

TRABAJOS ORIGINALES

INTERRELACIÓN DE ÍNDICES DE RESISTENCIA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA CON VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS Y METABÓLICAS DE MUJERES DEL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.

Alba Salas Paredes¹, Secundino A. Galicia Colina², María Alejandra Sosa Peña², Gabriela Arata-Bellabarba³, Lenys Buela¹, Elsy M. Velázquez-Maldonado⁴

¹Escuela de Bioanálisis, Facultad de Farmacia, Universidad de Los Andes. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. ³Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. ⁴Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2015;13(3): 146-155

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la interrelación de índices de resistencia y sensibilidad a la insulina con variables antropométricas y metabólicas de mujeres del tercer trimestre de embarazo y RN a término.

Métodos: Este estudio transversal evaluó 52 mujeres sanas en el tercer trimestre del embarazo y 52 recién nacidos (RN) a término. Se evaluaron peso corporal pregestacional y ganancia durante el embarazo (Δ peso). Se estimó el peso fetal (PFE), circunferencia abdominal fetal (CAF) y grosor placentario por ultrasonido. Se registró peso, talla y circunferencia abdominal (CA) del RN y peso placentario. Se realizó lipidograma, glucosa e insulina en ayunas en el suero de la madre y cordón umbilical. Se calcularon los índices lipídicos y de resistencia y sensibilidad a la insulina.

Resultados: El Δ peso materno se correlacionó positivamente con PFE y peso del RN ($r=0,32$, $p<0,02$; $r=0,32$, $p<0,05$). El HOMA-R del RN se relacionó positivamente con CT ($r=0,46$; $p<0,01$) y TG ($r=0,52$; $p<0,0001$). El índice TG/C-HDL del RN se correlacionó positivamente con índices HOMA-R y TG/C-HDLmat ($r=0,31$, $p=0,03$; $r=0,35$, $p=0,01$). El peso pregestacional, materno final, placentario y TG maternos fueron significativamente más altos en los RN de mayor peso. Los índices TG/C-HDLmat y HOMA-Rmat se relacionaron inversamente con los índices QUICKImat y HOMA-Smat ($p<0,01$).

Conclusiones: La cuantificación de los índices TG/C-HDL, HOMA-R, HOMA-S y QUICKI en el tercer trimestre del embarazo, puede tener utilidad potencial para identificar mujeres con riesgo alto para desarrollar complicaciones metabólicas en el embarazo.

Palabras Claves: Embarazo, Triglicéridos/C-HDL, índices resistencia y sensibilidad a la insulina, antropometría fetal.

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND SENSIBILITY INDEXES WITH ANTHROPOMETRICS AND METABOLIC PARAMETERS IN THIRD TRIMESTER OF PREGNANT WOMEN AND NORMAL TERM NEWBORNS.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the relationship between insulin resistance and sensibility indexes with anthropometrics and metabolic parameters in third trimester of pregnant women and normal term newborns.

Artículo recibido en: Marzo 2015. Aceptado para publicación en: Junio 2015.

Dirigir correspondencia a: Elsy M. Velázquez Maldonado. Email: elsy.velazquez@gmail.com.

Methods: In this cross-sectional study, 52 normal pregnant women in third trimester and 52 term born were assessed. Pre-gestational body weight, blood pressure and pregnancy weight gain (Δ -weight) were registered. Estimated fetal weight (EFW) and abdominal circumference (AFC) and placental gross were evaluated by ultrasound. Placental and newborn body weight, height and abdominal circumference were registered. Serum lipids, glucose and insulin concentrations were measured in fasting women and cord blood. Placental weight was registered. Lipids and insulin resistance and sensibility indexes were calculated.

Results: Δ -weight was significant and positively correlated with EFW and newborn body weight ($r=0,32$, $p<0,02$; $r=0,32$; $p<0,05$). Newborn HOMA-R was positively correlated with total cholesterol (TC) ($r=0,46$; $p<0,01$) and triglycerides serum concentration ($r=0,52$; $p<0,0001$). TG/C-HDL index was positively correlated with HOMA-R and maternal TG/C-HDL ($r=0,31$, $p=0,03$; $r=0,35$, $p=0,01$). Pre-gestational weight, term weight, placental and serum maternal triglycerides were significantly higher in newborns with higher body weight group. Maternal TG/C-HDL and HOMA-R were negatively related with maternal QUICKI and HOMA-S ($p<0,01$).

Conclusions: The quantification of TG/C-HDL, HOMA-R, HOMA-S QUICKI indexes in pregnant women during third trimester could be potentially useful to identify pregnant women at high risk of developing metabolic complications during pregnancy.

Key words: Insulin resistance and sensibility indexes, TG/C-HDL index, pregnancy, fetal anthropometrics.

INTRODUCCIÓN

El embarazo es una etapa de la vida caracterizada por ajustes fisiológicos continuos que varían de acuerdo al estado nutricional pregestacional, factores genéticos y estilo de vida materno, los cuales, influyen considerablemente en el desarrollo fetal¹; estos cambios se caracterizan por un aumento de los lípidos circulantes y desarrollo de la resistencia a la insulina (RI) y representan una adaptación metabólica para suplir los requerimientos del feto en desarrollo². El inicio del embarazo es considerado como una fase anabólica caracterizada por el aumento de la producción hepática de triglicéridos (TG) e incremento de los depósitos grasos de los adipocitos maternos; en contraste, el tercer trimestre se caracteriza por un estado catabólico con RI, la cual favorece la actividad lipolítica con el subsiguiente incremento de los ácidos grasos libres, importantes como fuente de energía para la madre y sustrato metabólico para la placenta y el feto^{3,6}. Como consecuencia de los cambios metabólicos, el embarazo se asocia con dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, elevación del colesterol total (CT) y de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL)⁴. La concentración del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL) aumenta hasta alcanzar niveles máximos finalizando en el segundo trimestre, para luego disminuir en el tercer trimestre de gestación⁷.

Si bien la hipertrigliceridemia es una consecuencia metabólica para cubrir las necesidades energéticas materno-fetales, su incremento fuera del rango fisiológico, se ha asociado con riesgo alto para el desarrollo de preeclampsia diabetes gestacional, parto pretérmino y anomalías del peso y crecimiento fetal⁸. Como se mencionó, la dislipidemia es consecuencia de la RI fisiológica, sin embargo, la evaluación de esta RI desde el punto de vista práctico es complicada y requiere de infraestructura de laboratorio especial. En tal sentido, en un estudio reciente McLaughlin y cols⁹ proponen la cuantificación del índice TG/C-HDL como indicador indirecto de RI, ya que el mismo se correlaciona con el Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-R) y la LDL pequeña/densa, la cual es un marcador de RI. Becerra y cols¹⁰ recientemente en un estudio transversal de los tres trimestres del embarazo, demostraron que la concentración plasmática de TG y el índice TG/C-HDL se relaciona significativamente con variables antropométricas del feto y del RN. El objetivo de este trabajo fue evaluar la interrelación de los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina con variables antropométricas y metabólicas de mujeres del tercer trimestre de embarazo y RN a término.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio transversal, se seleccionaron al azar 52 mujeres embarazadas sanas del tercer trimestre de gestación en edad comprendida entre 16-41 años y con una edad gestacional promedio de $38,43 \pm 1,11$ semanas. La muestra poblacional fue seleccionada de la sala de hospitalización obstétrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA) y Hospital Sor Juana Inés de la Cruz, Mérida-Venezuela. Se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas conocidas que afecten el metabolismo de los hidratos de carbonos y/o lípidos: diabetes mellitus, enfermedad de Cushing, disfunción tiroidea, hipertensión arterial crónica, enfermedad renal y dislipidemias previas al embarazo, embarazos múltiples, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino y aquellas pacientes que habían recibido esteroides en la semana previa a la toma de muestra. A todas las participantes se les realizó una evaluación clínica con registro del peso y tensión arterial. Se calculó la ganancia del peso materno durante el embarazo (Δ peso), definida como la diferencia en el peso de la última visita y el peso pregestacional. Ultrasonido obstétrico fue realizado por el mismo observador, utilizando equipo ALOKA ProSound, para determinar la CAF, PFE y el grosor placentario. El PFE se obtuvo del promedio de los valores calculados por las fórmulas de Shepard, que se basa en el diámetro biparietal y el perímetro abdominal; y de Hadlock (longitud de fémur y perímetro abdominal fetal)¹¹. El protocolo de estudio fue conocido y aprobado por el comité de ética del IAHULA, Mérida, Venezuela.

Posterior a un ayuno de 8-12 horas y previo a la interrupción del embarazo (cesárea electiva por causa obstétrica) se tomó una muestra de sangre venosa de la vena antecubital en tubos sin anticoagulante. Inmediatamente después del nacimiento, y previo corte del cordón umbilical, se obtuvo una muestra de sangre arterial del cordón, la cual fue obtenida con tubos vacutainer. Se determinó el peso de la placenta post-alumbramiento con un peso calibrado. Medidas antropométricas como peso, talla y CA del RN (CA RN) fueron tomadas por personal entrenado del servicio de sala de

partos. Los RN se categorizaron en tres grupos de acuerdo al peso (grupo 1: de 2000- 2999 g; grupo 2: de 3000 a 3499 g; grupo 3: > 3500 g). El suero materno y del RN obtenido por centrifugación se separaron en alícuotas, las cuales se congelaron a -70°C hasta el momento del análisis de insulina. Una alícuota de plasma fresco fue utilizada para la cuantificación de la glucosa, CT, TG, y C-HDL.

Con los valores de glucosa, TG, CT, C-LDL y C-HDL se calculó el colesterol no-HDL, los índices de TG/C-HDL, glucosa/TG, glucosa/C-HDL, CT/C-HDL, C-HDL/C-LDL y TG/CT. Los índices usados para valorar la sensibilidad y resistencia a la insulina fueron el quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) calculado según la fórmula: $1/[(\log \text{Insulin})(\mu\text{IU/mL})+(\log \text{Glucose})(\text{mg/dL})]$; HOMA-R se calculó de acuerdo a la fórmula de Mathews $[(\text{Glucemia-mg/dL}/18) \times \text{Insulinemia-uU/mL} / 22,5]$ ¹²; y HOMA-S, como $1/\text{HOMA-R}$. Además, HOMA-B, calculado como $20 \times \text{Insulin}(\mu\text{IU/mL})/\text{Glucose}(\text{mmol/L}) - 3,5$, y HOMA-D, calculado como $\text{HOMA-S} \times \text{HOMA-B}$, fueron usados como índices de funcionalidad de la célula B y disponibilidad de insulina celular, respectivamente¹³.

La determinación de glucosa, TG, CT y C-HDL se realizó por método enzimático con autoanalizador y reactivos de Roche Diagnostic. El C-LDL se calculó mediante la fórmula de Friedewald $(\text{C-LDL} = \text{CT} - (\text{TG}/5 + \text{C-HDL}))$ ¹⁴. La insulina se determinó por inmuno ensayo electro quimioluminiscencia con reactivos de TOSOH BIOSCIENCE.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 17. Los datos se presentan en tablas y gráficos. Se calculó el promedio y EEM. La comparación entre los valores de las variables maternas y de los RN se realizó por T-Test para variables independientes. La diferencia entre los grupos de RN categorizado por peso se calculó con el análisis de varianza (ANOVA). La interrelación entre las variables se evaluó a través del análisis de correlación de Spearman. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado para significancia estadística.

RESULTADOS

En la tabla I se muestra las variables metabólicas en las mujeres embarazadas y RN. La concentración plasmática de la glucosa, insulina y lípidos en ayunas fueron significativamente más altos en la madre comparado con los valores obtenidos en el RN ($p < 0,001$). El índice TG/C-HDL ($p < 0,001$) fue significativamente más bajo en el RN, al igual que el cociente CT/C-HDL ($p < 0,05$). Tanto el QUICKI como el HOMA-S y cociente glucosa/insulina fueron significativamente más altos en el RN ($p < 0,001$), mientras que el HOMA-R fue significativamente más bajo en RN ($p < 0,001$).

En la tabla II se presentan las variables demográficas de la placenta, feto y RN. Como se muestra en la tabla III, tanto el peso pregestacional como el peso materno final fueron significativamente más altos en el grupo de RN de mayor peso (grupo 3; $p < 0,01$; $p < 0,05$ respectivamente). A pesar de que el Δ peso mostró un valor más alto

en el grupo 3 la diferencia no fue estadísticamente significativa, sin embargo, el peso placentario fue significativamente más alto en este último grupo ($p < 0,01$ ANOVA). La concentración materna de TG fue significativamente más alta en el grupo 3 del RN ($p < 0,01$) y, tanto el índice TG/C-HDL como el HOMA-R materno mostraron valores más altos en el grupo 3 de RN, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La distribución por percentiles de las variables metabólicas maternas y del RN se presentan en la tabla IV. El percentil 50 de glucosa, insulina y lípidos fue más bajo en el RN. El percentil 50 de los índices de resistencia HOMA-R y TG/C-HDL fue más alto en la madre, mientras que el índice de sensibilidad QUICKI fue más alto en el RN. Se debe resaltar que el percentil 95 para el cociente TG/C-HDL y HOMA-R materno fueron 7,08 y 5,29 respectivamente.

El Δ peso de la madre durante el embarazo se correlacionó positivamente con el PFE y peso

Tabla I. Glucosa, lípidos e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina en mujeres durante tercer trimestre del embarazo y recién nacidos (promedio \pm EEM).

VARIABLES	Mujeres (n=52)	Recién nacido (n=52)
Glucosa ayunas (mg/dL)	67,61 \pm 2,05	56,82 \pm 2,44*
Insulina en ayunas (μ UI/mL)	10,80 \pm 0,96	5,74 \pm 0,79*
CT (mg/dL)	226,57 \pm 7,91	61,15 \pm 2,99*
TG (mg/dL)	194,57 \pm 10,90	47,01 \pm 3,95*
C-HDL(mg/dL)	59,01 \pm 2,22	30,40 \pm 1,81*
C-LDL (mg/dL)	175,85 \pm 7,20	46,66 \pm 2,27*
Colesterol no-HDL (mg/dL)	168,36 \pm 6,80	30,15 \pm 2,17
TG/C-HDL	3,50 \pm 0,21	1,56 \pm 0,10*
Glucosa/TG	0,4 \pm 0,03	1,42 \pm 0,08*
Glucosa/C-HDL	1,23 \pm 0,05	1,96 \pm 0,097**
CT/C-HDL	4,06 \pm 0,15	1,99 \pm 0,07†
C-HDL/C-LDL	0,35 \pm 0,01	0,77 \pm 0,09*
TG/CT	0,88 \pm 0,05	0,79 \pm 0,06
QUICKI	0,36 \pm 0,01	0,43 \pm 0,01*
HOMA-R	1,9 \pm 0,19	0,85 \pm 0,3*
HOMA-B	186,63 \pm 152,13	120,71 \pm 95,49
HOMA-S	0,86 \pm 0,1	2,42 \pm 0,29*
HOMA-D	-70,82 \pm 123,78	-29,12 \pm 81,71
Glucosa/Insulina	9,08 \pm 0,94	18,25 \pm 2,33*

CT: colesterol total; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), β -cell functionality (-B), sensitivity (-S) and cell insulin availability (-D). * $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; † $p < 0,05$.

Tabla II. Variables demográficas de la placenta, feto y recién nacido (promedio \pm EEM).

Variabes	(n=52)
Peso de placenta (g)	596,15 \pm 19,86
Grosor de la placenta (mm)	31,78 \pm 0,72
PFE (g)	3191,96 \pm 61,79
CAF (mm)	330,55 \pm 2,77
Peso del RN (g)	3152,23 \pm 61,36
CA RN (cm)	311,44 \pm 2,99

PFE: peso fetal estimado; CAF: circunferencia abdominal fetal; CA RN: circunferencia abdominal del recién nacido.

RN ($r=0,32$, $p<0,05$; $r=0,32$, $p<0,05$) (Figura 1). El peso de la placenta mostró una correlación positiva y significativa con el PFE ($r=0,54$; $p<0,0001$); CAF ($r=0,37$; $p<0,01$); peso del RN ($r=0,57$; $p<0,001$), talla ($r=0,55$; $p<0,001$) y CARN ($r=0,44$; $p<0,001$). El grosor de la placenta se relacionó positiva y significativamente con el peso y talla RN ($r=0,35$; $p<0,05$; $r=0,37$; $p<0,01$ respectivamente). La glucosa materna en ayunas se correlacionó significativamente con las concentraciones de insulina en ayunas ($r=0,43$; $p<0,05$), CT ($r=0,40$; $p<0,01$), TG ($r=0,48$, $p<0,001$), C-HDL ($r=0,32$; $p<0,05$) y HOMA-R ($r=0,55$; $p<0,001$).

Como se observa en la Figura 2, el índice HOMA-R del RN mostró una correlación positiva

y significativa con el CT ($r=0,46$; $p<0,01$) y TG ($r=0,52$; $p<0,0001$) del RN. El índice TG/C-HDL del RN se correlacionó positiva y significativamente con el índice HOMA-R del RN y con el índice TG/C-HDL materno ($r=0,31$, $p<0,05$; $r=0,35$, $p<0,025$) (Figura 3). La CAF se correlacionó positiva y significativamente con las variables antropométricas del RN como el peso, talla y CA ($r=0,61$, $p<0,001$; $r=0,60$, $p<0,001$; $r=0,43$, $p<0,02$ respectivamente). La glucosa en ayunas del RN se relacionó significativamente con las concentraciones en ayunas de CT ($r=0,56$; $p<0,0001$), C-HDL ($r=0,38$; $p<0,01$), C-LDL ($r=0,60$; $p<0,0001$) y HOMA-R ($r=0,43$; $p<0,01$). Además, la glucosa del RN mostró correlaciones significativas con variables maternas en ayunas: glucosa ($r=0,61$; $p<0,001$), insulinemia ($r=0,28$; $p<0,05$), TG ($r=0,36$; $p<0,01$) y HOMA-R ($r=0,36$, $p<0,05$). La insulinemia en ayunas del RN mostró una correlación positiva significativa con los TG ($r=0,50$; $p<0,001$) y cociente TG/C-HDL ($r=0,34$; $p<0,05$). Los TG maternos se relacionaron positiva y significativamente con el HOMA-R ($r=0,33$; $p<0,05$) e insulina en ayunas ($r=0,41$; $p<0,05$) y negativamente con el QUICKI ($r=-0,29$; $p<0,05$).

En la tabla V se muestra la interrelación entre los índices de sensibilidad y resistencia insulínica en

Tabla III. Variables antropométricas e índices de resistencia a la insulina según categorías de peso del recién nacido (promedio \pm EEM).

Variables	Grupos		
	1 n=13	2 n=31	3 n=8
Peso RN (g)	2624,30 \pm 74,18	3200 \pm 25,15	3825 \pm 147,78†
Peso pregestacional (Kg)	55,16 \pm 2,80	63,44 \pm 2,33	72,87 \pm 3,91*
Peso final (Kg)	66,06 \pm 3,25	75,55 \pm 2,46	87,21 \pm 3,86**
Δ Peso (Kg)	10,90 \pm 1,24	12,11 \pm 0,26	14,33 \pm 1,49
Peso placenta (g)	505,38 \pm 19,69	595,8 \pm 23,89	745 \pm 55,16‡
TG(mg/dL)	195,84 \pm 11,98	174,46 \pm 12,74	270,37 \pm 38,54§
TG/C-HDL	3,30 \pm 0,33	3,29 \pm 0,24	4,58 \pm 0,81
HOMA-R	1,65 \pm 0,46	1,98 \pm 0,23	2,00 \pm 0,55

RN: recién nacido; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; HOMA-R: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; † $p<0,001$ ANOVA; * $p<0,01$ grupo 1 vs 3; ** $p<0,05$ grupo 1 vs 3; ‡ $p<0,01$ ANOVA; § $p<0,01$ grupo 2 vs 3.

Tabla IV. Distribución en percentiles de variables metabólicas en mujeres durante tercer trimestre del embarazo y recién nacidos.

Variables	(n= 52)	5	10	25	50	75	95
Glucosa ayunas (mg/dL)	Mujeres	45,83	55	60,25	66,50	77,25	94,05
	Recién nacidos	25,35	41	50	54,72	67	82,1
Insulina ayunas (µUI/mL)	Mujeres	2,41	3,42	5,45	9,95	13,15	25,33
	Recién nacidos	0,91	1,3	2,1	4,2	7,35	16,52
CT(mg/dL)	Mujeres	133,09	158,56	200	230,9	261,87	310,25
	Recién nacidos	11,82	34,80	51,70	64	73,8	89,12
TG(mg/dL)	Mujeres	66,20	105,14	152,06	181,18	236,17	344,17
	Recién nacidos	12,15	26,05	33	44,52	52,38	109,48
C-HDL (mg/dL)	Mujeres	29,04	36,93	50,0	58,75	69,50	82,01
	Recién nacidos	0	17,9	24,25	31	38,5	52,7
C-LDL (mg/dL)	Mujeres	100,30	112,50	144,61	181,96	216,03	260,01
	Recién nacidos	2,72	21,51	36,87	47,71	56,14	72,53
Colesterol no-HDL (mg/dL)	Mujeres	93,23	104,28	135,95	176,55	190,80	244,30
	Recién nacidos	0,00	7,16	21,20	30,80	39,80	56,06
TG/C-HDL	Mujeres	1,50	2,13	2,47	3,01	4,01	7,08
	Recién nacidos	0,66	0,73	0,92	1,41	2,07	2,99
QUICKI	Mujeres	0,30	0,31	0,33	0,35	0,39	0,43
	Recién nacidos	0,33	0,34	0,37	0,42	0,48	0,57
HOMA-R	Mujeres	0,38	0,52	0,91	1,64	2,47	5,29
	Recién nacidos	0,00	0,13	0,22	0,47	1,05	2,6
HOMA-B	Mujeres	-1948,50	-1105,20	-367,33	254,20	520,71	2587,50
	Recién nacido	-660,60	-396,00	-129,62	-44,31	227,45	1464,00
HOMA-S	Mujeres	0,19	0,26	0,40	0,60	1,04	2,02
	Recién nacidos	0,38	0,44	0,90	1,72	3,29	7,23
HOMA-D	Mujeres	-2351,61	-1079,56	-331,36	105,90	283,05	991,15
	Recién nacidos	-1002,54	-626,36	-249,15	-186,45	217,90	1121,54

CT: colesterol total; TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; C-LDL: colesterol LDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), β -cell functionality (-B), sensitivity (-S) and cell insulin availability (-D).

mujeres durante el tercer trimestre del embarazo. El índice TG/C-HDL y HOMA-R se relacionaron inversa y significativamente con el cociente glucosa/insulina, QUICKI y HOMA-S ($p < 0,01$). El PFE se relacionó positivamente con HOMA-B, HOMA-D materno (mat) ($p < 0,05$ respectivamente) y peso de la placenta ($p < 0,01$). El QUICKI mat mostró una correlación inversa y significativa con el HOMA-B, HOMA-D mat ($p < 0,01$; $p < 0,05$ respectivamente) y peso de la placenta ($p < 0,05$) (Tabla VI).

DISCUSIÓN

Para nuestro conocimiento este es el primer trabajo latinoamericano diseñado para evaluar la

interrelación entre los marcadores de resistencia y sensibilidad a la insulina y variables metabólicas de mujeres sanas embarazadas del tercer trimestre y RN sanos a término. En nuestra muestra poblacional venezolana, al igual que lo publicado por Becerra y colaboradores¹⁰, en el tercer trimestre del embarazo el índice TG/C-HDL muestra un promedio de 3,5; y este índice se correlacionó positivamente con el HOMA-R, e inversamente con los índices de sensibilidad QUICKI y HOMA-S. Este índice ha sido sugerido como un marcador indirecto de resistencia a la insulina y se relaciona con la lipoproteína de baja densidad pequeña densa, altamente aterogénica y asociada también a los estados de resistencia a la insulina⁹. Existe poca información acerca del

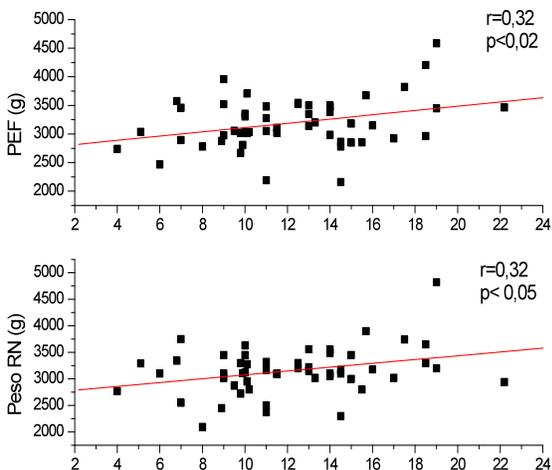


Figura 1. Interrelación entre el delta de peso materno durante el embarazo con el PFE por ultrasonido y peso del RN.

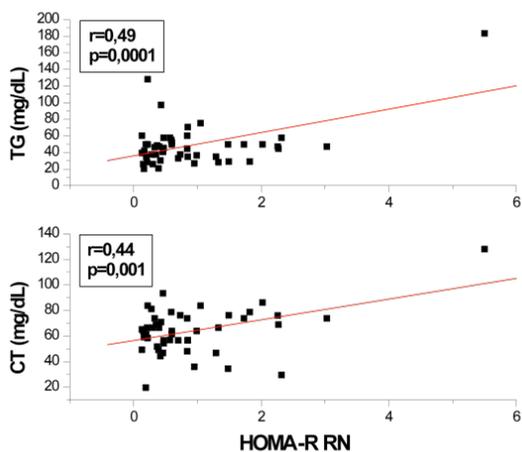


Figura 2. Interrelación del HOMA-R con TG y CT en el RN.

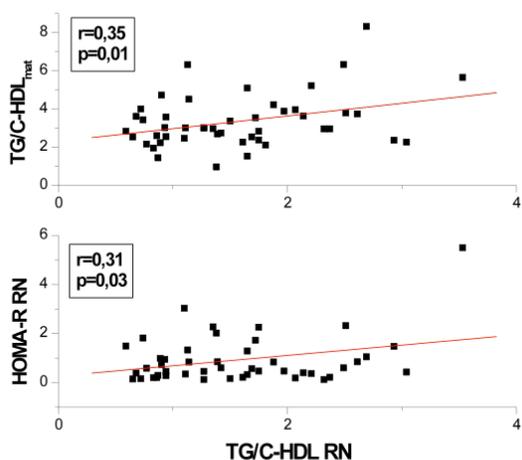


Figura 3. Interrelación del índice TG/C-HDL del RN con HOMA-R del recién nacido e índice TG/C-HDL materno.

comportamiento de este índice en el RN normal a término; nuestros resultados muestran valores significativamente más bajos en la madre; y relacionados positiva y significativamente con los índices de resistencia HOMA-R y TG/C-HDL_{mat}; lo anterior sugiere que en el RN a término hay un estado de mayor sensibilidad insulínica respecto a la mujer embarazada.

Es bien conocido que en el último trimestre del embarazo, la RI contribuye a una mayor lipólisis, producción y secreción de VLDL, lo que se traduce en una dislipidemia caracterizada por hipertrigliceridemia, elevación del CT y C-LDL¹⁵, lo cual es una consecuencia de una disminución de la actividad de la lipasa de la lipoproteína (LPL) y de la actividad de la LPL postheparina¹⁵; los TG maternos no atraviesan directamente la placenta, sin embargo esta contiene sistemas de enzimas tipo lipasa¹⁶, que degradan los TG liberando ácidos grasos libres, los cuales se unen a proteínas transportadoras específicas de la placenta¹⁷ para ser llevados al feto y utilizado como sustrato energético^{16,17}.

En este estudio los valores de lípidos son comparables a otros trabajos publicados, confirmando la dislipidemia del embarazo, caracterizada por valores altos de TG, CT y C-LDL^{4,18} y en menor cuantía el C-HDL^{4,18-21}; la hipertrigliceridemia se asoció, positivamente con el HOMA-R, e inversamente con el índice de sensibilidad a la insulina QUICKI, lo que confirma que la hipertrigliceridemia está fuertemente vinculada con el estado de RI fisiológica.

La distribución en percentiles de los lípidos e índices de resistencia y sensibilidad a la insulina, nos podría orientar en cuanto a la detección precoz de embarazadas con anomalías metabólicas. De acuerdo a nuestra distribución los valores que se encuentren sobre el percentil 95 podrían identificar los casos con mayor riesgo, como sería la concentración TG mayor 344 mg/dL, CT mayor de 310 mg/dL, C-LDL mayor de 260 mg/dL y un índice TG/C-HDL mayor de 7.

Tabla V. Correlaciones de Spearman entre índices de sensibilidad y resistencia a la insulina en mujeres durante tercer trimestre del embarazo.

	TG/C-HDL _{mat}	HOMA-R _{mat}	Glucosa/Insulina _{mat}	QUICKI _{mat}	HOMA-S _{mat}
TG/C-HDL _{mat}	1,000	,402**	-,363**	-,402**	-,402**
HOMA-R _{mat}	,402**	1,000	-,842**	-1,000**	-1,000**
Glucosa/Insulina _{mat}	-,363**	-,842**	1,000	,842**	,842**

TG: triglicéridos; C-HDL: colesterol HDL; QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (-R), y sensitivity (-S); mat: materno; ** p < 0,01.

Tabla VI. Correlaciones de Spearman entre índices de sensibilidad y resistencia a la insulina con PFE y peso placentario en la población estudiada.

	HOMA-B _{mat}	HOMA-D _{mat}	PFE	QUICKI _{mat}
HOMA-B _{mat}		,938**	,308*	-,519**
HOMA-D _{mat}	,938**		,315*	-,322*
Peso placenta	ns	ns	,438**	-,328*

HOMA: Homeostatic Model Assessment for Insulin β -cell functionality (-B), cell insulin availability (-D)QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; mat: materno, RN: recién nacido; * p < 0,05; ** p < 0,01.

La obesidad es una condición que favorece el desarrollo de RI y alteraciones metabólicas asociadas a la misma. Existe evidencia acumulada que indica que la obesidad en el embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de eventos adversos, principalmente la macrosomía fetal y diabetes gestacional^{22,23}. En este estudio la ganancia de peso durante el embarazo se relacionó significativamente con el PFE por ultrasonido y el peso del RN; esta relación apoya la importancia de la etapa anabólica del embarazo necesaria para garantizar un desarrollo fetal apropiado, sin embargo cuando esta ganancia es excesiva, puede conducir al desarrollo de macrosomía fetal²⁴. La categorización de los RN por peso corporal nos permitió demostrar que las madres de los RN con un peso mayor de 3,5 Kg tuvieron un peso pregestacional más elevado, un mayor incremento de peso durante el embarazo, mayor peso placentario y mayores valores de TG. Sin embargo, en este grupo de

mujeres el HOMA-R fue normal, mientras el cociente TG/C-HDL fue más alto, lo cual podría indicar que este último índice puede ser utilizado en el embarazo como una excelente opción para discriminar las pacientes con mayor riesgo de RI patológica y en consecuencia, mayor riesgo de complicaciones materno-fetales, como diabetes gestacional y macrosomía.

Diversos autores han publicado datos sobre el perfil de lipoproteínas de los neonatos normales en la sangre del cordón umbilical, nuestros resultados sobre lípidos, son consistentes con los diferentes estudios²⁵⁻²⁸. Sin embargo, la interrelación entre los marcadores de resistencia y sensibilidad a la insulina, lípidos y variables metabólicas y antropométricas no han sido ampliamente estudiadas. En este estudio se presenta la distribución en percentiles de las variables mencionadas, es de notar que el percentil 95 para los TG es de 109 mg/dL, para el

índice TG/C-HDL de 2,99, HOMA-R de 2,6, lo cual es importante conocer para identificar los neonatos con riesgo cardio-metabólico futuro. Nuestros resultados difieren de otros autores^{27,29,31}, lo que indica la importancia de obtener valores propios de nuestra población, en este sentido nuestra muestra poblacional es pequeña y se requerirían una muestra más representativa de la población venezolana. El HOMA-R del RN en nuestra población se relacionó positivo y significativamente con la concentración de TG, CT, C-HDL e índice TG/C-HDL del RN, pero a diferencia de otros autores³¹, no se relacionó con el peso del RN.

Como conclusión, se demuestra que el índice TG/C-HDL del tercer trimestre del embarazo se relaciona positivamente con el HOMA-R y negativamente con los índices de sensibilidad QUICKI y HOMA-S, por lo que se sugiere su utilidad potencial para identificar mujeres con riesgo alto para desarrollar complicaciones metabólicas en el embarazo. La distribución en percentil de los índices de resistencia y sensibilidad a la insulina nos orienta a la detección precoz de embarazadas y RN con anormalidades metabólicas.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- King JC. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:1218-1225.
- Ywaskewycz L, Bonneau G, Castillo M, López D, Pedrozo W. Perfil lipídico por trimestre de gestación en una población de mujeres adultas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010;75:227-233.
- Fahraeus L, Larsson-Cohn U, Wallentin L. Plasma lipoproteins including high density lipoprotein sub-fractions during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;60:468-472.
- Knopp RH, Bonet B, Lasunción MA, Montelongo A, Herrera E. Lipoprotein metabolism in pregnancy. In *perinatal Biochemistry*. Herrera E, Knopp RH, Eds; CRC Pres 1992; 19-51.
- Versen-Hoeynck F, Powers R. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front in Biosci* 2007;12:2457-2470.
- Serrano M. Papel de la placenta en el desarrollo fetal y en la salud del adulto (monografía de internet) Salamanca: Catédra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca; 2009. Accesado Octubre 2014. Disponible en: www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/612/629.
- Levy M, Koeppen B, Stanton B. Berne y Levy. *Fisiología*. 4ta edición. Elsevier España 2006;51:724-746.
- Schaefer-Graf UM, Graf K, Kullbacka I, Kjos SL, Dudenhauser J, Vetter K, Herrera E. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008;31:1858-1863.
- McLaughlin T, Reaven G, Abbasi F, Lamendola C, Saad M, Waters D, Simon J, Krauss RM. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease?. *Am J Cardiol* 2005;96:399-404
- Becerra Leal AV, Salas Paredes A, Buella L, Sosa MA, Arata-Bellabarba G, Valeria L, Velázquez-Maldonado EM. Índice triglicéridos/cHDL en el embarazo. Interrelación con índices de resistencia a la insulina y antropometría fetal. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:141-146.
- Belizán JM, Villar J, Nardir JC, Malamud J, De Vicuña LS. Diagnosis of intrauterine growth retardation by simple clinical method: measurement of uterine height. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:643-648.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
- Gesteiro E, Bastida S, Vázquez-Velasco M, Corella D, Guillén M, Ordovas JM, Sánchez-Muñiz FJ. Effects of APOA5 S19W polymorphism on growth, insulin sensitivity and lipoproteins in normoweight neonates. *Eur J Pediatr* 2011;170:1551-1558.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
- Herrera E, López-Soldado I, Limones M, Amusquivar E, Ramos MP. Lipid metabolism during the prenatal phase, and its implications on postnatal development. *Int J Vitamin Nutr Res* 2006;76:216-224.

16. Bonet B, Brunzell J, Gown A, Knopp R. Metabolism of very long density lipoprotein triglyceride by human placental: the role of lipoprotein lipase. *Metabolism* 1992;41:596-603.
17. Cummings S, Hatley W, Simpson E. The binding of high and low density lipoproteins to human placental membrane fractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:903-908.
18. Montelongo A, Lasuncion M, Pallardo L, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic woman. *Diabetes* 1992;1651-1659.
19. Whiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, Novack L. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201:482-484.
20. Eslamian L, Akbari S, Marsoosi V, Jamal A. Effect of different maternal metabolic characteristics on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *Iran J Reprod Med* 2013;11:325-334.
21. Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *Journal of Lipid Research* 1996; 37:229-308.
22. Hanna FW, Peters JR. Screening for gestational diabetes: past, present and future. *Diabet Med* 2002;19:351-358.
23. Herranz L, García Ingelmo MT, Martín Vaquero M, Grande C, Jañez M, Pallardo LF. Follow-up of women with gestational diabetes, incidence and factors associated with later development of abnormal glucose tolerance test. *Diabetologia* 1998;41 Suppl 1:A125.
24. Mella V, Salvo A, González S. Características de neonatos macrosómicos y de sus madres, del Hospital Herminia Martín De Chillán. *Rev Chil Nutr* 2006;33:180-186.
25. Casanueva V, Cid X, Chiang MT, Molina M, Ferrada MC, Pérez R, Casanueva P. Serum lipids, lipoprotein and apolipoprotein levels in normal newborns. *Rev Med Chile* 1998;126:1073-1078,
26. Molina M, Casanueva V, Cid X, Ferrada MC, Pérez R, Dios G, Reyes M, Venegas H, Cid L. Lipid profile in newborns with intrauterine growth retardation. *Rev Méd Chile* 2000;128:741-748
27. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz F. Insulin resistance markers in term, normoweight neonates. The Mérida cohort. *Eur J Pediatr* 2009;168:281-288.
28. Pardo IM, Geloneze B, Tambascia MA, Bros-Filho AA. Atherogenic lipid profile of Brazilian near-term newborns. *Brazil J Med Biol Res* 2005;38:755-760
29. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz F. Effects of maternal glucose tolerance, pregnancy diet quality and neonatal insulinemia upon insulin resistance/sensitivity biomarkers in normoweight neonates. *Nutr Hosp* 2011;26:1447-1455
30. Simental-Mendía L, Castañeda-Chacón A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Birth-weight, insulin levels, and HOMA-IR in newborns at term. *BMC Pediatrics* 2012, 12:94. Doi: 10.1186/1471-2431-12-94. <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/12/94>
31. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Cord-blood lipoproteins, homocysteine, insulin sensitivity/resistance marker profile, and concurrence of dysglycaemia and dyslipaemia in full-term neonates of the Mérida Study. *Eur J Pediatr* 2013;172:883-94.