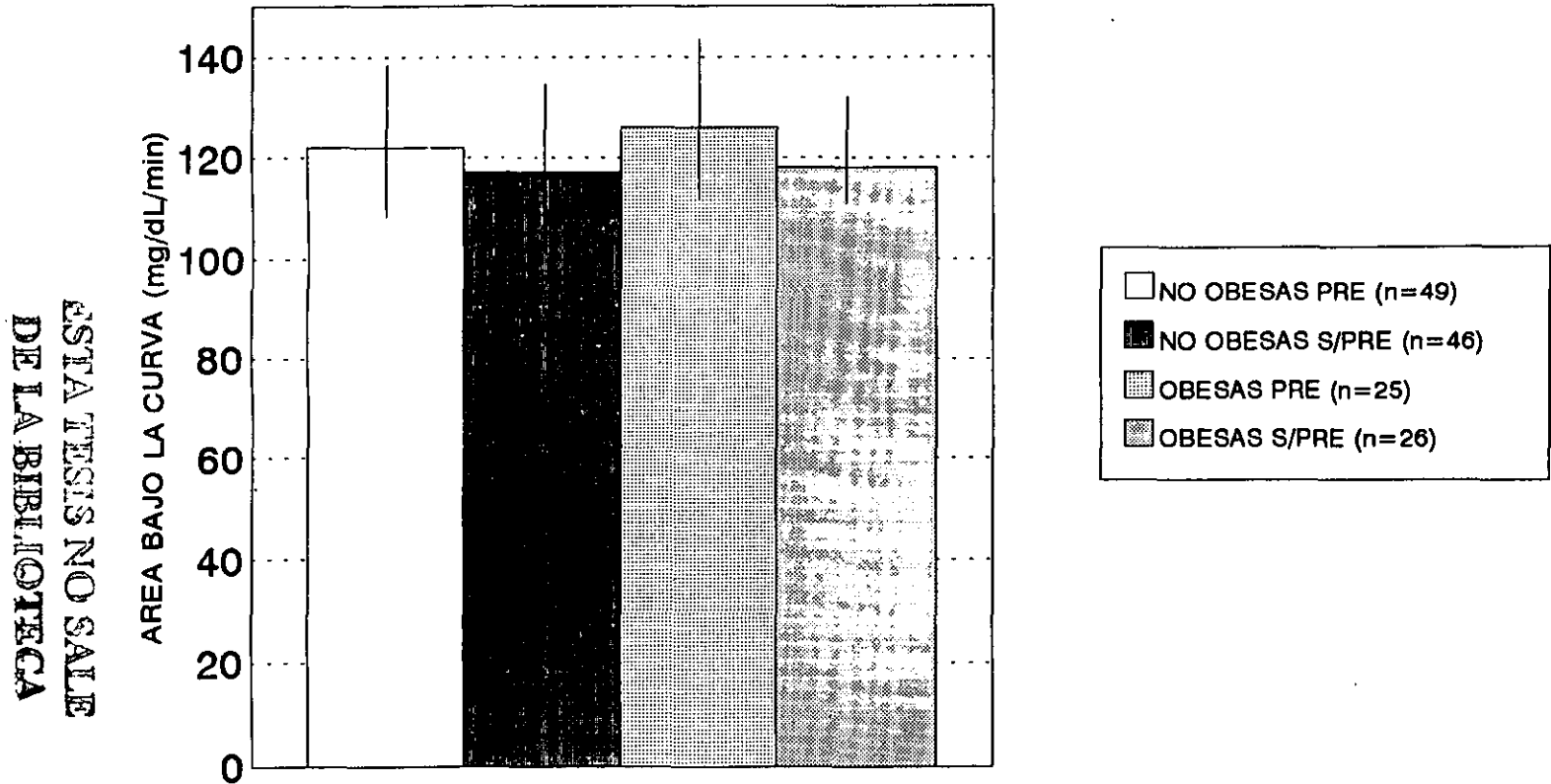


Figura 2. Area bajo la curva de glucosa en mujeres obesas y no obesas, con y sin preeclampsia (PRE). Las barras indican los promedios y las líneas verticales representan la desviación estandar. No hubo diferencias significativas entre los grupos

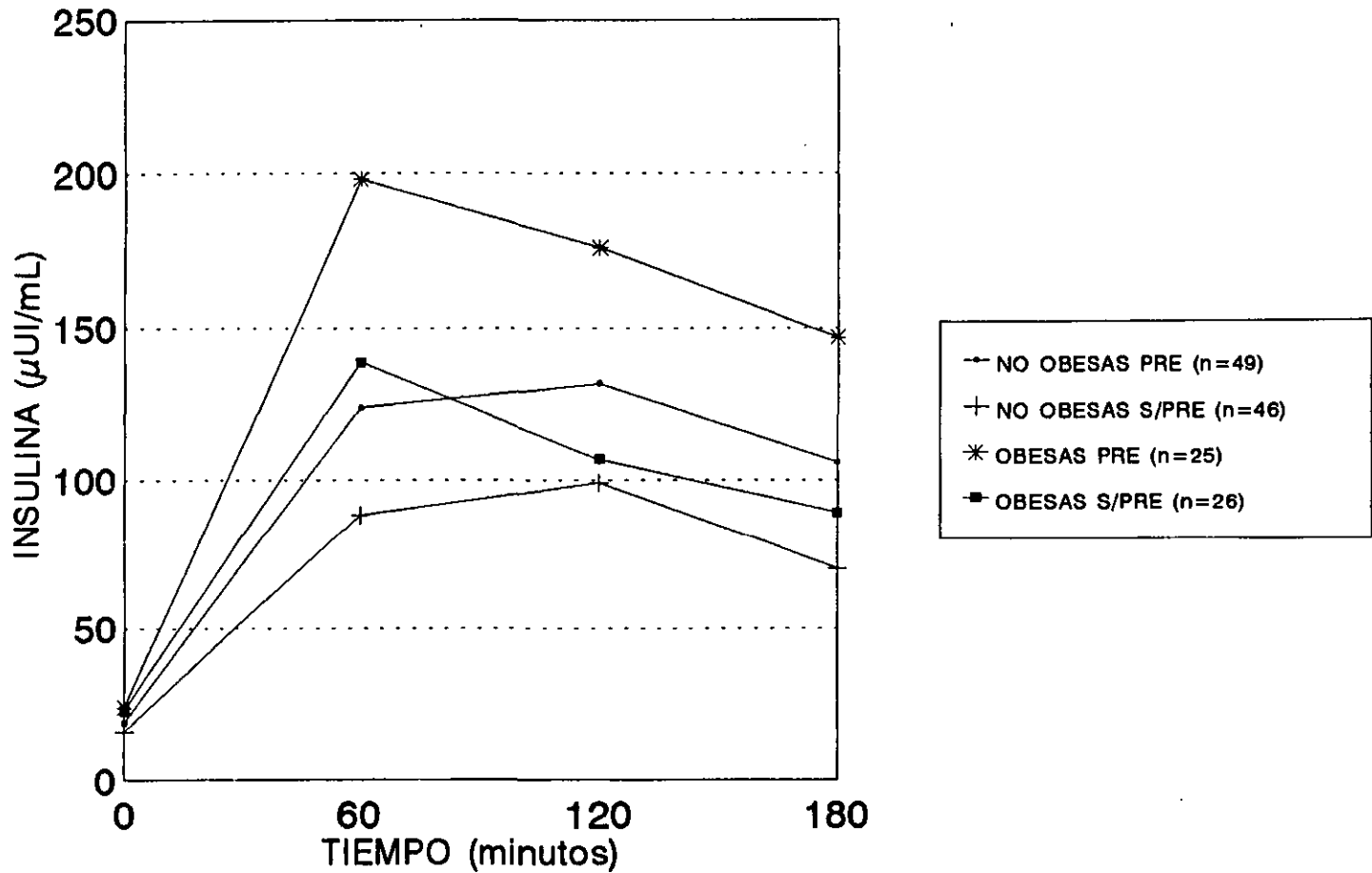


Figura 3. Determinación de los niveles de insulina en pacientes obesas y no obesas, con y sin preeclampsia (PRE). Los datos expresan los promedios. Los valores de insulina a los 0 min, fueron similares en todos los grupos. A los 60, 120 y 180 min, los valores de insulina de los pacientes con preeclampsia fueron significativamente mayores ($p < 0.05$) que las de las mujeres sin preeclampsia, tanto en obesas como en no obesas.

INSULINA

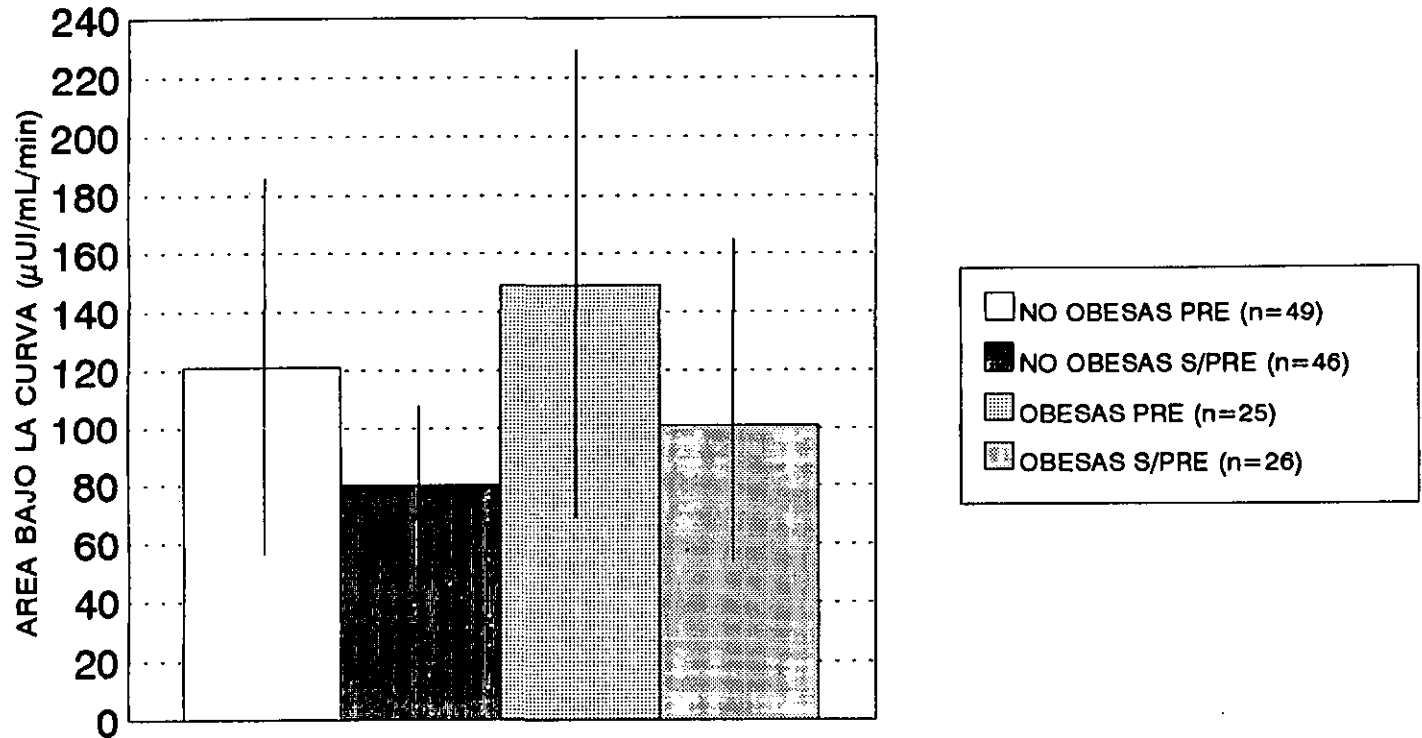


Figura 4. Area bajo la curva de insulina en mujeres obesas y no obesas, con y sin preeclampsia (PRE). Las barras representan los promedios y las líneas verticales la desviación estándar. Las pacientes obesas con preeclampsia tuvieron áreas bajo la curva (ABC) significativamente mayor ($p < 0.01$) que las obesas sin preeclampsia. Asimismo, las mujeres no obesas con preeclampsia presentaron ABC significativamente mayor ($p < 0.0001$) que las no obesas sin preeclampsia.