

Insulinorresistencia e hipertensión gestacional: Estudio preliminar en una muestra del Municipio de La Plata

Insulin resistance and gestational hypertension: A preliminary study in a small population of La Plata Municipality

Hipertensão gestacional e resistência à insulina: Estudo preliminar numa amostra do Município de La Plata

- Florencia Suárez Crivaro^{1a}, José Romero^{2b}, Daniel Castrogiovanni^{3c}, María Olga Suescun^{4c,d}, Eduardo Spinedi^{4e}

¹ Bioquímica.

² Doctor en Medicina.

³ Químico Básico.

⁴ Doctor en Bioquímica.

^a Laboratorio Central de la Secretaría de Salud de la Municipalidad de La Plata.

^b Servicio de Endocrinología Ginecológica, Clínica Perinat La Plata.

^c IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP).

^d Cátedra de Endocrinología de la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP).

^e CENEXA (UNLP-CONICET-FCM), 1900 La Plata, Argentina.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Las mujeres embarazadas con insulino-sensibilidad disminuida están en riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos. Utilizando el corte HOMA-IR en 2,64 la población en estudio fue dividida en dos grupos: (n=154 mujeres embarazadas), las que arrojaron un HOMA-IR basal (HOMA-0) $\leq 2,64$ (no-insulinorresistentes; n=113) y aquellas con HOMA-0 $> 2,64$ (insulinorresistentes, n=41). Se analizaron: a) las concentraciones circulantes de glucosa e insulina durante una prueba de tolerancia oral a 75 g de glucosa (PTOG), y b) las relaciones entre varios parámetros de insulino-sensibilidad y la predicción del desarrollo de trastornos hipertensivos. A las mujeres embarazadas (semana 24-28) se les cuantificaron las concentraciones plasmáticas de glucosa e insulina a ambos tiempos de la PTOG. Se calcularon los valores de HOMA-IR y las relaciones glucosa a insulina (G:I) y se registraron parámetros antropométricos y resultados del embarazo. Las mujeres con HOMA-0 $> 2,64$, aunque con glucemias en ayunas normales, mostraron mayores niveles de insulínemia y de HOMA-IR, y menores valores G:I en ambos tiempos de la PTOG. Estas mujeres embarazadas fueron las que tuvieron un mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos y mayores parámetros de morbilidad durante el período estudiado al compararlas con aquellas cuyo HOMA-0 fue $\leq 2,64$.

Palabras clave: HOMA2-IR * glucemia * insulínemia * factor de crecimiento placentario humano * relación glucosa: insulina * prueba de tolerancia oral a la glucosa * antropometría * encuesta * embarazo de riesgo * salud pública * prevención primaria

Abstract

Pregnant women with impaired insulin sensitivity are at risk for developing hypertensive disorders. By using a cut-off at 2.64 of the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in basal condition (HOMA-0), the population under study ($n=154$ pregnant women) was split into two groups: 1) with basal HOMA-0 ≤ 2.64 (non-insulin resistant; $n=113$) and 2) with basal HOMA-0 >2.64 (insulin resistant; $n=41$). Glucose and insulin circulating levels were analyzed throughout a 2-h oral 75 g glucose tolerance test (OGTT). The relationship between several parameters related to insulin resistance and the prevalence of pregnancy-induced hypertensive disorders was analyzed. Pregnant women (on week 24-28) were submitted to an OGTT, and glucose and insulin plasma concentrations were measured throughout the test. These peripheral metabolites levels and the values of the HOMA-IR and the glucose to insulin ratio (G:I) were analyzed. Anthropometric parameters and pregnancy outcome were recorded. Women with HOMA-0 >2.64 but normal fasting glycemia showed higher insulinemias, G:I values and HOMA-IR values at both times of the OGTT. The latter were at greater risk for developing late pregnancy-induced hypertension compared to women with HOMA-0 ≤ 2.64 .

Keywords: HOMA2-IR * glycaemia * insulinemia * human placental growth factor * insulin glucose ratio * oral glucose tolerance test * anthropometry * survey * pregnancy at risk * public health * primary prevention

Resumo

As mulheres grávidas com diminuição da sensibilidade à insulina correm o risco de desenvolver distúrbios hipertensivos. Usando o corte HOMA-IR 2,64, a população em estudo foi dividida em dois grupos: ($n=154$ mulheres grávidas), que deram um HOMA-IR basal (HOMA-0) $\leq 2,64$ (não resistentes à insulina; $n=113$) e aquelas com HOMA-0 $>2,64$ (resistentes à insulina, $n=41$). Foram analisadas: a) as concentrações circulantes de glicose e insulina durante uma prova de tolerância oral a 75 g. de glicose (PTOG), e b) as relações entre diversos parâmetros de sensibilidade à insulina e a predição de desenvolver distúrbios de hipertensão. Foram quantificadas nas mulheres grávidas (24-28 semanas) as concentrações plasmáticas de glicose e insulina a ambos os tempos da PTOG. Valores de HOMA-IR foram calculados e as relações glicose a insulina (G:I) e se registraram parâmetros antropométricos e os resultados da gravidez. Mulheres com HOMA-0 $>2,64$, mas com glicemias em jejuns normais, mostraram níveis mais elevados de insulinemia e de HOMA-IR, e menores valores G:I em ambos os tempos da PTOG. Essas mulheres grávidas foram aquelas que tiveram maior risco de desenvolver distúrbios de hipertensão e maiores parâmetros de morbidade durante o período estudado em comparação com as mulheres cujo HOMA-0 foi $\leq 2,64$.

Palavras chave: HOMA2-IR * glicemia * insulinemia * fator de crescimento placentário humano * relação glicose – insulina * prova de tolerância oral à glicose * antropometria * enquête * gravidez de risco * saúde pública * prevenção primária

Introducción

La diabetes *mellitus* gestacional (DMG) ha sido previamente definida por algún grado de intolerancia a la glucosa diagnosticado por vez primera durante el embarazo (1) y esta entidad afecta entre 1,1 y 14,3% de los embarazos (2). Dependiendo de la homeostasis de la glucosa, la DMG se asocia generalmente con embarazos de mal pronóstico para la salud materna y de la progenie (3) (4). Los estudios antes mencionados se centran en determinar si las mujeres embarazadas con DMG corrian un mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) finalizado el embarazo (5). Se ha demostrado que las glucemias alcanzadas a las 2 horas post-sobrecarga con 75 g de glucosa en ayunas (prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), correlacionan directa y linealmente con el futuro de la salud mater-

na y peri-neonatal (6). Al respecto, resultados de varios trabajos indican que las mujeres que desarrollan DMG tienen asociado un mayor riesgo de sufrir desórdenes hipertensivos durante el embarazo (DHE) tal como la hipertensión gestacional (HTG) y/o preeclampsia (PE) (7) (8), una complicación que afecta al 2-8% de los embarazos (9).

Aunque los mecanismos moleculares involucrados en la patogénesis de la PE siguen siendo poco claros, la eficacia de la actividad angiogénica es un factor clave para el control de la función de las células endoteliales (10-12). En consecuencia, una alteración materna en la sensibilidad a la insulina (SI) puede inducir y/o aumentar defectos de la función angiogénica (13) (14), y el riesgo de desarrollar DHE (10-12) y, por lo tanto, incrementando la morbi-mortalidad fetal y/o neonatal (15). Tomadas en conjunto, estas evidencias son un cla-

ro indicador de que la DMG y el posterior desarrollo de DHE permanecen aún inciertos. Dentro de este contexto, en un trabajo previo se identificó en mujeres embarazadas sin DMG que, en base a una insulinemia superior a 30 μ UI/mL a las 2 horas de la PTOG, desarrollaban con mayor frecuencia DHE durante el último trimestre del embarazo respecto de aquellas cuyas respectivas insulinemias fueron menores a 30 μ UI/mL (16).

Debe tenerse en cuenta que el estado de IR en mujeres avanza con el desarrollo del embarazo; sin embargo, los cambios mayores en la SI tienen una mayor prevalencia durante el tercer trimestre del embarazo (17) (18). La prueba estándar ("gold standard test") para detectar DMG, la PTOG, se realiza generalmente a las 24-28 semanas de gestación (19) debido a que la resistencia a la insulina aumenta fisiológicamente a partir del final del segundo trimestre, por consiguiente, los niveles de glucosa circulantes aumentan en mujeres que no tienen la capacidad de producir suficiente insulina para adaptarse a esa resistencia.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la relación entre diferentes parámetros relacionados con la SI y el desarrollo de hipertensión gestacional en una muestra de mujeres embarazadas residentes en el Municipio de la Ciudad de La Plata, Argentina. Se analizaron diferentes parámetros relacionados a la SI (glucemia, insulinemia, relación glucosa: insulina, factor de crecimiento placentario humano y parámetros antropométricos) luego de estratificar la población estudiada en dos grupos, según el valor de corte para insulinorresistencia definido por el HOMA-IR basal en 2,64 puntos, establecido en una población argentina (20). Luego, se practicó la PTOG y se relacionaron los parámetros de SI y antropométricos con eventos ocurridos durante el tercer trimestre del embarazo (entre la PTOG y el parto) para detectar embarazadas en riesgo de desarrollar DHE y, por lo tanto, aumento en la morbilidad materno-fetal.

Materiales y Métodos

La población del estudio (no intervencional, prospectivo; n=154) estuvo conformada por mujeres embarazadas (nulíparas/múltiparas) en un rango de edad 29-37 años. Las mujeres embarazadas resultaron derivadas rutinariamente por los profesionales de los diversos Centros de Atención Primaria (CAP) de la Municipalidad de La Plata (MULP) para practicarles una PTOG tratando de identificar aquellas con DMG según los parámetros clásicos (1).

Los criterios de inclusión fueron: mujeres que cursaban un embarazo normal de 24-28 semanas, que concurrieron a las diferentes CAPs de la MULP. Todas las mujeres se habían embarazado espontáneamente e iniciaron y completaron su cuidado prenatal hasta in-

mediatamente antes del parto dentro de las diferentes CAPs entre 2014 y 2015. Los criterios de exclusión incluyeron: tabaquismo, historia de hipertensión arterial (HTA) crónica, HTA durante los dos primeros trimestres del embarazo, diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2), diabetes *mellitus* gestacional (DMG) previa, hipotiroidismo (clínico y/o bioquímico), diagnóstico previo de síndrome de ovario poliquístico, tratamiento con fármacos insulinosensibilizadores durante un año previo al embarazo, no haber firmado el consentimiento informado.

Rutinariamente, a las mujeres embarazadas se les realizó la prueba estándar (PTOG), por lo tanto, durante las semanas de gestación 24-28 todas se presentaron en ayuno (12 horas) para realizarles esta prueba (75 g de glucosa anhidra disuelta en 375 mL de agua corriente, solución que se ingirió en un período de al menos pero no más de 5 min). Durante el tiempo de espera (entre la muestra basal y la de las 2 horas post-glucosa) las mujeres completaron una simple encuesta relacionada con antecedentes de la SI y sus respuestas fueron convencionalmente valorizadas por puntajes (Figura 1). En los plasmas de las muestras de sangre (recolectadas en tubos recubiertos con EDTA) se realizaron las determinaciones de glucosa (método glucoquinasa, Laboratorios Wiener, Argentina) que se expresaron en g/L y de insulina (Quimioluminiscencia-Architec, Abbot) en μ UI/mL. Con esos resultados se calcularon los índices representativos de insulinorresistencia: HOMA-IR (20) y la relación Glucosa: Insulina (21) (glucosa en mg/dL/Insulina en μ UI/mL; convencionalmente abreviado como G: I), en condición basal (hora 0) y a las 2 h post-sobrecarga con glucosa (parámetros denominados convencionalmente: INDICE-0 e INDICE-2, respectivamente). En las muestras de plasma basal se determinó también la concentración de factor de crecimiento placentario humano (hPLGF) (22) cuyos valores se expresan en ng/mL (ELISA Kit, Sigma-Aldrich, número de producto RAB0404, número de lote 1202B0290). Las determinaciones bioquímicas se realizaron siguiendo las recomendaciones de las empresas comerciales. Todas las participantes completaron las encuestas y se calcularon los puntajes (por inciso y total) emergentes de las respuestas registradas.

Dado que en la encuesta registraron el peso corporal (PC) inicial (inmediatamente antes o al inicio del embarazo) y la altura, se calcularon los valores del índice de masa corporal (IMC) (kg/m^2) iniciales por individuo. Los valores inicial y final de los PC individuales se utilizaron para estimar la ganancia ponderal durante el embarazo. Se registraron la longitud gestacional (semana de gestación al nacimiento) y el peso del recién nacido (PRN). La macrosomía se consideró cuando el PRN fue >4.000 g. Otras características fueron el aumento de la presión arterial sistólica/diastólica ($\geq 140/\geq 90$ mm Hg en dos ocasiones, con intervalos de al menos 4 horas, después de la semana 28 de gestación) (23),

¿Qué recuerda de Ud. antes de estar en curso su embarazo actual?

Fecha: / /201 **DNI:**

¿En qué rango de edad está Ud.?		¿Le han recetado alguna vez medicamentos para hipertensión?	
<input type="checkbox"/> Menos de 35 años	0 puntos	<input type="checkbox"/> Sí	0 puntos
<input type="checkbox"/> De 35 a 44 años	1 punto	<input type="checkbox"/> No	2 puntos
¿Alguna persona de su familia es o fue diabética?		¿Le han detectado alguna vez alta glucosa en sangre u orina?	
<input type="checkbox"/> No	0 puntos	<input type="checkbox"/> Sí	0 puntos
<input type="checkbox"/> Sí, en mis parientes: abuelos, tíos y primos	3 puntos	<input type="checkbox"/> No	5 puntos
<input type="checkbox"/> Sí, en mis familia directa: padres, hijos, hermanos	5 puntos	¿Recuerda su peso antes o al comienzo de su embarazo?	
	 kilos	
¿Alguna vez le midieron el perímetro de su cintura? ¿Qué recuerda?		¿Y su altura actual?	
	 metros	
Mujeres			
<input type="checkbox"/> Menos de 80 cm	0 puntos		
<input type="checkbox"/> 80 hasta 88 cm	3 puntos		
<input type="checkbox"/> Más de 88 cm	4 puntos		
¿Ha tenido por lo menos 30 minutos diarios de actividad física?			
<input type="checkbox"/> Sí	0 puntos		
<input type="checkbox"/> No	2 puntos		
¿Con qué frecuencia come fruta, verduras o pan de centeno o integral?			
<input type="checkbox"/> Diario	0 puntos		
<input type="checkbox"/> No diariamente	1 punto		
		Puntos totales	

Figura 1. Encuesta que muestra las preguntas formuladas y el puntaje adjudicado convencionalmente a las respuestas, utilizada para ser completada por las mujeres embarazadas el día de la PTOG.

proteinuria no relacionada con infección (cualitativa), parto natural o cesárea y mortalidad neonatal. Cuando fue necesario, se utilizó la siguiente nomenclatura aceptada: hipertensión gestacional no proteinúrica durante la gestación (HTG) (24) e hipertensión inducida por el embarazo con proteinuria no infecciosa (preclampsia) (25).

El Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata (COBIMED) aprobó el estudio (Protocolo N° 11/2014) y todas las participantes incluídas firmaron el Consentimiento Informado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados numéricos se expresan como la media (\pm EEM) y porcentajes (variables cualitativas). Los datos se analizaron mediante ANOVA de una vía no apareados o ANOVA con medidas repetidas, seguido por la prueba de Fisher para evaluar las diferencias significativas entre los valores medios. Las diferencias estadísticas se consideraron significativas cuando los valores de *p* fueron inferiores a 0,05 (26).

Resultados

ESTRATIFICACIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

El parámetro inicial para el análisis de cambios en la IS periférica fue el índice HOMA-IR basal con un valor de corte previamente establecido en Argentina (17) (20) e igual a 2,64, usado para estratificar dos grupos de mujeres embarazadas: Grupo HOMA-0 \leq 2,64 (rango 0,54-2,63; n=113) y Grupo HOMA-0 $>$ 2,64 (rango 2,66-7,21; n=41).

METABOLITOS E ÍNDICES DE SI PERIFÉRICOS EN CONDICIONES BASALES Y A LAS 2 HORAS POST-SOBRECARGA CON GLUCOSA

Los resultados de parámetros/metabolitos relacionados a la SI (a las horas 0 y 2 de la PTOG) en las muestras de las mujeres embarazadas que tuvieron un valor HOMA-0 $>$ 2,64 y HOMA-0 \leq 2,64 se muestran en la Figura 2: HOMA-IR (panel superior izquierdo), G: I (panel superior derecho), Glucosa (panel inferior izquierdo) e Insulina (panel inferior derecho). Como puede observarse, los valores HOMA-

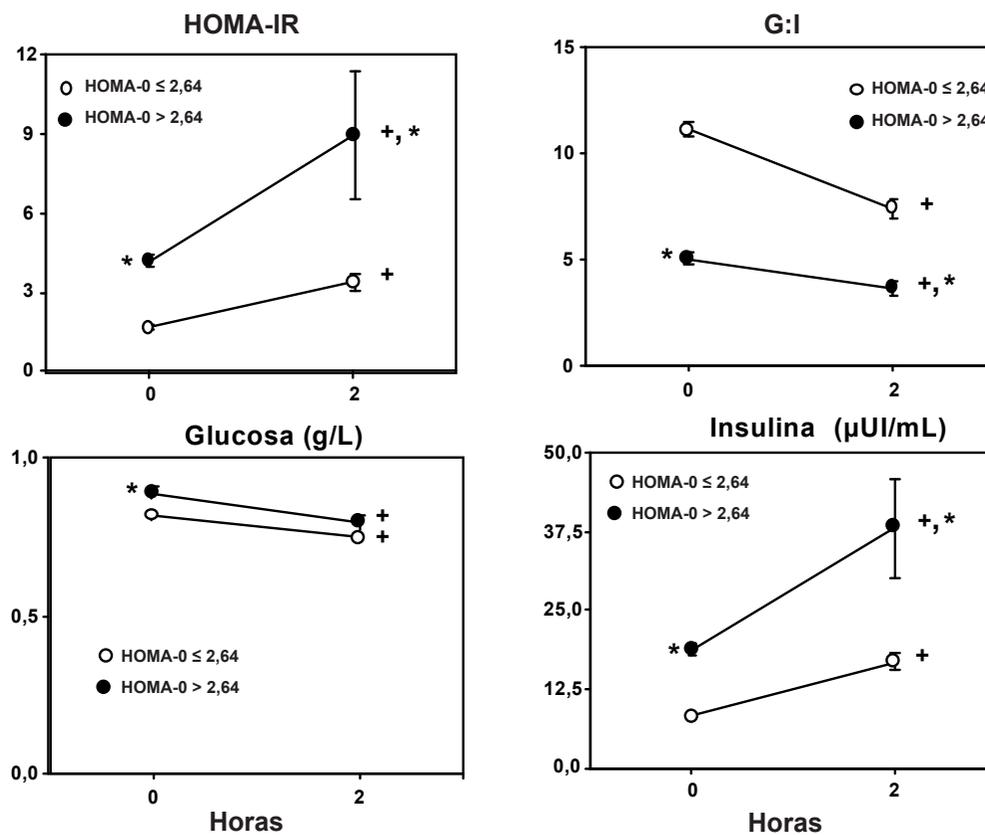


Figura 2. Valores de los índices HOMA-IR (panel superior izquierdo) y G:I (panel superior derecho) en condición basal (hora 0) y las 2 horas post-ingesta de 75 g de glucosa (PTOG). Los valores circulantes, en ambas horas de la PTOG, de Glucosa (panel inferior izquierdo) e Insulina (panel inferior derecho) fueron utilizados para el cálculo de los índices HOMA-IR y G:I. Todos los parámetros fueron graficados por grupos según el valor de HOMA-0. Los valores son las media \pm EEM (n=113 para el grupo HOMA-0 \leq 2,64 y n=41 para el grupo HOMA-0 $>$ 2,64).

*, *p*<0,05 vs. valores del grupo HOMA-0 \leq 2,64 a igual hora; +, *p*<0,05 vs. valores a la hora 0 en el mismo grupo.

0 fueron significativamente diferentes entre ambos grupos establecidos: $4,16 \pm 0,23$ vs. $1,65 \pm 0,08$, respectivamente ($p < 0,05$). Esta diferencia se debe en parte a mayores valores de Glucosa-0 ($p < 0,05$) ($0,89 \pm 0,02$ vs. $0,81 \pm 0,01$ g/L, respectivamente) e Insulina-0 ($18,79 \pm 0,85$ vs. $8,11 \pm 0,31$ μ UI/mL, respectivamente). En forma de espejo invertido (respecto a los valores HOMA-0), las relaciones G: I-0 resultaron significativamente menores en el grupo con mayor HOMA-0 ($5,06 \pm 0,23$ vs. $11,10 \pm 0,32$, respectivamente). En ambos grupos, los valores de glucosa a las 2 horas ($0,79 \pm 0,02$ y $0,75 \pm 0,01$ g/L, en los grupos HOMA-0 $> 2,64$ y $\leq 2,64$, respectivamente) descendieron significativamente ($p < 0,05$) versus los valores basales respectivos, siendo estadísticamente similares entre sí (Figura 2, panel inferior izquierdo). Los valores de Insulina fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en la condición 2 horas en ambos grupos, siendo estos valores: $38,12 \pm 7,78$ y $16,84 \pm 1,29$ μ UI/mL, respectivamente, y significativamente diferentes entre sí ($p < 0,05$) (Figura 2, panel inferior derecho). Estos valores originaron significativo aumento ($p < 0,05$) y disminución de los valores de HOMA-2 ($8,93 \pm 2,46$ y $3,39 \pm 0,32$, respectivamente) y de G:I-2 ($3,67 \pm 0,33$ y $7,38 \pm 0,48$), respectivamente (Figura 2, paneles superiores izquierdo y derecho, respectivamente). Para INDICES-2, existieron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre grupos, siendo mayores HOMA-2 e Insulina-2 y menores G: I-2 en el grupo HOMA-0 $> 2,64$ vs. HOMA-0 $\leq 2,64$. Finalmente, no se encontraron diferencias entre grupos con diferente HOMA-0 en los valores circulantes de hPLGF ($689,01 \pm 80,51$ y $682,29 \pm 51,59$ ng/mL, respectivamente).

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Aunque la edad media fue similar en ambos grupos, los puntajes totales obtenidos a través de las encuestas

y los valores iniciales de IMC fueron significativamente mayores ($p < 0,05$) en el grupo HOMA-0 $> 2,64$ que en el grupo HOMA-0 $\leq 2,64$ (Tabla I). Similarmente, los valores en puntos de la encuesta para el perímetro de cintura, antecedentes familiares de DMT2 y antecedentes de HTA resultaron ser también significativamente mayores en el grupo HOMA-0 $> 2,64$ que en el grupo HOMA-0 $\leq 2,64$ (Tabla I). Adicionalmente, los puntos de la encuesta sobre la actividad física, la calidad de la dieta ingerida y antecedentes personales de hiperglucemia/glucosuria no difirieron entre grupos, así como los valores de la ganancia ponderal durante el embarazo, la edad gestacional, el peso del recién nacido (todos los nacimientos fueron uníparos) y el porcentaje de nuliparidad (Tabla I). Finalmente, se encontró una clara tendencia a incrementos en los porcentajes de parto por cesárea ($5/41$ vs. $10/113$), macrosomía ($4/41$ vs. $4/113$) y en el desarrollo de hipertensión gestacional ($7/41$ vs. $5/113$) en el grupo HOMA-0 $> 2,64$ vs. el grupo HOMA-0 $\leq 2,64$ (Tabla I).

Discusión y Conclusiones

Aunque no existen antecedentes sobre la utilización del HOMA-IR como indicador de insulinoresistencia en la mujer embarazada (27), en este trabajo se utilizó el valor de corte de este índice tal como fuera publicado en Argentina (20). Los resultados del presente estudio indican que con el valor de corte de HOMA-IR utilizado (2,64) se estratificó la población de mujeres embarazadas provenientes del ámbito de la Salud Pública de la de la MULP (no diabéticas ni intolerantes a la sobrecarga con glucosa) en dos grupos. El grupo considera-

Tabla I. *Parámetros antropométricos y eventos ocurridos en las mujeres embarazadas clasificadas como no-insulinorresistentes (HOMA-IR basal $\leq 2,64$) e insulinorresistentes (HOMA-IR basal $> 2,64$). Medias \pm EEM (n=113 y 41 mujeres, respectivamente).*

Parámetro	HOMA-0 $\leq 2,64$	HOMA-0 $> 2,64$
Encuesta (puntos totales)	$6,42 \pm 0,32$	$9,01 \pm 0,49^*$
IMC (kg/m ²)	$22,99 \pm 0,34$	$28,48 \pm 1,05^*$
Perímetro de cintura (puntos)	$1,91 \pm 0,14$	$3,01 \pm 0,15^*$
Antec. de DMT2 (puntos)	$1,64 \pm 0,21$	$2,13 \pm 0,34^*$
Antec. de HTA (puntos)	$0,21 \pm 0,09$	$0,67 \pm 0,22^*$
Ganancia ponderal (kg)	$12,929 \pm 0,444$	$14,007 \pm 0,901$
Edad gestacional (sem.)	$38,82 \pm 0,19$	$38,93 \pm 0,21$
Peso del neonato (g)	$3.290,057 \pm 52,465$	$3.446,481 \pm 83,699$
Nuliparidad (%)	40,82	42,29
Parto por cesárea (%)	8,84	12,19 \uparrow
Macrosomía (%)	3,54	9,76 \uparrow
Hipertensión gestacional (%)	4,42	17,07 \uparrow

* $p < 0,05$ o menor vs. los valores del grupo HOMA-IR basal $\leq 2,64$.

do como embarazadas insulinorresistentes (HOMA-IR basal $>2,64$) estuvo claramente identificado por insulinemias a las 2 horas de la PTOG significativamente mayores que las observadas en el grupo de embarazadas consideradas como no-insulinorresistentes (HOMA-IR basal $\leq 2,64$) (Figura 2). Este hallazgo podría indicar que en el grupo de embarazadas insulinorresistentes, la función (contenido y secreción de insulina) de las células B pancreáticas es aún suficiente (mayor demanda de insulina) para mantener la homeostasis de glucosa (en ningún individuo se registraron hiperglucemias durante la PTOG). Queda por determinar aún si ésta anomalía implicará el desarrollo futuro de DMG en un nuevo embarazo y/o DMT2. Además de la anomalía insulínica (a las 2 h de la PTOG), los restantes parámetros relacionados a la SI (valores de glucemia e insulinemia basales y G: I a ambos tiempos) también resultaron significativamente diferentes entre los grupos del estudio.

Los resultados obtenidos de la encuesta utilizada, basada parcialmente en el FIDRISC (28) (29), resultaron óptimos para corroborar el estado de insulinorresistencia (indicado por el valor HOMA-IR basal) al asociarlos con los parámetros bioquímicos e índices indicadores de ese estado. De hecho, la estratificación por HOMA-IR basal, además de representar bien las diferencias significativas entre los valores de los correspondientes IMC, arrojó valores (en puntos) significativamente diferentes entre ambos grupos para: a) el puntaje total de la encuesta, b) la medida del perímetro de cintura (indicador clásico de insulinorresistencia), y c) los antecedentes de HTA y DMT2. Asimismo, y de mayor relevancia, la estratificación por los valores de HOMA-IR basal superiores a 2,64 fueron predictivos para embarazadas que desarrollaron hipertensión gestacional durante el tercer trimestre del embarazo. De hecho, las embarazadas comprendidas en el grupo con valor mayor de HOMA-IR basal presentaron mayor porcentaje de hipertensión arterial (7/41) durante el tercer trimestre del embarazo, aunque ninguna de ellas desencadenó PE ni eclampsia. Las embarazadas agrupadas por HOMA-IR basal $>2,64$ fueron las que más tuvieron neonatos por cesárea y con mayor incidencia de macrosomía, resultando en un mayor riesgo de morbilidad materno-neonatal, aunque sin mortalidad de la madre ni del neonato. Los hallazgos de la encuesta utilizada, aunque se requiere ampliar adecuadamente la población de estudio para poder validarla, resultan promisorios y debería ser completada por toda embarazada que concurriese al laboratorio de análisis clínicos para la práctica rutinaria de la PTOG, tanto en el ámbito de la salud pública como la privada.

La patogénesis de los desórdenes hipertensivos del embarazo se relaciona con fallas de la angiogénesis que afectan la fisiología feto-placentaria, dado el desequilibrio materno de los procesos que involucran señales pro- y anti-angiogénicas (30). Estudios realizados en seres humanos y animales de experimentación su-

gieren la aparición simultánea de disturbios en varios parámetros relacionados con la angiogénesis (31-33) y la insulinorresistencia (15). Estas evidencias sustentan una relación clara entre el sistema de señalización de insulina alterado, la angiogénesis y el desarrollo de los desórdenes hipertensivos en el embarazo (Figura 3). Aunque no se puede atribuir ninguna disfunción angiogénica a la población de embarazadas estudiada que presentó mayor riesgo de hipertensión gestacional (p. ej. los niveles circulantes de hPLGF), estudios realizados en mujeres con DMG y tratadas con metformina (MF) confirman una clara relación entre la insulinorresistencia y la disfunción angiogénica (34). De hecho, el tratamiento con MF previno los malos resultados del embarazo y la disfunción placentaria en mujeres con DMG, indicando que al mejorar la angiogénesis se restablece la función normal de la placenta. El presente estudio requiere ser confirmado, a través de un estudio prospectivo y con un tamaño de muestra mayor, para establecer una temprana detección y aplicar terapias apropiadas en embarazos relacionados con un deterioro silencioso de la SI (34-36). Adicionalmente, debidamente ampliado, este estudio podría ser también de utilidad para establecer un valor de corte para el índice HOMA-IR basal durante el embarazo normal y, probablemente también, el correspondiente al índice HOMA-IR a las 2 horas de la PTOG.

En resumen, el presente trabajo sugiere que utilizando el parámetro HOMA-IR basal $>2,64$, se puede predecir que las mujeres embarazadas insulinorresistentes están ante un mayor riesgo (17,07 vs. 4,42%) de desarrollar desórdenes hipertensivos durante el tercer trimestre de embarazo, aumentando morbilidad de la madre y su progenie. Entonces, la detección temprana del estado insulinorresistente por un HOMA-IR basal alterado ($>2,64$) podría ser útil para alertar a los profesionales, fundamentalmente al médico obstetra de cabecera, sobre tomar medidas profilácticas preventivas del desarrollo posterior (p. ej. DMG entre la semana 31-33 del embarazo) de eventos perjudiciales para la salud de la madre y su progenie, incluyendo hipertensión gestacional (como lo hallado en este estudio), y/o DMG en un próximo embarazo y/o DMT2 luego del parto.

FINANCIACIÓN

El estudio fue financiado por el Proyecto FPREDM-052015 (Fondation pour la Recherche en Endocrinologie, Diabetologie et Metabolisme, Lausanne, Suisse) (Privada).

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Sra. Stella Bozán por la logística empleada en la recopilación de datos y por su dedicación para que las participantes enroladas no omitan responder la encuesta utilizada y firmen el consentimiento informado, al Dr. Jaime Henen por haber apoyado la realización de este estudio y a las profesionales obstétricas de las diferentes CAPs por la colaboración prestada.

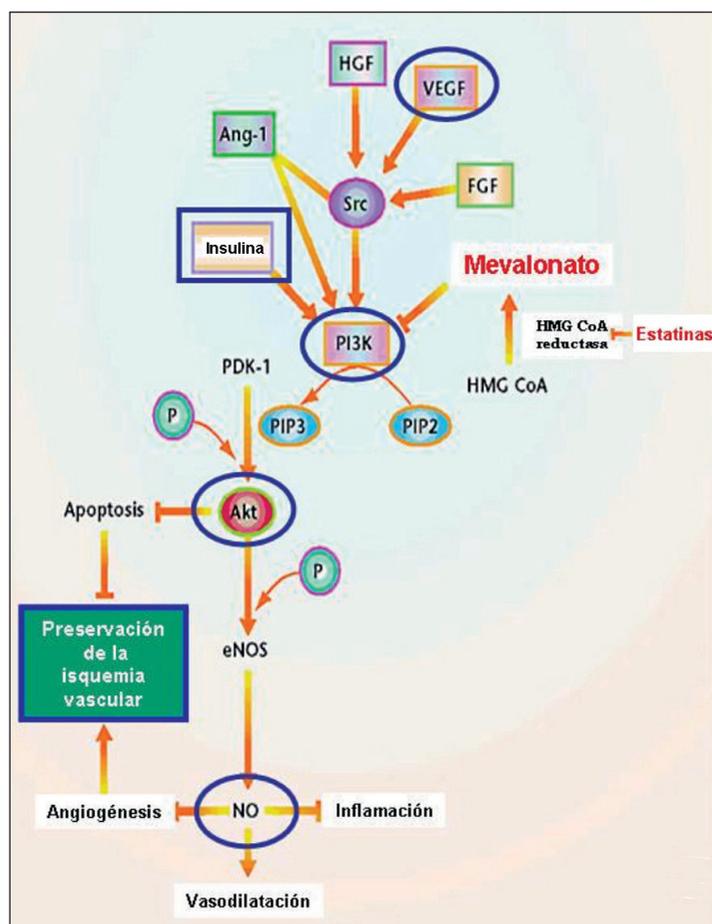


Figura 3. Esquema mostrando la vía del mecanismo de acción de la insulina para inducir la angiogénesis en situaciones de isquemia vascular. La insulina activa la actividad fosfo-inositol-quinasa-3 (PI3K), que a su vez activa proteína-quinasa B (Akt), estimulándose la producción de óxido nítrico (NO). Este compuesto tiene funciones benéficas para contrarrestar isquemia: estimula el proceso angiogénico, induce vasodilatación e inhibe el proceso inflamatorio. En el estado de insulinoresistencia, los procesos dependientes de la acción de insulina se encontrarán comprometidos y, por lo tanto, una disminución del proceso angiogénico y de la vasodilatación dependientes de insulina resultará en vasoconstricción y el aumento del flujo sanguíneo (hipertensión vascular).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA

Dr. EDUARDO SPINEDI, Ph.D.
CENEXA (UNLP-CONICET-FCM)
E-mail: spinedi@cenexa.org
Tel.: ++54.221.4236712 (Ext. 103)

Referencias bibliográficas

1. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes *Mellitus*. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21: B161-7.
2. Harris M (ed). National Diabetes Data Group. *Diabetes in America*. 2nd. Edition. Bethesda: National Institutes of Health; 1995.
3. Rowan JA, Gao W, Hague WM, McIntyre HD. Glycemia and its relationship to outcomes in the metformin in gestational diabetes trial. *Diabetes Care* 2010; 339-16.
4. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, *et al.* The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 1998; 21: B33-42.
5. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
6. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, *et al.* Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991-2002.

7. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ, Branchtein L, Matos MC, Costa e Forti A, *et al.* Gestational diabetes *mellitus* diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1151-5.
8. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1563-8.
9. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4342.
10. Chou E, Suzuma I, Way KJ, Opland D, Clermont AC, Naruse K, *et al.* Decreased cardiac expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in insulin-resistant and diabetic States: a possible explanation for impaired collateral formation in cardiac tissue. *Circulation* 2002; 105: 373-9.
11. Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Molecular Endocrinology* 2002; 16: 1931-42.
12. Vicent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, *et al.* The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 111: 1373-80.
13. Alzamendi A, Del Zotto H, Castrogiovann D, Romero J, Giovambattista A, Spinedi E. Oral metformin treatment prevents enhanced insulin demand and placental dysfunction in the pregnant rat fed a fructose-rich diet. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012: 757913.
14. Kappas NC, Zeng G, Chappell JC, Kearney JB, Hazarika S, Kallianos KG, *et al.* The VEGF receptor Flt-1 spatially modulates Flk-1 signaling and blood vessel branching. *J Cell Biol* 2008; 181: 847-58.
15. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, Sukhatme VP, *et al.* Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004; 43: 988-92.
16. Romero J, Spinedi E. Two-hour insulinemia after oral glucose overload and women at risk of pregnancy-induced hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 2013; 32: 355-66.
17. Sonagra AD, Biradar SM, Dattatreya K, Jayaprakash Murthy DS. Normal pregnancy-a state of insulin resistance. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: CC01-3.
18. Siegmund T, Rad NT, Ritterath C, Siebert G, Henrich W, Buhling KJ. Longitudinal changes in the continuous glucose profile measured by the CGMS in healthy pregnant women and determination of cut-off values. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 46-52.
19. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103: 341-63.
20. Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosensibilidad e insulino-secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2008; 45: 3-21.
21. Azerad E, Lubetzki J, Duprey J, Friedler D. Insulin secretion during glucose perfusion in normal and diabetic persons: attempt at determination of the efficiency coefficient of the insulin-glucose ratio. *J Annu Diabetol Hotel Dieu* 1969; 10: 157-77.
22. Krauss T1, Pauer HU, Augustin HG. Prospective analysis of placenta growth factor (PlGF) concentrations in the plasma of women with normal pregnancy and pregnancies complicated by preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23: 101-11.
23. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001; 20: 9-14.
24. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; 31: 38-45.
25. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks' gestation in women with severe pre-eclampsia. *J Matern Fetal Med* 2001; 10: 301-4.
26. Zar JH. *Biostatistical Analysis*. Englewood Cliffs: Prentice-Hall; 1974.
27. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Bhat DS, Wills AK, Karat CLS, *et al.* Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2350-8.
28. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003; 26:725-31.
29. Rodríguez M, Puchulu F. Conocimiento y actitudes hacia la diabetes mellitus en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2015; 75: 353-66.
30. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, *et al.* Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
31. Sifakis S, Akolekar R, Kappou D, Mantas N, Nicolaides KH. Maternal serum insulin-like growth factor-I at 11-13 weeks in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2010; 30: 1026-31.
32. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 135-41.
33. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and

- biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 66-74.
34. Silva JC, Fachin DR, Coral ML, Bertini AM. Perinatal impact of the use of metformin and glyburide for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 2012; 40: 225-8.
35. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006; 28: 67-72.
36. Gandhi P, Bustani R, Madhuvrata P, Farrell T. Introduction of metformin for gestational diabetes mellitus in clinical practice: has it had an impact? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160: 147-50.

Recibido: 5 de junio de 2017

Aceptado: 23 de septiembre de 2017