



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales
ESPECIALIDAD BIOQUÍMICA CLÍNICA
ÁREA ENDOCRINOLOGÍA

**ESTADO NUTRICIONAL,
INSULINORRESISTENCIA Y PERFIL LIPIDICO
DURANTE EL EMBARAZO**

Tesista: Bioquímica

PAOLA ELIZABET HEUER

Directora: Dra. Graciela Bonneau

Co-Director: Mgter. Williams Pedrozo

2017

Agradecimientos

- A mi familia por la paciencia y el acompañamiento en este camino recorrido.
- A la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales-UNaM, por darme la posibilidad de seguir creciendo en esta profesión que me llena de satisfacciones todos mis días.
- A mi directora Dra. Graciela Bonneau y mi co-director Mgter. Williams Pedrozo, gracias por su dedicación y permanente apoyo durante este desafío.
- A la Facultad de Medicina Fundación H. A. Barcerló por brindarme el apoyo económico necesario para llevar adelante el proyecto.
- A mis colegas: Bqca. Rosana Senes y Bqco. Alfredo Alegre por permitirme realizar parte de las determinaciones en su laboratorio particular.
- A mis compañeros de trabajo del laboratorio central del Hospital San Juan Bautista por acompañarme y colaborar siempre que lo haya necesitado.
- Al Hospital San Juan Bautista de Santo Tomé, Corrientes

ABREVIATURAS

AGL: Ácidos grasos libres

Apo B: Apoproteína B

ATP III: Adult Treatment Panel III

CETP: Proteína transportadora de colesterol esterificado

Col HDL: colesterol HDL

Col no HDL: colesterol no HDL

CT: colesterol total

DE: desvío standard

GLUT 4: transportador de glucosa de tipo 4

HCPH: Hormona del crecimiento placentario humano

HDL: Lipoproteína de alta densidad

HOMA: Homeostatic Model Assessment

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

HSJB: Hospital San Juan Bautista

IDL: Lipoproteína de densidad intermedia

IMC: Índice de masa corporal

IR: Insulinorresistencia

IRS-1: Sustrato del receptor de insulina

LDL: Lipoproteína de baja densidad

LPL: Lipoproteínlipasa

OMS: Organización mundial de la Salud

PI-3K: Fosfatidilinositol 3-cinasa

PL: Lactógeno placentario

PRL: Prolactina

TG: Triglicéridos

TG/cHDL: triglicéridos/colesterol HDL

TNF α : Factor de Necrosis Tumoral α

VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
1-GENERALIDADES	3
2- ESTADO NUTRICIONAL	
2.1- Características	5
2.2- Mediciones antropométricas durante la gestación	6
3- INSULINORRESISTENCIA	
3.1- Definición	8
3.2- Insulinorresistencia durante el embarazo	8
3.3- Mecanismos responsables de la insulinorresistencia	9
3.3.1- Hormonas placentarias	9
3.3.2- Tejido adiposo visceral	11
3.4- Evaluación de la insulinorresistencia	13
4- PERFIL LIPIDICO	
4.1- Metabolismo lipídico durante el embarazo	15
4.2- Índice triglicéridos/colesterol HDL e insulinorresistencia	18
4.3- El colesterol no HDL	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVO GENERAL	20
Objetivos específicos	20
MATERIALES Y MÉTODOS	20
1.1- Diseño del estudio.....	20
1.2- Poblaciones estudiadas	20
1.3- Variables y definiciones operacionales	21
1.3.1- Variables necesarias.....	21
1.3.2- Variables suficientes	23
1.4- Fuentes e instrumentos.....	24
1.5- Metodología de trabajo	24
1.6- Muestra.....	25
1.7- Determinaciones en suero	25

1.8- Controles de calidad	26
1.9- Análisis estadístico.....	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	55

RESUMEN

En los últimos años la obesidad materna ha sido motivo de preocupación y numerosos estudios han demostrado un aumento significativo de los riesgos que originan esta situación. El embarazo se caracteriza por una serie de cambios metabólicos que promueven el crecimiento del tejido adiposo al comienzo del embarazo que luego llevan a una insulinoresistencia. Además, durante la gestación existe una adaptación metabólica en la madre para suplir los requerimientos del feto en desarrollo que llevan a un aumento de lípidos circulantes.

El objetivo del trabajo fue evaluar el estado nutricional de la madre utilizando el índice de masa corporal y la edad gestacional, y relacionarlo con la presencia de Insulinoresistencia y la alteración del perfil lipídico. A partir de esto se podría conocer la situación metabólica de la gestante a fin de lograr una intervención efectiva temprana que evite riesgos maternos-fetales.

Se estudiaron 168 embarazadas que concurrieron al laboratorio central del Hospital San Juan Bautista en el período abril 2015 hasta marzo 2016, para realizarse sus controles de embarazo durante sus tres trimestres. Las edades del grupo de estudio estuvieron comprendidas entre 18 y 42 años, con una mediana y percentiles de 23 (21- 30) años. Se realizaron encuestas personales, mediciones antropométricas y extracciones sanguíneas para las determinaciones bioquímicas.

El peso pregestacional de la muestra total mostró una mediana de 58 Kg y el IMC pregestacional de la población mostró una mediana de 22,99 (20,54- 25,86) kg/m². De acuerdo a los resultados de este IMC pregestacional el 60,1

% de las mujeres fueron categorizadas en condiciones de normopeso según la OMS.

La mediana del IMC de esta población de gestantes durante el primer trimestre fue de 24,06 (21,78-27,70) kg/m², en el segundo trimestre de 26,01 (23,36-29,86) kg/m² y en el tercer trimestre de 28,03 (25,30-32,32) kg/m². Se evidenció que las embarazadas durante los tres trimestres presentaron un mayor porcentaje del estado nutricional normopeso 64,9% en el primer trimestre, 63,7% en el segundo trimestre y 65,5% en el tercer trimestre. La insulinemia de las pacientes durante el primer trimestre de gestación mostró una mediana de 4,8 (3,7 - 7,17) mU/ml, mientras que durante el segundo trimestre fue de 9,8 (9 - 16,72) mU/ml y en el tercer trimestre de 9,6 (8,6 -16,98) mU/ml. El índice de HOMA presentó una mediana de 0,97 (0,75-1,5) durante el primer trimestre, mientras que en el segundo trimestre fue de 2,08 (1,83-3,77) y en el tercer trimestre de 2,07 (1,85-3,64). Durante el primer trimestre de gestación un 3,6% de las mujeres presentó IR, en el segundo trimestre el 29,9% era IR y en el tercero el 31,5%. Se observa que el CT, los TG, el Col no HDL y el índice TG/cHDL aumentaron a lo largo de cada trimestre con diferencias significativas entre los trimestres, mientras que el Col HDL no mostró diferencias significativas entre el primer y segundo trimestre, pero sí entre el segundo y tercer trimestre. Se encontró una significativa correlación entre el índice de HOMA y los parámetros del perfil lipídico durante los tres trimestres de gestación en esta muestra poblacional de mujeres.

INTRODUCCIÓN

1. GENERALIDADES

La obesidad es un problema importante para la salud pública y está siendo considerada una epidemia global ¹, actualmente se observa un incremento de la obesidad en la población más joven donde se incluyen a las mujeres en edad fértil ². Dentro de esta población el embarazo es una condición fisiológica que contribuye de manera significativa al aumento de peso en las mujeres ³, por lo que la valoración del estado de nutrición de la embarazada es de vital importancia no sólo para el buen desenlace de la gestación, sino también para la salud de la mujer y sus futuros embarazos ^{2,4}.

Según la Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo realizada en la Argentina en el año 2009 el 53,4 % de la población presentaba exceso de peso, observándose un aumento significativo de la obesidad respecto de la Encuesta del año 2005 (del 14,6% al 18,0%) ⁵. En la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) publicada en el año 2006, se mostró que el grupo de mujeres en edad fértil presentaban una prevalencia de sobrepeso del 37,6% y de obesidad del 15,3% ⁶.

Muchos trabajos proponen a la obesidad como uno de los factores que llevan a la resistencia a la insulina ^{7,8,9,10}, debido al hecho de que en la obesidad existe un estrés oxidativo por aumento de radicales libres ^{11,12} y además desde el tejido adiposo se secretan grandes cantidades de adipocitoquinas que están involucradas en la resistencia a la insulina ^{11,12,13}.

Durante un embarazo normal se observa insulinoresistencia (IR) debido a una progresiva disminución de la sensibilidad a la insulina a lo largo de la gesta por factores hormonales ^{14,15}. Si las embarazadas además son obesas intervienen los factores propios del embarazo que causan IR como las hormonas maternas

lactógeno placentario, progesterona, prolactina y cortisol ^{9,16,17} y también colaboran con esta situación los componentes propios de la obesidad que contribuyen a la patogénesis ¹⁶.

El embarazo también se acompaña de cambios en el metabolismo materno de las lipoproteínas para satisfacer las demandas nutricionales del feto ¹⁸. Esto se debe en mayor parte a variaciones hormonales. La disminución de la sensibilidad a la insulina durante el embarazo provoca un incremento en las concentraciones de triglicéridos (TG) y colesterol total (CT) con el avance de la gestación; aunque este incremento es mayor en embarazadas con diabetes gestacional comparadas con aquellas que presentan una tolerancia normal a la glucosa ^{9,19}.

En las últimas décadas se ha producido un aumento significativo en el número de mujeres en edad reproductiva con sobrepeso u obesas que presentan un mayor riesgo de presentar una disminución de la sensibilidad a la insulina comparadas con mujeres normopesos o de bajo peso ⁹. La IR se define como una resistencia a la captación de glucosa mediada por insulina; es un estado en el se requieren cantidades mayores de insulina para provocar una respuesta cuantitativamente normal. Se observa una anomalía en la captación, metabolismo o almacenamiento de la glucosa como consecuencia de la resistencia a los efectos de la insulina, por trastornos de la señal de la hormona. En el origen de la IR intervienen factores genéticos y ambientales o adquiridos, siendo la obesidad la causa más frecuente de IR adquirida ^{1,9}.

Durante el embarazo la resistencia a la insulina se relaciona con la creciente producción de hormonas placentarias ^{17,20,21} y si además existe obesidad

también colaboran con el desarrollo de la insulinoresistencia las adiponectinas que se producen en el tejido adiposo ^{21, 22}.

También se sabe que el embarazo es una situación que implica una adaptación metabólica en la madre para suplir los requerimientos del feto en desarrollo como el aumento de lípidos circulantes ²³. Durante la gestación se desarrolla una hiperlipidemia fisiológica caracterizada por un incremento de todos los componentes lipídicos, siendo la fracción de triglicéridos la que muestra el mayor incremento lo que pareciera ser producto de las concentraciones elevadas de estrógenos y de la resistencia a la insulina ²⁴.

2. ESTADO NUTRICIONAL

2.1 Características

Es conocido que el estado nutricional de la gestante, antes y durante el embarazo es un determinante para la salud de ella misma y de su hijo, esto es importante tenerlo presente, ya que estas mujeres constituyen un grupo nutricionalmente vulnerable en los países en desarrollo. Su nutrición antes y durante el embarazo es crítica para la salud de la madre y de su futuro hijo y la evaluación del estado nutricional materno es necesaria para reconocer mujeres con riesgos gestacionales ²⁵.

El embarazo provoca en la mujer cambios de tipo: psicológico, social, hormonal y físico y es este último el que contribuye a su estado metabólico, estos cambios antropométricos son variables maternas que ayudan al diagnóstico nutricional y pueden predecir patologías tanto de la madre como del feto ²⁶.

Evaluar el estado de nutrición de la embarazada es necesario no sólo para el buen desenlace de la gestación, sino también para la salud de la mujer y sus futuros embarazos ²⁷.

2.3 Mediciones antropométricas durante la gestación

Los indicadores antropométricos son utilizados mundialmente en la evaluación del estado nutricional materno y están enfocados en: aumento de peso en el embarazo, peso pregestacional, peso gestacional, talla, índice de masa corporal, la circunferencia media del brazo y de la pantorrilla. Muchos de estos son esenciales para identificar mujeres a riesgo de complicaciones gestacionales²⁸.

Actualmente es utilizado con frecuencia para la evaluación del estado nutricional de las embarazadas un instrumento basado en el índice de masa corporal (IMC) según edad gestacional elaborado a partir del seguimiento de una cohorte de mujeres argentinas en condiciones adecuadas de salud y que dieron a luz niños con peso al nacer entre 2500 y 4000 gramos. El gráfico se presente en anexo-C.

Este instrumento presenta 5 curvas que corresponden a los desvíos estándar -2, -1, mediana o percentilo 50, +1 y +2 desvíos, de abajo hacia arriba, respectivamente. El área normal está delimitada entre las curvas de -1 y +1 DE.

En cada embarazada se debe calcular el IMC, cuya fórmula es: $IMC = \text{Peso (en Kilogramos)} / \text{talla}^2$ (en metros). Se considera que las mujeres cuya curva se encuentra entre -1 y 1 DE tienen una ganancia de peso adecuada. Aquellas cuyo IMC se encuentra por debajo de -1 DE tienen un peso bajo. Las que se encuentran por encima del +1 DE presentan sobrepeso. Por encima de +2 DE se considera que la embarazada es obesa grado II²⁹.

La gráfica de IMC según edad gestacional tiene la ventaja de eliminar las diferencias de ganancia de peso que puedan estar asociadas con la menor o mayor estatura de la mujer y coinciden con la recomendación internacional de utilizar el IMC como parámetro antropométrico de elección en el adulto ²⁷.

Si bien tanto el defecto como el exceso nutricional provocan riesgos sobre la embarazada y su descendencia; en los últimos años se observa un incremento en la obesidad en la población más joven donde se incluyen a las mujeres en edad fértil ². Además, el embarazo es la condición fisiológica en que la mujer aumenta de peso en relación con sus propios requerimientos energéticos y los del feto ³.

Cuando se detecta una embarazada malnutrida (por defecto o por exceso), este elemento se agrega a los factores de riesgo que el obstetra integra en el control prenatal ²⁷.

En Estados Unidos, más de un tercio de las mujeres son obesas, más de la mitad de las mujeres embarazadas tienen sobrepeso o son obesas, y un 8% de las mujeres en edad reproductiva tienen obesidad mórbida ³⁰.

En Argentina la II Encuesta Antropométrica a mujeres embarazadas de la ciudad de Buenos Aires realizada en el año 2010 reveló que el problema nutricional más importante lo constituye el exceso de peso (alto IMC para la edad gestacional), con una prevalencia documentada en dicho estudio de 25,4% y además este problema nutricional sigue a la tendencia encontrada en la I Encuesta (2006/2007). El bajo peso, se encuentra en 8,6%, o sea debajo de lo esperable en una distribución poblacional normal ³¹.

No existen estadísticas actuales sobre la situación nutricional de las embarazadas en la provincia de Corrientes.

3. INSULINORRESISTENCIA

3.1 Definición

El término IR define la incapacidad de una cantidad conocida de insulina para incrementar la entrada y la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos, especialmente hígado, tejido adiposo y músculo; e implica la resistencia a los efectos de la insulina en la captación, metabolismo y almacenamiento de glucosa. Se observa una disminución del transporte de glucosa dependiente de la insulina y de su metabolismo en el músculo, en el tejido adiposo y el tejido hepático. Estos defectos se deben a alteraciones en el sistema de señales de insulina; la unión de esta a su receptor, la fosforilación de los sustratos de los receptores de insulina y la actividad tirosinkinasa necesarios para la acción de la insulina ³².

3.2 Insulinorresistencia durante el embarazo

En el embarazo normal hay cambios hormonales y metabólicos que tienen como finalidad permitir un adecuado crecimiento y desarrollo fetal; se modifica el metabolismo y la fisiología materna para cubrir los requerimientos materno-fetales. Estos cambios fisiológicos propios de la gestación (resistencia a la insulina, hiperlipidemia, inflamación sistémica) son prácticamente iguales que el fenotipo del síndrome metabólico.

En la primera mitad del embarazo existe una sensibilidad normal a la insulina sobre los principales tejidos donde esta actúa; músculo, hígado y tejido adiposo. En la segunda mitad del embarazo el crecimiento acelerado del feto requiere mayores niveles de nutrientes por lo que aquí se genera una IR para

que la madre ceda al feto glucosa y esta empieza a utilizar ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y glicerol como fuente de energía ³³.

Una mayor sensibilidad a la insulina al comienzo del embarazo se ha atribuido a las mayores concentraciones de estrógenos circulantes. Este fenómeno incrementa el depósito de energía, sobre todo en el tejido adiposo, con expansión del mismo. A partir de las 24 a 28 semanas de gestación aumenta paulatinamente la resistencia a la insulina, que puede alcanzar los niveles que se observan en pacientes diabéticos tipo 2. Esta resistencia hormonal de la mujer embarazada parece deberse a una combinación de los efectos desensibilizadores de varias sustancias producidas por la placenta y la adiposidad materna ³⁴.

3.3 Mecanismos responsables de la Insulinorresistencia

3.3.1 Hormonas placentarias

Se cree que las hormonas liberadas por la placenta son importantes en la reprogramación fisiológica de la madre para lograr un estado de IR que normalmente se observa durante el embarazo. El desarrollo de la resistencia materna a la insulina coincide con incrementos en las concentraciones séricas de la prolactina (PRL), el lactógeno placentario (PL), y la Hormona del crecimiento placentario humano (HCPH); estas hormonas reducen la sensibilidad a la insulina en los adipocitos y células del músculo esquelético, estimulan la replicación de células beta, la transcripción del gen de la insulina, y la secreción de insulina dependiente de glucosa en los islotes pancreáticos. Todo esto es responsable de la resistencia a la insulina y de la hiperinsulinemia presente en la gestación avanzada ^{17,35,36,37,38,39,40}.

El PL se eleva hasta 30 veces durante la gestación. Esta hormona pertenece al grupo de la hormona de crecimiento y se la considera una hormona contrainsulínica ^{34,40}. Inclusive estudios realizados en no gestantes indican que puede causar resistencia a la insulina periférica ⁴¹.

Otra es la HCPH, que difiere de la hormona hipofisaria en sólo 13 aminoácidos; esta hormona se eleva entre 6 y 8 veces durante la gestación y parece que reemplaza a la hormona del crecimiento hipofisaria en la circulación materna alrededor de la semana 20 de gestación y contribuye a aumentar el grado de resistencia a la insulina. Evidencias recientes han mostrado que esta última hormona incrementa la formación de la subunidad reguladora p85a de la Fosfatidilinositol 3-cinasa (PI-3K). Para la activación de la PI-3K sus dos subunidades deben formar un heterodímero y fijarse al Sustrato del receptor de insulina (IRS-1) fosforilado. Esta fijación es cercana a un sustrato fosfolipídico de la membrana celular, lo que da lugar a la formación de fosfoinositol 3,4,5-trifosfato, necesario para dar una señal a un factor de transcripción AKT; que moviliza a los transportadores de glucosa hacia la membrana celular. El aumento de la p85a compite con el heterodímero p85-p110 para la fijación de PI-3K en el IRS-1; por lo tanto, es un inhibidor competitivo que reduce la actividad de la PI-3K.

Se ha demostrado que la expresión de p85a aumenta en ratones transgénicos que sobreexpresan a la hormona de crecimiento placentaria humana y que los ratones con disminución heterocigótica para esta subunidad fueron protegidos de la resistencia a la insulina. Estos datos apoyan un efecto importante de la HCPH en la producción de la resistencia a la insulina en la mujer embarazada

³⁴.

3.3.2 Tejido adiposo visceral

Es importante tener en cuenta que además de los efectos que producen las hormonas placentarias existen otros factores propios del tejido adiposo visceral que son claves para la comprensión de cómo se desarrolla resistencia a la insulina durante el embarazo; sobre todo en embarazadas obesas. La obesidad es un importante factor adquirido responsable de la disminución de la sensibilidad de la insulina⁴².

Durante el embarazo hay preferentemente una acumulación de tejido adiposo visceral⁴³. Esto es de significancia clínica ya que el comportamiento metabólico es diferente entre el tejido adiposo subcutáneo y el visceral. Este último se relaciona con la mayor parte de los cambios metabólicos propios embarazo⁴⁴ debido a que el tejido adiposo visceral se comunica directamente al hígado por el sistema portal enviando las adipocitocinas que secreta. De este modo, el tejido adiposo visceral influye en la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad de la insulina⁴⁵. El estado de IR que se genera lleva a concentraciones altas de glucosa en sangre materna que atraviesa la placenta por difusión facilitada siendo esta el combustible preferido del feto. Durante el embarazo avanzado la madre cambia su metabolismo y así provee al feto los requerimientos necesarios para cubrir las demandas de crecimiento fetal⁴⁶.

La obesidad visceral es reflejo de la hipertrofia y la hiperplasia del tejido adiposo intraabdominal. Estos adipocitos hipertróficos e hiperplásicos incrementan su actividad lipolítica y con ello la liberación de ácidos grasos. Los ácidos grasos libres (AGL) son ligandos de los receptores presentes en los leucocitos del estroma adiposo visceral. Los leucocitos estimulados por estos AGL producen citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que

activa receptores sobre los adipocitos y estos liberan la Proteína quimiotáctica de monocitos 1 provocando así mayor infiltración de macrófagos al tejido adiposo ¹.

El problema es múltiple: por un lado, la elevada actividad lipolítica de los adipocitos intraabdominal debido a su elevado número de receptores adrenérgicos, incrementan los niveles AGL a nivel intraportal alcanzando así la circulación sistémica ³². A nivel periférico AGL, son responsables del 30-50 % de la secreción basal de insulina y potencian también la secreción de insulina estimulada por la glucosa, lo que contribuye a la hiperinsulinemia característica del estado de resistencia. También a través del mecanismo Randle, compiten con la glucosa como fuente de energía a nivel muscular, el músculo utiliza preferentemente los ácidos grasos cuando estos están elevados, con una disminución de la oxidación de la glucosa. La baja utilización de glucosa en estas circunstancias lleva a la hiperglucemia característica. Los AGL inhiben además la captación de glucosa dependiente de la insulina a nivel del sistema de transporte, fosforilación o ambos, así como la síntesis de glucógeno dependiente de insulina y disminuyen la oxidación de esta. Al antagonizar a nivel hepático la acción de la insulina, favorecen un estado de resistencia que lleva a un incremento en la síntesis de glucosa endógena. El resultado final es la hiperglucemia, la hiperinsulinemia, y la IR ^{42,47}. Teniendo en cuenta esto la insulinemia en ayunas correlaciona inversamente con la sensibilidad a la Insulina, por lo que niveles elevados de Insulina reflejarían IR ⁴⁸.

Por otro lado, está el aumento del TNF α liberado por los macrófagos del estroma adiposo visceral, que altera el sistema de señales y que puede afectar la expresión genética del transportador de glucosa de tipo 4 (GLUT- 4) ⁴⁹. En

los obesos hay una correlación positiva entre el FNT α y el IMC e hiperinsulinemia. El FNT α impide la señal de la insulina al aumentar la fosforilación de residuos de serina-treonina del IRS-1 e impedir la fosforilación de tirosina tanto en la subunidad β del mismo receptor de insulina, como del IRS-1 ^{9,40,50}.

También desde el descubrimiento de la adiponectina, numerosos grupos han reportado la existencia de una fuerte correlación negativa entre el nivel circulante de adiponectina y la IR ^{51,52,53,54,55}. Se observan niveles reducidos de adiponectina en una gran variedad de estados patológicos asociados a IR, aunque aún se desconoce si los niveles bajos de adiponectina son la causa o la consecuencia de estas patologías ^{56,57}.

Una de las características más importantes de la adiponectina es que, a diferencia de otras adipocitocinas, su expresión en el tejido adiposo y su concentración plasmática se reducen en individuos con sobrepeso y obesidad donde principalmente está incrementada la grasa visceral ^{58,59}. El mecanismo por el que la secreción de adiponectina está reducida en los individuos obesos no es conocido. Pero dado que la adiponectina se estimula por la insulina y se inhibe por el TNF- α , la resistencia a la insulina y el incremento en la expresión de TNF- α podrían contribuir a este efecto ⁶⁰.

El aumento del tejido adiposo visceral observado en embarazadas obesas conduce a una liberación desregulada de adipocitoquinas, ácidos grasos y marcadores inflamatorios lo que provoca una IR más marcada responsable de muchas complicaciones médicas pueden afectar a la embarazada y/o al feto/neonato ^{9,46,61}.

3.4 Evaluación de la insulinoresistencia

La evaluación de la IR es un desafío para el laboratorio clínico encontrándose en la bibliografía varios métodos con distintas complejidades y requerimientos para realizarlos.

La determinación sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina utiliza como método “gold standard” la prueba del Clamp Euglucémico-Hiperinsulinémico. Es un método fisiológico y reproducible y mide la respuesta de las células beta del páncreas a la glucosa; la sensibilidad tisular a la insulina endógena secretada y las fases temprana y tardía de la insulinos secreción. A pesar de todas sus virtudes es difícil de realizar fuera de un centro médico especializado ⁶². Para estudios epidemiológicos y clínicos se han propuesto métodos más simples y que fueron validados frente al método patrón o la prueba del Clamp Euglucémico-Hiperinsulinémico. Entre estos métodos encontramos al Homeostatic Model Assessment (HOMA), que se calcula a través de la insulina en ayunas ($\mu\text{U/ml}$) x glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5 ⁶³.

El índice HOMA descrito por Turner ⁶⁴ y perfeccionado por Matthews ⁶⁵ se emplea como medida de IR y simplifica el procedimiento matemático asumiendo (aunque no es exactamente así) una relación simple en el feedback glucosa-insulina. Este índice, por haber sido validado frente al “Clamp”, sigue siendo el más utilizado como patrón secundario en la mayoría de las publicaciones. Sin embargo, debe recordarse que es apenas una forma simplificada del programa HOMA, provisto en 1985 para fines de investigación por la Universidad de Oxford, originalmente denominado Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance HOMA-IR.

Distintos trabajos han tenido diferentes puntos de corte para el índice HOMA en diabéticas gestacionales y pregestacionales: de Quesada Camacho utilizó un

HOMA>5 para el diagnóstico de IR en su población ⁶⁶; Rivas trabajando con mujeres con diabetes gestacional utiliza un HOMA > 2,5 como punto de corte ⁶⁷ y Becerra Leal en un estudio transversal de mujeres embarazadas sanas en edad de 18-41 años en distintos trimestres de gestación utiliza un HOMA>2 como diagnóstico de IR ⁶⁸. Debido a todo esto se comprueba que no existe un punto de corte consensuado para el diagnóstico de IR a través del índice HOMA en la población de mujeres embarazadas Todos los trabajos analizados todos presentan valores diferentes de puntos de corte.

4. PERFIL LIPIDICO

4.1 Metabolismo lipídico durante el embarazo

En una embarazada normal la disminución de la sensibilidad a la insulina que se genera durante el embarazo no sólo altera al metabolismo de la glucosa, sino también al metabolismo de lípidos. Una de las complicaciones maternas a partir de la IR son las dislipemias; conforme el embarazo avanza hay un marcado incremento en las concentraciones de lípidos y este aumento es más marcado cuando los embarazos cursan con obesidad y diabetes mellitus gestacional ¹⁹.

El incremento de lípidos es fisiológico durante el embarazo y en su mayor parte se deben a variaciones hormonales. Este aumento aporta a la madre una fuente energética valiosa, tanto para el mantenimiento de su metabolismo basal, como para favorecer el desarrollo del producto, quien necesitará de fuentes lipídicas para la construcción de sus membranas celulares.

Durante el primer trimestre los TG aumentan progresivamente en el torrente sanguíneo, debido a la elevada ingesta y absorción de alimentos ricos en

lípidos; al parecer la progesterona es responsable de este cambio fisiológico en la regulación del apetito a través del hipotálamo. Adicionalmente se presenta un aumento en la actividad de la lipoproteinlipasa, enzima encargada de la hidrólisis de los TG⁶⁹. Estos fenómenos son los responsables de la formación de la reserva de TG en el tejido adiposo en el primer trimestre de gestación⁷⁰. Esta etapa es considerada una fase anabólica, donde se observa un aumento en la producción hepática de TG, y la remoción de estos TG circulantes que resulta en un incremento en los depósitos grasos de los adipocitos maternos⁷¹. Durante el segundo trimestre, la acumulación de lípidos en el tejido adiposo sigue constante y en aumento. Sin embargo, hacia el final de este periodo se presenta un aumento sustancial de lipoproteínas ricas en TG como los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)⁷².

En el tercer trimestre de gestación, el crecimiento fetal es más rápido que en los trimestres pasados y aunque la demanda fetal de nutrientes es mayor, los requerimientos maternos disminuyen considerablemente⁶⁹; se genera una hipertrigliceridemia dada por la movilización acelerada de las reservas grasas acumuladas durante el primer y segundo trimestres⁷³. Durante esta etapa se da la fase catabólica, donde aumenta la liberación de los ácidos grasos desde los adipocitos debido al estímulo de la lipasa sensible a hormonas placentarias⁷¹. De este modo la embarazada almacena energía en la primera etapa del embarazo para los altos requerimientos energéticos de la última etapa⁷⁴. El CT aumenta moderadamente, mientras los TG plasmáticos aumentan drásticamente y producen una disminución en la sensibilidad a la insulina al interferir con los mecanismos de transducción de señales del receptor de insulina, produciendo un estado de IR⁷².

Durante la gestación la hiperlipidemia fisiológica se caracteriza por un incremento de todos los componentes lipídicos del suero, siendo la fracción de TG la que muestra el mayor incremento proporcional 300% según King ⁷⁵, 200% según Garza y col ⁷⁶ y 50% según Russel y col ⁷⁷ respecto a los valores séricos normales para una mujer no embarazada. El aumento de las concentraciones de CT es sólo del 25% ^{75,77}, a excepción de la fracción de colesterol HDL (col HDL) donde en algunos trabajos los valores descendieron a lo largo de la gestación y en otros no se observaron diferencias significativas ²³. La elevación de TG durante el embarazo se debe particularmente a los siguientes fenómenos: el incremento de los niveles de todas las lipoproteínas durante el segundo trimestre de la gestación, en especial las ricas en TG (quilomicrones y VLDL), incremento en la producción endógena de TG que se presenta por la mayor actividad de la lipasa hepática estimulada por los estrógenos, el aumento en la captación hepática de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis del tejido adiposo de reserva que posteriormente se transportan hacia la sangre, el aumento del apetito con reducción del tránsito gastrointestinal que conlleva a un mayor aporte de TG provenientes de la dieta ⁶⁹ y, por último, la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), especialmente del tejido adiposo, que favorece la acumulación de TG en sangre ⁷².

La hipertrigliceridemia del tercer trimestre es un proceso fundamental, ya que a través de diversos mecanismos los TG pueden ser utilizados para el crecimiento y desarrollo del feto: 1) los TG son utilizados en la cetogénesis, los cuerpos cetónicos cruzan fácilmente la placenta y son utilizados por el feto; 2) la presencia de LPL en la placenta permite que los ácidos grasos esenciales

que son transportados en la circulación materna en forma de TG pasen al feto⁷¹. También son importantes en la futura lactancia⁶⁹ ya que la inducción de LPL en glándula mamaria alrededor del parto dirige los TG circulantes a este órgano para la síntesis de leche⁷¹.

Si la embarazada presenta sobrepeso u obesidad los cambios experimentados en el lipidograma durante la gestación se potencian⁷⁸ y la resistencia a la insulina subyacente pasan a ser factores de riesgo a corto y largo plazo tanto para la madre como para el producto de su gestación⁶⁸.

4.2 Índice Triglicéridos/colesterol HDL e Insulinorresistencia:

En la IR se presenta el característico perfil aterogénico, donde existen niveles elevados de TG o VLDL, presencia de lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeña y densa y la concentración de col-HDL disminuida. La lipasa hormona sensible se encuentra estimulada y produce un aumento en la degradación de los TG del tejido adiposo. Los AGL producidos son incorporados por el hepatocito, aumentando la síntesis de TG. Esto produce mayor producción y secreción de VLDL de gran tamaño lo que aceleraría su lipólisis generando remanentes y facilitando su pasaje al subendotelio⁷⁹. Estas partículas de VLDL transfieren más TG a las partículas de LDL y HDL, a cambio de colesterol, por acción de la proteína transportadora de colesterol esterificado (CETP), cuya actividad está aumentada en la IR. Como la actividad de la LH también se encuentra aumentada, se produce un mayor catabolismo de las LDL y HDL ricas en TG⁸⁰, provocando una disminución en los niveles de HDL y la formación de LDL pequeña y densa.

El índice triglicéridos/colesterol HDL (TG/cHDL) se ha postulado como un marcador indirecto y simple de la resistencia a la insulina, como el HOMA y el

clamp euglucémico e hiperinsulinémico; este índice se correlaciona con la concentración de LDL pequeña y densa, la cual es característica de los estados de IR en pacientes dislipidémicos ^{68,81}.

4.3 El colesterol no HDL:

El colesterol no HDL (col no HDL) es una medida de colesterol asociado a todas las partículas que contienen apoproteína B (apo B) y se define como la diferencia entre el valor de CT y el de las HDL, de esta manera no solo incluye el colesterol de las LDL, sino que comprende las fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), y de las VLDL. Los niveles elevados de Apo B están asociados con incremento en el riesgo a desarrollar síndrome metabólico ⁸².

La importancia del análisis del col no HDL como predictor y blanco para el tratamiento de enfermedad cardiovascular, radica en que se incluye lipoproteínas como los remanentes de VLDL, las cuales, por ser moléculas pequeñas y densas, son altamente aterogénicas ⁸³.

El col no HDL no se ve afectado por los errores relacionados con la estimación de colesterol de VLDL, ni tampoco por la especificidad de los métodos para determinar el colesterol LDL ⁸⁴.

Actualmente el col no HDL se ha transformado en un excelente indicador de colesterol aterogénico, y un objetivo terapéutico primordial en individuos con dislipidemia aterogénica ⁸⁵. Debido a ello podría ser utilizado durante el embarazo como un factor predictor de eventos adversos futuros relacionados a problema cardiovasculares.

HIPOTESIS: Las mujeres durante el embarazo desarrollan un estado de insulinoresistencia y dislipidemia.

OBJETIVO GENERAL: Describir la relación que existe entre el estado nutricional, la Insulinoresistencia, y el perfil lipídico durante la gestación en mujeres que concurren al laboratorio central del Hospital San Juan Bautista en el periodo abril 2015 hasta marzo 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Evaluar el estado nutricional de las embarazadas a través de un instrumento basado en IMC según edad gestacional.
- Valorar la presencia de Insulinoresistencia en embarazadas a partir del índice HOMA.
- Describir el perfil lipídico de las embarazadas en cada trimestre de gestación.
- Establecer la relación que existe entre el estado nutricional, la Insulinoresistencia y el perfil lipídico durante el embarazo.

MATERIALES Y METODOS

1.1 Diseño del estudio: es un estudio descriptivo, observacional, prospectivo.

1.2 Población estudiada:

Se estudiaron 168 embarazadas que concurren al laboratorio central del hospital San Juan Bautista (HSJB) en el período abril 2015 a marzo 2016, para realizarse sus controles de embarazo durante sus tres trimestres. Las edades del grupo de estudio estuvieron comprendidas entre 18 y 42 años, con una mediana y percentiles de 23 (21- 30) años.

- **Criterios de inclusión:** mujeres embarazadas en su primer trimestre de gestación.

- **Criterios de exclusión:** mujeres embarazadas que presenten hipertensión, diabetes u otras enfermedades endocrinológicas diagnosticadas antes de su gestación.

- **Procedimiento para garantizar los aspectos éticos:** Se solicitó el aval al comité de Docencia e Investigación del HSJB de la ciudad de Santo Tomé-Corrientes - Argentina. Las pacientes que participaron del estudio debieron firmar de forma voluntaria un consentimiento para la realización de este estudio. Para el modelo de consentimiento se tuvo en cuenta la declaración de Helsinki. (ANEXO-A)

1.3 Variables y definiciones operacionales:

1.3.1 Variables necesarias:

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE VALORES
ESTADO NUTRICIONAL	Grado de adecuación de las características anatómicas y fisiológicas del individuo, con respecto a parámetro considerados normales, relacionados con la ingesta, la utilización y la excreción de nutrientes.	Para la evaluación del estado nutricional de las embarazadas se propone utilizar un instrumento basado en el Índice de Masa Corporal (IMC) según edad gestacional desarrollado a partir del seguimiento de una cohorte de mujeres	IMC entre -1 o +1 desvío standard del percentil 50: Normal IMC por debajo de -1 desvío standard: Bajo peso IMC por encima de +1 desvío standard: Sobrepeso IMC por encima de + 2 desvíos standard:

		argentinas en condiciones adecuadas de salud y que dieron a luz niños con peso al nacer entre 2500 y 4000 gramos ²⁹	Obesidad ²⁹
INSULINORRESISTENCIA	Resistencia a la captación de glucosa mediada por la insulina, es un estado en el que se requieren cantidades anormalmente mayores de insulina para provocar una respuesta cuantitativamente normal.	Se aplicará el método HOMA HOMA= (Insulina en ayuno (uU/ml) x glucemia en ayuno (mmol/l) / 22,5 ⁶⁵	Insulinosensibilidad < p95 Insulinorresistencia ≥ p95
PERFIL LIPIDICO	Grupo de pruebas o exámenes diagnósticos de laboratorio clínico, solicitadas generalmente de manera conjunta, para determinar el estado del metabolismo de los	CT TG Col HDL Col no HDL Índice TG/cHDL	

	lípidos corporales, comúnmente en suero sanguíneo.		
--	--	--	--

1.3.2 Variables suficientes:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE VALORES
EDAD	Edad en años cumplidos desde su nacimiento a la actualidad	Fecha de nacimiento	Se expresa en años.
NÚMERO DE GESTAS	Veces en que la mujer engendra un hijo en su vientre haya culminado o no su embarazo.	Registro del número de gestas sin incluir la actual	0, 1 ,2 , 3, 4, 5, ...
EDAD GESTACIONAL	Cantidad de semanas de gestación.	Según la federación internacional de ginecología y obstetricia (FIGO), para calcular la edad de la gestación debe contarse en semanas, a partir del primer día de la última	1,2,3,4,5,6....36,37, 38, 39,40.

		menstruación.	
--	--	---------------	--

1.4 Fuentes e Instrumentos:

Se utilizaron fuentes primarias. Cada embarazada que concurrió al laboratorio central del HSJB para realizarse sus controles de embarazo dió su consentimiento informado y luego se realizó una extracción de sangre con 12 horas de ayuno. Se tomaron peso y talla en el mismo momento. Los datos de las embarazadas como: fecha de nacimiento, número de gestas se registraron en una planilla que se completó el día de la extracción de sangre.

1.5 Metodología de trabajo:

Inicialmente se explicó a la paciente el trabajo y se le pidió su consentimiento informado (ANEXO-A). Se le preguntó nombre y apellido, la fecha de nacimiento, el domicilio, número de teléfono, número de gestas, el peso pregestacional y la fecha de la última menstruación para calcular su edad gestacional. Los datos fueron volcados una ficha personal (ANEXO-B). Se determinó con una balanza de pie con altímetro el peso en kilogramos y la talla en metros y centímetros, en posición de pie, con la paciente sin calzado ni objetos en la cabeza, en posición Frankfurt, con los talones juntos, los hombros relajados y ambos brazos al costado del cuerpo; luego de realizar una inspiración profunda. La talla se tomó durante el primer trimestre ya que al final del embarazo la lordosis o curvatura compensatoria de la columna vertebral hacia adelante lleva a obtener una talla menor que la real. Con los datos del peso en kilogramos y la talla en metros se calculó el IMC a través de la fórmula

peso/talla². Con esto se evaluó el estado nutricional ingresando al instrumento basado en IMC según edad gestacional (ANEXO-C).

1.6 Muestra:

Obtención del suero: se obtuvieron 10 ml de sangre, por punción venosa, de la vena antecubital después de 12 horas de ayuno. Se colocaron en un tubo primario con separador de fases, los sueros fueron separados por centrifugación dentro de las dos horas de su obtención y procesados en el día.

1.7 Determinaciones en suero:

Se determinó la concentración de glucosa, colesterol total y triglicéridos mediante métodos enzimáticos colorimétricos. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL), fueron determinados por método enzimático colorimétrico, homogéneo sin precipitación. Las muestras fueron procesadas en un autoanalizador CM200, Wiener lab. El coeficiente de variación (CV) para las determinaciones fueron: glucemia CV=2,31%, triglicéridos CV=1,93%, colesterol total CV=2,01%, colesterol HDL=3,35%. Todos los reactivos utilizados fueron del laboratorio Wiener (Wiener Lab, Argentina)

Las determinaciones de Insulinemia se realizaron a través del método MEIA en el equipo TOSOH AIA 360 (CV 4,5%).

Con los resultados de colesterol total y HDL se calculó el colesterol no HDL, con los de triglicéridos y HDL se determinó el índice TG/cHDL y con los valores de glucemia e insulinemia se calculó el índice HOMA para valorar la presencia de IR en las embarazadas.

A cada embarazada se la siguió con estas determinaciones durante cada uno de los controles que se realizó en el laboratorio del hospital San Juan Bautista durante su gestación. Las embarazadas que no se realizaron los tres controles

de embarazo fueron retiradas del estudio. Aquellas embarazadas que presentaron valores anormales en los parámetros medidos fueron inmediatamente derivadas a su médico de cabecera.

1.8 Controles de calidad:

Se utilizaron calibradores y sueros controles normal y patológico provistos por el CEMIC Programa Buenos Aires. Se realizó un control de calidad interno con pool de sueros preparado en este laboratorio.

1.9 Análisis estadístico:

Se describieron las variables cualitativas mediante porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Se determinó sus distribuciones con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas, según correspondió, se describió a través de la mediana y percentilos 25 y 75.

Según tipo de variable y distribución se utilizó para comparar la prueba de U de Mann-Whitney y para correlación Spearman

Los datos recogidos durante el estudio fueron resguardados en una ficha epidemiológica confeccionada en el programa Excel.

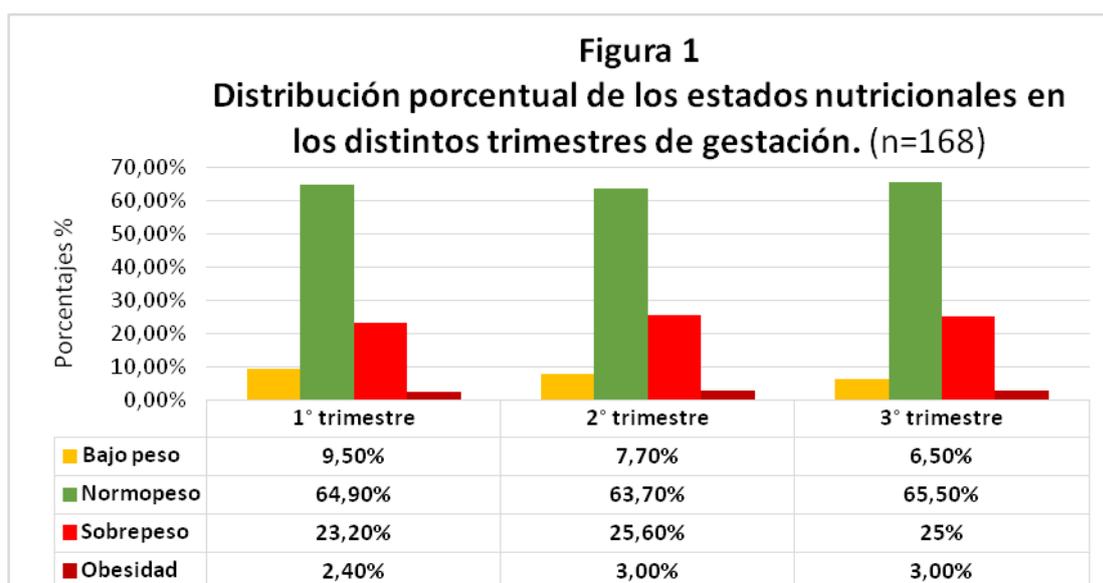
Se trabajó con el programa estadístico SPSS versión 11.5. Todos los análisis fueron realizados con un nivel de significación <0.05 y un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS:

En el grupo de estudio la mediana del número de gestaciones fue de 2 (1-3). El peso pregestacional de la muestra total mostró una mediana de 58 Kg (50-67). El IMC pregestacional de la población mostró una mediana de 22,99 (20,54-25,86) kg/m². De acuerdo a los resultados de este IMC pregestacional el 60,1 % de las mujeres fueron categorizadas en condiciones de normopeso según la OMS.

La mediana (p25 y p75) del IMC de esta población de mujeres gestantes durante el primer trimestre fue de 24,06 (21,78-27,70) kg/m², en el segundo trimestre de 26,01 (23,36-29,86) y en el tercer trimestre de 28,03 (25,30-32,32).

En la figura 1 se observan los porcentajes de los estados nutricionales que presentaron las embarazadas en cada trimestre de gestación.

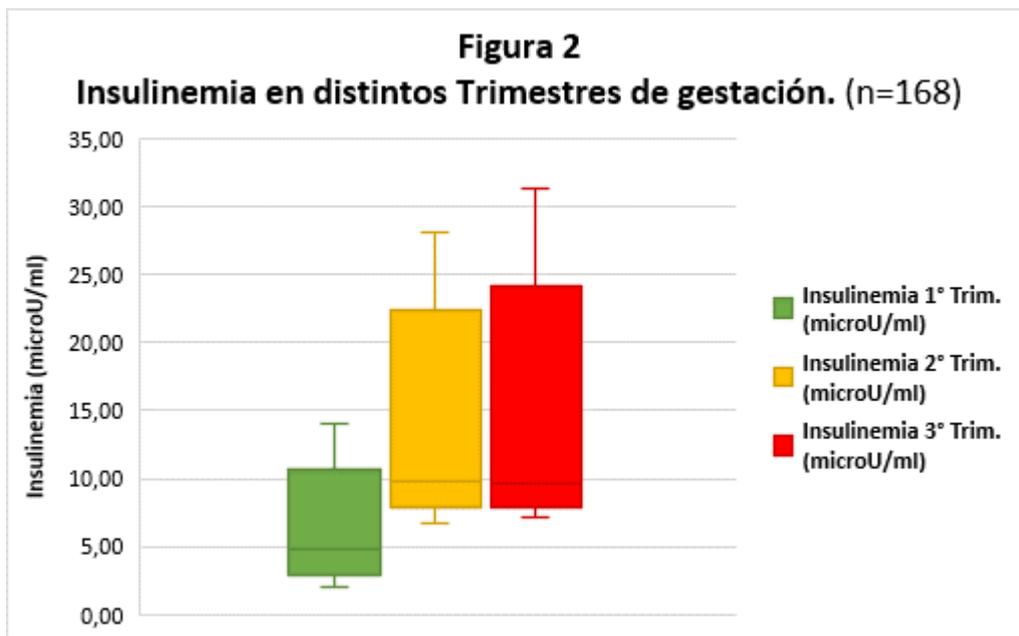


Al analizar esta distribución se evidencia que las embarazadas durante los tres trimestres presentaron un mayor porcentaje del estado nutricional normopeso 64,9% (IC95%: 57,7-72,1) en el primer trimestre, 63,7% (IC95%: 56,4-71,0) en

el segundo trimestre y 65,5% (IC95%: 58,3-72,7) en el tercer trimestre. Además, podemos observar un incremento del estado nutricional sobrepeso del primero al segundo trimestre del 2,4% manteniéndose ese incremento durante el tercer trimestre. En el estado nutricional obesidad el incremento del primero al segundo y tercer trimestre fue solo del 0,4%.

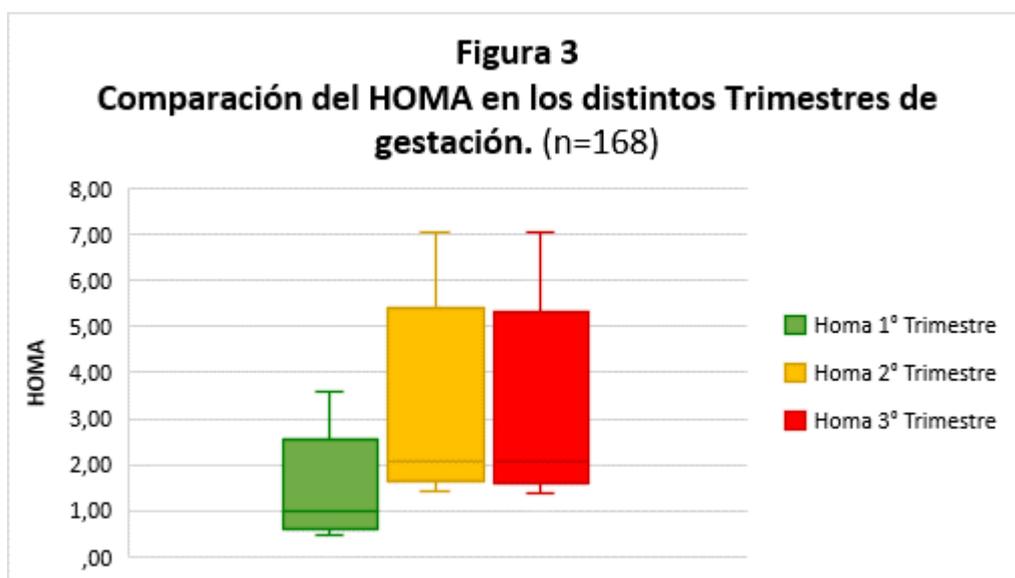
Además, al realizar un análisis intraindividual se encontró que del primer al tercer trimestre de gestación, 6 embarazadas (3,57%; IC95%: 0,8-6,4) modificaron su estado nutricional de bajo peso a normopeso, 6 de normopeso a sobrepeso (3,57%; IC95%: 0,8-6,4) y 2 de sobrepeso a obesidad (1,19%; IC95%: -0,4-2,8).

A efectos de evaluar el grado de IR se midieron los niveles de insulina en ayunas y se calculó el HOMA de las pacientes estudiadas en cada trimestre de gestación. Los resultados obtenidos se muestran en las figuras 2 y 3.



La insulinemia de las pacientes durante el primer trimestre de gestación mostró una mediana (p25-p75) de 4,8 (3,7 - 7,17) mU/ml, mientras que durante el

segundo trimestre fue de 9,8 (9 - 16,72) mU/ml y en el tercer trimestre de 9,6 (8,6 -16,98) mU/ml.



El índice de HOMA presentó una mediana (p25-p75) de 0,97 (0,75-1,5) durante el primer trimestre, mientras que en el segundo trimestre fue de 2,08 (1,83-3,77) y en el tercer trimestre de 2,07 (1,85-3,64).

Para evaluar IR se utilizó como punto de corte el p95 de esta población de estudio durante el primer trimestre de gestación, donde se obtuvo un valor de HOMA de 2,47.

Durante el primer trimestre de gestación un 3,6% (IC95%: 0,8-6,4) de las mujeres presentó IR, en el segundo trimestre de gestación el 29,9% (IC95%: 22,8-36,7) era IR y en el tercero el 31,5% (IC95%: 24,5-38,6).

En la tabla I se describen las medianas y los percentiles 25 y 75 de cada parámetro del perfil lipídico, que presentó esta población de gestantes en los tres trimestres.

Tabla I. Características del perfil lipídico de las embarazadas según su trimestre de gestación. (n=168)

Parámetros	Medianas (P25-P75)		
	1° Trimestre	2° Trimestre	3° Trimestre
CT (mg/dl)	179 (158-200)	219 (198-256)	234 (198-266)
TG (mg/dl)	101 (90-136)	179,50 (145-251)	198 (188-262)
Col HDL (mg/dl)	55 (51-58)	55 (50-59)	56 (51-59)
Col no HDL (mg/dl)	123 (102-147)	164 (140-200)	178 (140-210)
Índice TG/cHDL	1,89 (1,58-2,58)	3,15 (2,56-4,65)	3,61 (3,22-4,8)

Referencias: P25: percentilo 25- P75: percentilo 75. CT: colesterol total, TG: triglicéridos, Col. HDL: colesterol HDL, Col no HDL: colesterol no HDL, Índice TG/ cHDL: Índice triglicéridos/colesterol HDL.

Se observa que el CT, los TG, el Col no HDL y el índice TG/cHDL aumentan a lo largo de cada trimestre con diferencias significativas entre los trimestres ($p < 0,001$), mientras que el Col HDL no mostró diferencias significativas entre el primer y segundo trimestre, pero sí entre el segundo y tercer trimestre ($p < 0,001$).

Al analizar las relaciones existentes entre el estado nutricional, el HOMA y el perfil lipídico de la población se observaron los siguientes resultados (Tabla II).

Tabla II. Comparación del índice HOMA, colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL, Colesterol no HDL e índice Triglicéridos/colesterol HDL en los distintos trimestres de gestación según el estado nutricional.

	1° Trimestre (n= 152)		2° Trimestre (n=155)		3° Trimestre (n=157)		p
	NP (n=109)	SP/OB (n=43)	NP (n=107)	SP/OB (n=48)	NP (n=110)	SP/OB (n=47)	
HOMA*	0,88 (0,70 -1,19)	1,77 (1,59-2,40)	1,95 (1,80-2,20)	4,45 (4,03-4,81)	2,01 (1,80-2,19)	4,67 (4,15-5,18)	<0,001
Colesterol total* (mg/dl)	172 (156-191)	208 (189-228)	209 (189-233)	267 (248-287)	218 (194-245)	288 (265-292)	<0,001
Triglicéridos * (mg/dl)	99 (89-106)	171 (156-194)	157 (138-154)	287 (256-298)	190,5 (185-203)	298 (278-312)	<0,001
Colesterol HDL* (mg/dl)	56 (54-60)	50 (48-54)	56 (53-62)	50 (48-54)	57 (54-61)	51 (49-57)	<0,001
Colesterol no HDL* (mg/dl)	114 (96-133)	156 (139-177)	151 (132-177)	218,5 (195-235)	162 (139-190)	231 (208-240)	<0,001
Índice TG/cHDL*	1,74 (1,49-2,03)	3,51 (2,89-3,94)	2,82 (2,28-3,34)	5,62 (5,07-6,25)	3,34 (3,03-3,67)	5,57 (5,14-6,21)	<0,001

Referencias: EN: estado nutricional, Índice TG/cHDL: Cociente triglicéridos/colesterol HDL, NP: normopeso, SP/OB: sobrepeso+obesidad. Los datos se expresan en mediana y (percentiles 25-75). Test utilizado para la comparación: U Mann-Withney.

En todos los casos se observan diferencias significativas del índice HOMA, CT, TG, Col HDL, Col no HDL y el índice TG/cHDL entre las normopesos y las que presentaban sobrepeso u obesidad durante los tres trimestres de gestación.

Tabla III. Correlación entre el índice HOMA y el perfil lipídico en los distintos trimestres de gestación.

Parámetros	1° Trimestre	2° Trimestre	3° Trimestre
	r	r	r
Colesterol total* (mg/dl)	0,445	0,599	0,558
Triglicéridos* (mg/dl)	0,651	0,679	0,658
Colesterol HDL* (mg/dl)	-0,370	-0,327	-0,277
Colesterol no HDL* (mg/dl)	0,463	0,621	0,569
Índice Triglicéridos/colesterol HDL*	0,634	0,666	0,615

Referencias: r: Coeficiente de Correlación Rho de Spearman, * p< 0,001

En la tabla III se observa una significativa correlación entre el índice HOMA y los parámetros del perfil lipídico durante los tres trimestres de gestación en esta población de mujeres.

DISCUSIÓN:

Este estudio consistió en evaluar durante los tres trimestres de embarazo a 168 mujeres que concurrieron a realizarse sus controles al laboratorio central del Hospital San Juan Bautista.

Las mujeres que formaron parte de la población estudiada presentaron en su mayoría un IMC pregestacional que las categorizó como normopesos según los criterios de la OMS, estos hallazgos coinciden con un estudio realizado en 326 mujeres que acudieron para el control de su embarazo al hospital Materno Infantil Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires ⁸⁷. Sin embargo, esta situación no refleja el incremento continuo del sobrepeso/obesidad registrado en las diferentes Encuestas Nacionales sobre factores de riesgo para enfermedades no transmisibles realizada en la Argentina (2005, 2009, 2013).

Durante el embarazo el valor del punto de corte que se utiliza para clasificar el estado nutricional varía con la edad gestacional. Por esta razón, presentar la evolución del IMC según semanas de amenorrea resulta un aporte valioso para estudios pronósticos. Utilizando estos criterios se evaluó la población estudiada la cual presentó mayor proporción de embarazadas normopesos durante los tres trimestres de gestación, lo que también fue observado en el estudio realizado por Grandi and col ⁸⁷. No obstante; un estudio realizado en 12 maternidades públicas de Buenos Aires durante el año 2010 encontró que el problema nutricional más importante lo constituyó el exceso de peso o un alto IMC para la edad gestacional ³¹.

El embarazo normal se considera un estado diabetogénico o de resistencia progresiva al efecto de la insulina, debido a los cambios en el patrón de

secreción de la insulina y a las modificaciones en la sensibilidad a la acción de la misma. Durante el primer trimestre y las etapas iniciales del segundo las células beta del páncreas aumentan la secreción de insulina en un intento de compensar la resistencia a la insulina del embarazo, lo que origina pequeños cambios en la concentración de insulina en el curso de la gestación ³⁴. La mediana de Insulinemia encontrada en este estudio, durante el primer trimestre, fue inferior a lo observado en los trimestres posteriores, lo cual concuerda con la bibliografía que dice que durante el primer trimestre aún no están presentes los factores que desencadenan un estado de resistencia al efecto de la insulina, más evidente al final del segundo trimestre ³⁴.

Durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se observó un incremento en los valores de insulinemia. Las gestantes, sobre todo en la segunda mitad del embarazo, presentan una gran cantidad de sustancias producidas por la placenta y por los adipocitos (lactógeno placentario, hormona placentaria del crecimiento, TNF α , adipocitoquinas, etc) que causan IR e incremento en la secreción de insulina ^{34,35,41}.

Los valores de insulinemia encontrados en este estudio, en los distintos trimestres de gestación, fueron diferentes a los publicados por otros autores ^{66,68,91}. Esto se podría explicar por los distintos criterios de selección de la población en estudio o a la metodología utilizada en la medición de este parámetro ⁸⁸; aunque todos coinciden en que se observa un aumento de los valores de insulina a lo largo de toda la gestación ^{66,68,91}.

La IR se describe como la incapacidad de las células para responder a la función natural de la hormona insulina. La sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica se ha estimado a través de varios métodos, siendo el “gold standard”

la prueba del Clamp Euglucémico-Hiperinsulinémico ⁸⁹, pero este método es complicado, costoso, requiere mucho tiempo y sólo aplicable para el estudio de un grupo reducido de sujetos. El presente estudio utilizó el índice HOMA para evaluar la IR en las embarazadas durante los tres trimestres de gestación debido a la practicidad de su utilización y a su validación frente al clamp euglucémico hipeinsulinémico.

Si bien no existe un punto de corte universalmente aceptado, se utilizó para evaluar la presencia de IR el percentilo 95% del índice HOMA de las embarazadas durante el primer trimestre; donde aún no se evidencia la IR fisiológica propia de las hormonas placentarias. Este valor fue similar al hallado en un estudio de gestantes mexicanas ⁹⁰.

Durante el segundo y tercer trimestre los valores de HOMA encontrados en esta población aumentaron con respecto al primer trimestre debido a los factores propios del embarazo que incrementan la IR ^{34,35,41}. Resultados similares fueron observados por Reyes-Muñoz and col ⁹⁰ en México.

Si consideramos que, según la bibliografía, las mujeres en su primer trimestre de gestación todavía no tienen los factores que desencadenan el estado de resistencia al efecto de la insulina, vemos que la frecuencia de IR encontrada en este estudio es inferior a la reportada en una población de personas presuntamente sanas ⁸⁶. En el presente trabajo la mayor frecuencia de IR se observó durante el segundo y tercer trimestre de gestación, esto coincide con lo reportado por Jiménez C y col, en Ecuador ⁹¹. Estas variaciones encontradas, refuerzan los conceptos anteriores sobre los cambios que se observan a lo largo del embarazo en el patrón de secreción de la insulina y las modificaciones en la sensibilidad de su acción.

En el transcurso de la gestación el balance energético depende de la estrecha relación entre madre, placenta y feto, el cual está mediado por hormonas, y esto garantiza la conservación de energía y el adecuado aprovechamiento de los nutrientes siendo los lípidos, como las demás biomoléculas, de capital importancia en la formación del nuevo ser ⁹².

Los valores de CT, TG, el colesterol no HDL y el cociente TG/ cHDL mostraron un aumento a lo largo del embarazo, al igual que los datos publicados por otros estudios nacionales e internacionales ^{23,93,94}. Por otra parte, el Col HDL no mostró diferencias significativas entre el primer y segundo trimestre, pero sí entre el segundo y tercer trimestre donde se observó un incremento; resultados similares fueron observados por Ywaskewycz Benítez L y col ²³. Contrariamente, otros autores, observan una disminución de los niveles de Col HDL a partir del segundo trimestre y lo asocian a un incremento de la IR ^{18,93}.

La bibliografía asume que fisiológicamente existe un incremento en los lípidos durante toda la gestación y que esto en su mayor parte se debe a variaciones hormonales. Este aumento aporta a la madre una fuente energética valiosa, tanto para el mantenimiento de su metabolismo basal, como para favorecer el desarrollo del producto, quien necesitará de fuentes lipídicas para la construcción de sus membranas celulares ⁹⁵.

El aumento generalizado en los triglicéridos durante el embarazo, es considerado normal; parece tener como función principal, el aporte energético requerido en la maduración fetal y en la preparación de la madre para la futura lactancia post-parto. Esta elevación de los TG se debe a la inhibición de la actividad de la lipasa hepática por los estrógenos, con el consiguiente aumento del colesterol en las VLDL y LDL ⁷⁵.

La cuantificación del Col no HDL en las embarazadas podría ser de importancia ya que este parámetro no solo incluye el Col de las LDL, sino que comprende las fracciones de lipoproteínas de densidad intermedia y los remanentes de VLDL, las cuales, por ser moléculas pequeñas y densas, son altamente aterogénicas ²³. En este estudio se encontró un incremento con diferencias altamente significativas de este parámetro en los tres trimestres, al igual que el índice TG/c-HDL donde también se observó diferencias significativas entre los tres trimestres estudiados. Resultados similares fueron encontrados por Ywaskewycz Benítez L y col ²³.

El índice TG/cHDL se ha postulado como un marcador indirecto de resistencia a la insulina, convalidado con el índice HOMA y el clamp euglucémico e hiperinsulinémico ⁸¹. El incremento observado en este trabajo a lo largo del embarazo y fundamentalmente durante el segundo y tercer trimestre de gestación podrían demostrar un incremento de la IR en estos trimestres. Este índice TG/cHDL podría ser también considerado un marcador simple que permite identificar pacientes dislipidémicos con un riesgo alto para desarrollar enfermedad cardiovascular. Bertoluci y col, ⁹⁹ demostraron una asociación positiva entre este índice y la presencia angiográfica de enfermedad coronaria, y sugiere que su determinación podría ser un método de alta especificidad para la estratificación de riesgo para enfermedad arterial coronaria.

Es importante que estos cambios observados durante la gestación sean tomados en cuenta, así como el CT y los TG ²³. Si bien hay autores que consideran fisiológicas estas modificaciones en el perfil lipídico durante el embarazo ⁷⁵, es importante determinar hasta qué valores lo son. Por su parte Basarán A ⁹⁶ recomienda que, durante un período de gestación normal, los

niveles de CT y TG no deben superar 337 mg/dl y 332 mg/dl respectivamente. Es importante tener parámetros claros que permitan diferenciar entre lo normal y lo patológico que pueda ocurrir en la gestación, de manera que sea posible determinar aquellas enfermedades que son inducidas por el embarazo como la hipertensión, la preeclampsia y la diabetes gestacional ^{18, 23}.

Al dividir la población según su IMC en embarazadas normopesos y con sobrepeso/obesidad; se vieron diferencias significativas en las medianas del índice HOMA, CT, TG, Col HDL, Col no HDL y cociente TG/cHDL entre ambas poblaciones.

Muchos estudios mencionan hormonas derivadas de la placenta (PL y la HCPH), como responsables de la disminución en la sensibilidad a la insulina durante la gestación. Esto puede observarse en cualquier embarazada independientemente de su IMC. Pero también la adiposidad se correlaciona con la secreción de adipocitoquinas pro inflamatorias responsables de una mayor resistencia a la insulina observada en embarazadas obesas ^{9,40}. Esto explicaría los valores más elevados del índice HOMA que se observó en este estudio entre las embarazadas que presentaban sobrepeso u obesidad con respecto a las que tenían un IMC normal. Resultados similares han encontrado Jiménez C y col, ⁹¹.

Además, las mujeres embarazadas con sobrepeso y obesidad demuestran un perfil lipídico más aterogénico, en comparación con las mujeres normopesas ^{46,97}. En este trabajo, se observó valores superiores de hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia en embarazadas con sobrepeso/obesidad, que coinciden con algunos autores ^{94,97}. Esta mayor dislipemia observada en las embarazadas con sobrepeso u obesidad les confiere un aumento en el riesgo a

desarrollar diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión o parto prematuro⁹⁸.

Los índices TG/cHDL elevados observados en esta población de gestantes con sobrepeso/obesidad podrían ser de utilidad, además del índice HOMA, en la posible evaluación de la IR durante la gestación; así como también un posible marcador de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular a futuro⁹⁹.

CONCLUSIONES

Este estudio realizado en una población de mujeres embarazadas que concurren a realizarse sus controles en el HSJB de Santo Tomé, Corrientes; permitió observar que:

- La mayoría de las mujeres estudiadas al inicio y durante el embarazo fueron consideradas normopesos según su valor de IMC.
- Los porcentajes de IR fueron mayores durante el segundo y tercer trimestre de gestación coincidiendo con la presencia de las hormonas placentarias.
- Los valores de CT, TG, col no HDL y el índice TG/cHDL aumentaron significativamente a lo largo de cada trimestre, aunque el col HDL no mostró aumentos significativos entre el primer y segundo trimestre y sí entre el segundo y tercer trimestre.
- Se observó mayores valores del índice de IR, HOMA, valores de CT, TG, col HDL, col no HDL y el cociente TG/cHDL en las pacientes con sobrepeso y obesidad a lo largo de toda la gestación.
- Se observó una significativa correlación entre el índice HOMA y los parámetros del perfil lipídico durante los tres trimestres de gestación.

BIBLIOGRAFIA

1- Torresani ME, Somoza MI. Cuidado nutricional cardiometabólico. Ed Akadia 2011; cap 4:235-398.

2- Serrano M, Pradas J. Impacto de la Obesidad en la reproducción humana natural y asistida. Revista Española de Obesidad 2008; 6 (6):302-316.

3- Braguinsky J. y col.: Obesidad. Saberes y conflictos. Un tratado de obesidad. Ed Med AWWE 2007; cap1:3-26; cap 2: 27-43; cap 31: 545-559.

4- Catalano, P. M. Increasing Maternal Obesity and Weight Gain During Pregnancy The Obstetric Problems of Plentitude. Obstetrics & Gynecology. 2007; 110 (4), 743-744.

5- Ferrante D y col. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo 2009: Evolución de la epidemia de enfermedades crónicas no transmisibles en Argentina. Estudio de Corte Transversal. Rev. Arg. Salud Pública. 2011; vol 2-(6).

6- ENNyS-Encuesta Nacional de Nutrición y salud, Documento de resultados, 2006, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. www.bvs.org.ar/pdf/resultados.ppt

7- Barceló Acosta M, Borroto Díaz M, Rodriguez Alonso H. Insulinorresistencia: correlación con la distribución de la grasa en el obeso. Rev Cubana Invest Biomed 2002; 21(4):228-234.

8- Bonneau G, Fridrich A, Pedrozo W R, Castillo Rascón M S, Albrekt A L. Insulinorresistencia y su relación con las medidas antropométricas y presión

arterial en un grupo de empleados hospitalarios, aparentemente sanos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2011;48 (1): 8-15.

9- Catalano, P. M. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010; 140(3), 365-371.

10- Loria Kohen V, Gomez Candela C, Fernández Fernández C, Zurita Rosa L, Palma Milla S, Urbietta M, Bermejo López M. Parametros hormonales e inflamatorios en un grupo de mujeres con sobrepeso/obesidad. *Nutr Hosp*. 2011; 26: 884-889.

11- Acosta García E. Obesidad, tejido adiposo y resistencia a la insulina. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam*. 2012; 46 (2):183-194.

12- García Torres D, Castellanos González M F, Cedeño Morales R, Benet Rodríguez M, Ramírez Arteaga I. Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista Finlay* 2011; 1(2), 48-65

13- Bonneau G, Pedrozo W. R. Adiponectina, índice TG/c-HDL y PCRUS. Predictores de Insulinoreistencia. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo* 2013;50 (2): 78-83.

14- Burt RL. Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance. *Obstet Gynecol* 1956,7:658-664.

15- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*. 1985;34: 380-389.

- 16- Faingold, C., Graciela, A., Parma, R. B., Ferraris, D., Monti, V., Carrizo, M. C., ... & Rella, N. G.** (2006). Insulinorresistencia y embarazo. *Rev Arg Endocrinol Metab*, 43.
- 17- Ryan EA., Enns L.** (1988). Role of Gestational Hormones in the Induction of Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 67(2), 341-347.
- 18- Landázuri P, Restrepo B, Trejos J, Gallego M, Loango-Chamarro N, Ocampo R.** Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006;57(4):256-263.
- 19- Catalano, P. M., Nizielski, S. E., Shao, J., Preston, L., Qiao, L., & Friedman, J. E.** (2002). Downregulated IRS-1 and PPAR γ in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(3), E522-E533.
- 20- Beirao G.** (2001) Cambios hormonales y metabólicos en la embarazada diabética. *Arch. Med. Interna (Montevideo)*; 23(1):41-46.
- 21- Hernández Valencia M, Zárate A.** Conceptos relacionados con la etiopatogenia de la diabetes gestacional. *Ginecol Obstet Mex* 2005, 73: 371-377.
- 22- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, et al.** TNF- α is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002;51: 2207-2213.
- 23- Ywaskewycz Benítez, L. R., Bonneau, G. A., Castillo Rascón, M. S., Lorena López, D., & Pedrozo, W. R.** Perfil lipídico por trimestre de gestación

en una población de mujeres adultas. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2010; 75(4), 227-233.

24- Paoli, I. R., Sánchez, A. A., & Pérez, G. H. (2002). Cambios en las variables hematológicas y bioquímicas durante la gestación en mujeres eutróficas. *An Venez Nutr* 2002; 15, 11-17.

25- Krasovec K, Anderson MA. Nutrición materna y resultados del embarazo: evaluación antropométrica. Washington (DC): Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. 1991. Publ Cient., nº 529.

26- Amu F, Carrillo H. Análisis Biomecánico, Antropométrico y Postural en mujeres embarazadas. Colección Escuelas sin Fronteras. Grupo de Estudios Biomecánicos, Universidad del Valle. Cali, Colombia. 2003. 2(1):15-21.

27- Abeyá Gilardón E, Calvo E, Durán P, Longo E, Mazza C. Evaluación del estado nutricional de niñas, niños y embarazadas mediante antropometría. 1a ed. - Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2009. 144 p. www.msal.gov.ar/promin/publicaciones/pdf/manual-nutricion-press.pdf

28- Rached I, Azuaje A, Henríquez G. Cambios en las variables antropométricas durante la gestación en mujeres eutróficas. *Arch Latinoam Nutr.* 2001; 51 (4):351-358.

29- Calvo, EB, López LB, Balmaceda Y, et al. Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2009; 22(1):36-42.

30- Heslehurst N, Ellis LJ, Simpson H. Trends in maternal obesity incidence, rates, demographic predictors, and health inequalities in 36,821 women over a 15 years period. *Br J Obstet Gynecol.* 2007; 114: 187-194.

31- Bolzán A, Dupraz S, Piaggio L, Rolón M, Maceda G. II Encuesta antropométrica a mujeres embarazadas. Ciudad de Buenos Aires. Ministerio de Salud- GCBA. 2010.

32- Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106 (4):473-481.

33- Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM. The influence of obesity and gestational diabetes Mellitus on secretion and the distribution of adipose tissue in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 944-948

34- García, C. G. Diabetes mellitus gestacional. *Medicina interna de México* 2008; 24(2).

35- Brelje TC, Scharp DW, Lacy PE, Ogren L, Talamantes F, Robertson M, Friesen HG, Sorenson RL. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy. *Endocrinology.* 1993; 132(2): 879-887.

36- Brelje TC, Sorenson RL. Role of prolactin versus growth hormone on islet B-cell proliferation in vitro: implications for pregnancy. *Endocrinology.* 1991; 128(1): 45-57.

37- Sorenson RL, Brelje TC, Roth C. Effects of steroid and lactogenic hormones on islets of Langerhans: a new hypothesis for the role of pregnancy

steroids in the adaptation of islets to pregnancy. *Endocrinology*. 1993; 133(5): 2227-2234.

38- Fleenor D, Petryk A, Driscoll P, Freemark M. Constitutive expression of placental lactogen in pancreatic beta cells: effects on cell morphology, growth, and gene expression. *Pediatric Research*. 2000;47(1):136-142.

39- Petryk A, Fleenor D, Driscoll P, Freemark M. Prolactin induction of insulin gene expression: the roles of glucose and glucose transporter-2. *Journal of Endocrinology*. 2000; 164(3):277-286.

40- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes care*. 2007; 30(2):112-119.

41- Beck P and Daughaday WH. Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *Journal of Clinical Investigation*. 1967, 46(1):103–110.

42- Rodríguez Scull LE, La obesidad y sus consecuencias clinicometabólicas. *Rev Cubana Endocrinol*. 2004; 15(3): 10-20.

43- Kinoshita T, Itoh M. Longitudinal variance of fat mass deposition during pregnancy evaluated by ultrasonography: The ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Gynecol Obstet Invest*. 2006; 61: 115-118.

44- Denison FC, Roberts KA, Barr SM. And Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction*. 2010; 140: 373-385.

- 45- Tordjman J, Poitou C, Hugol D, Bouillot JL, Basdevant A, Bedossa P et al.** Association between omental adipose tissue macrophages and liver histopathology in morbid obesity: influence of glycemic status. *Journal of Hepatology*. 2009; 51(2) 354–362.
- 46- González-Moreno J, Juárez-López JS, Rodríguez-Sánchez JL.** Obesidad y Embarazo. *Revista Médica MD*. 2013 4(4):269-275.
- 47-Boden G, Shulman GI.** Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest*. 2002; 32(3):14-23.
- 48- Castillo Rascón MS, Bonneau G, Pedrozo W, Sánchez A, Malarczuk C, Ceballos B, Castro Olivera C, Pianesi ME, Leiva r, Blanco N, Dusse G.** Insulinemia, HOMA, fibrinógeno, apolipoproteína B y colesterol no-HDL en el síndrome metabólico. *Bioquímica y Patología Clínica*. 2007; 71(1):15-22.
- 49- Moller DE.** Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Aug; 11(6):212-217.
- 50- Peraldi, P, Spiegelman, B.** TNF-alpha and insulin resistance: summary and future prospects. *Mol. Cell. Biochem*. 1998; 182:169–175.
- 51- Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al.** The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med*. 2001; 7: 941-946.

52- Combs TP, Berg AH, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by adipose-derived protein Acrp30. *J Clin Invest.* 2001; 108:1875-1881.

53- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes.* 2001; 50: 1126-1131.

54- Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, Moroi M, Matsui J, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 25863-25866.

55- Gil-Campos M, Cañete R, Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clin Nutr.* 2004; 23: 963-974

56- Elissondo N, Gómez Rosso L, Maidana P, Brites F. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2008; 42:17-33.

57- Cook JR, Semple Robert K. Hypoadiponectinemia-Cause or Consequence of Human "Insulin Resistance"? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1544-1554.

58- Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 257:79-83.

59- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Curr Opin Lipidol.* 2003; 14:561-566.

60- Beltowski J. Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit.* 2003; 9:55-61.

61- Stirrat LI, Reynolds RM. Effects of maternal obesity on early and long term outcomes for offsprings. *Research and Reports in Neonatology.* 2014; 4: 43-53.

62- Buccini Graciela S., Wolfthal D.L. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosecreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2: Interpretación de los datos. *Rev. argent. endocrinol. metab.* 2008; 45(1): 03-21.

63- Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 135-141

64- Turner RC, Holman RR, Matthews DR y col. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 1979; 28:1086-1096.

65- Matthews DR, Hosker JP, Rudensky A, et al. Homeostasis Model Assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28 (7):412-419.

66- de Quesada Camacho LC, Díaz González R, del Risco Pastrana F, Cordoví Recio L, Lozano Casanova J. Insulinoresistencia y ciertas variables bioquímicas asociadas en diabéticas gestacionales y pregestacionales. *AMC* 2010; 14(3).

67- Rivas Aleida M, González Julio C, Guevara Mary C, Dávila Solange G.

Alteraciones clínico-metabólicas en mujeres con diabetes gestacional previa.

Rev Obstet Ginecol Venez. 2010; 70(1): 18-23.

68- Becerra Leal AV, Salas Paredes A, Buela L, Sosa MA, Arata-Bellabarba

G, Valeri L et al. Índice triglicéridos/cHDL en el embarazo: Interrelación con índices de resistencia a la insulina y antropometría fetal. Rev. Venez.

Endocrinol. Metab. 2013; 11(3): 141-146.

69- Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, et al.

Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999; 181:430-434.

70- Martínez Linares MP, Lozano de Castro JG. Hipertrigliceridemia y

preeclampsia: papel fisiopatológico y evidencia actual. MedUNAB 2005; 8(2):118-123.

71- Herrera E. Metabolismo lipídico durante la gestación. Aliment Nutr Salud

1997; 4:43-49.

72- Osorio JH. Metabolismo de los lípidos durante el embarazo. Rev Colomb

Obstet Ginecol 2000;51: 113-117

73- Clapés S. Diabetes Mellitus, estrés oxidativo y embarazo. Rev Cub Invest

Biomed 2000; 19:191-195.

74- Stock MJ, Metcalfe J. Maternal physiology during gestation. En: Knobil E,

Neill JD, eds. The physiology of reproduction. New York: Raven Press 1994; 947-983.

75- King J. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1218S-1225S

76- Garza C, Zimmer J, and Rasmussen K. Nutrition during pregnancy, In: Walker W, Watkins J, editors. *Nutrition in Pediatrics.* London: B.C. Decker Inc, 1997; 351-363.

77- Russell P. Embarazo y función fetal. En: Kaplan L, Pesce A, editores. *Química Clínica. Técnicas de laboratorio Fisiopatología-Métodos de análisis.* Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1990; 811-839

78- Rosales LC, Moreno VJ., Álvarez AMG, Fernández MLH. Estado nutricional de la gestante y su repercusión sobre el lipidograma durante el embarazo. *Panorama Cuba y Salud.* 2014; 8(2): 15-19.

79- Reaven G. Compensatory Hyperinsulinemia and the Development of an Atherogenic Lipoprotein Profile: the Price paid to Maintain Glucose Homeostasis in Insulin-Resistant Individuals. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2005; 34: 49-62.

80- Vergés B. Lipid modification in type 2 diabetes: the role of LDL and HDL. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009; 23(6):681-685.

81- McLaughlin T., Reaven G., Abbasi F., et al. Is there a Simple Way to Identify Insulin-Resistant Individuals at Increased Risk of Cardiovascular Disease? *The American Journal of Cardiology* 96:399-404; 2005.

82- Koskinen J, Magnussen C, Würtz P, Soininen P, Kangas A, et al. Apolipoprotein B, oxidized low-density lipoprotein, and LDL particle size in

predicting the incidence of metabolic syndrome: the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *Eur J Prev Cardiol.* 2012; 19 (6): 1296-1303.

83- Cui, Y., Blumenthal, S, Flaws, JA, Whiteman, M, Langenberg, P, Bachorik, PS, Bush, T. Non-High Density Cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Inter Med.* 2001; 161:1413-1419.

84- Van Deventer HE, Greg Miller W, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP and col. El colesterol no-HDL demuestra una mejor exactitud en el score de la clasificación del riesgo cardiovascular comparado con el colesterol LDL, directo o calculado, en una población dislipémica. *Acta bioquim clin latinoam.* 2011; 45(4):773-784.

85- Millán, J., Hernández-Mijares, A., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, A., Díaz, Á., ... & Pintó, X. La auténtica dimensión del colesterol-no-HDL: colesterol aterogénico. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2016; 28(6): 265-270.

86- Bonneau, G. A., Castillo Rascon, M. S., Pedrozo, W., Ceballos, B., Leiva, R., Blanco, N., & Berg, G. Presencia de insulinoresistencia en Síndrome metabólico. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2006; 43: 215-523

87- Grandi, C., Luchtenberg, G., and Sola, H. Evaluación nutricional durante el embarazo: Nuevo estándar. *Medicina (Buenos Aires)* 2007; 67(6), 677-684.

88- Sartorio G, Sequera A, Gurfinkiel M, Guillén C, Torres M, Ropelato G, et al. Variaciones en los resultados de insulina según la metodología empleada. Su influencia en los índices metabólicos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo.* 2003;40: 77-79.

89- De Fronzo R, Tobin J, Andres R. The glucosa clamp technique: a method for cuantificationof beta cell sensitivity to glucosa and of tissue sensitivity to insulin. Am. J. Phisiol. 1979; 1: 214-223.

90- Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. Ginecologia y Obstetricia de Mexico. 2017; 85 (5):306-313.

91- Jimenez Carlos T, Muñoz Lazo H. Insulino-resistencia y valores de glicemia en pacientes embarazadas del Hospital Monte Sinaí, Cuenca 2014. (2015). Tesis. Recuperado a partir de <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/22521>.

92- Coleman RA. Placental metabolism and transport of lipid. Federation Proceedings. 1986; 45:2519-2523.

93- Rojas Blasco DL, Rojas Revilla JC, Navas Rodríguez CT, González Rodríguez DC. Correlación entre leptina, perfil lipídico e índice de masa corporal en gestantes normoglicémicas. Avances en Ciencias de la Salud. 2013; 2(2):38- 42.

94- Cardellá Rosales LL, Valdés Moreno J, Gómez Álvarez AM, Hernández Fernández ML. Estado nutricional de la gestante y su repercusión sobre el lipidograma durante el embarazo. Panorama Cuba y Salud. 2013; 8(2): 15-19.

95- Núñez-González J, Sanabria Vera C, Romero-Adrián T, Núñez L, Montiel I, Boscán F, Boccechiampe E. Óxido nítrico, malondialdehído, perfil lipídico, factor de necrosis tumoral alfa y sus receptores solubles en mujeres no

embarazadas, gestantes normales y preeclámpticas. *Gac Méd Caracas*. 2001;109(3):352-360.

96- Basaran A. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci*. 2009;16(5):431-437.

97- Scifres, CM, Catov, JM, y Simhan, HN. El impacto de la obesidad materna y el aumento de peso gestacional en los perfiles de lípidos tempranos y la mitad del embarazo. *Obesity*. 2014; 22 (3), 932-938.

98- Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N, Capel Tuñón M. Nivel de triglicéridos como factor de riesgo durante el embarazo; modelado biológico; revisión sistemática. *Nutr Hosp*. 2015; 32(2):517-527.

99- Bertoluci MC, Quadros AS, Sarmiento-Leite R, Schaan BD. Insulin resistance and triglyceride/HDLc index are associated with coronary artery disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2010; 2:11-15.

ANEXO-A



FUNDACION H.A. BARCELO
FACULTAD DE MEDICINA

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTADO NUTRICIONAL, INSULINORESISTENCIA Y PERFIL LIPIDICO DURANTE EL EMBARAZO.

Usted ha sido invitado/a a participar en una investigación sobre "ESTADO NUTRICIONAL, INSULINORESISTENCIA Y PERFIL LIPIDICO DURANTE EL EMBARAZO".

Esta investigación es realizada por la Bqca Paola Heuer docente de la cátedra de Bioquímica, Inmunología y Nutrición Normal del Instituto Universitario de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Fundación H. Barcelo, sede Santo Tome, Ctes y Bioquímica del laboratorio central del Hospital San Juan Bautista.

El propósito de esta investigación es describir la relación entre el estado nutricional, la Insulinoresistencia y el perfil lipídico durante la gestación en mujeres que concurren al laboratorio central del Hospital San Juan Bautista en el periodo abril 2015-marzo 2016.

Usted fue seleccionada para participar en esta investigación ya que ha concurrido a realizarse sus controles de embarazo en el laboratorio central del Hospital San Juan Bautista.

Se espera que en este estudio participen aproximadamente 200 embarazadas como voluntarias. Si acepta participar en esta investigación, se realizará una extracción de sangre en ayuno de 12 horas para determinar la glucemia, el colesterol total, la trigliceridemia, el colesterol HDL y la insulinemia, además se le tomará el peso y la talla.

Los riesgos asociados a este estudio son incomodidad durante la extracción de sangre y en la medición del peso y la talla. Los beneficios esperados de esta investigación se orientan a intervenir en el control del embarazo para prevenir complicaciones en el período prenatal (diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia, etc), durante el parto y posparto disminuyendo de esta manera los riesgos maternos y neonatales.

Confidencialidad

La identidad del participante será protegida, pues los registros no incluirán datos personales, asignándosele un número de correlato con el presente consentimiento informado. Sin embargo, toda información o datos que pueda identificar al participante serán manejados confidencialmente por los responsables de la investigación.

Los datos serán almacenados en una base informatizada por un periodo 2 años una vez que concluya este estudio; incluyendo el presente consentimiento informado.

Derechos

Si ha leído este documento y ha decidido participar, por favor entienda que su participación es completamente voluntaria y que usted tiene derecho a abstenerse de participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin

ANEXOS-B**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS****PROYECTO: ESTADO NUTRICIONAL, INSULINORRESISTENCIA Y PERFIL LIPIDICO DURANTE EL EMBARAZO**

Apellido y Nombre:

Fecha de nacimiento:

Fecha de última menstruación:

Número de gestas:

Peso pregestacional:

Domicilio:

Teléfono:

	1° TRIMESTRE Edad gestacional semana 1 a 12	2° TRIMESTRE Edad gestacional semana 13 a 24	3° TRIMESTRE Edad gestacional semana 25 a 40
Peso (Kg)			
Talla (metros)			
IMC			
Estado Nutricional			
Colesterol total (mg/dl)			
Triglicéridos (mg/dl)			
Colesterol HDL (mg/dl)			
Colesterol no HDL (mg/dl)			
Índice triglicéridos/ col HDL			
Glucemia mmol/l			
Insulinemia µU/ml			
HOMA			

ANEXO -C GRAFICO DE EVALUACION DEL ESTADO NUTRICIONAL MEDIANTE ANTROPOMETRIA SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

