

**Insulinorresistencia y ciertas variables bioquímicas asociadas en diabéticas gestacionales y pregestacionales**

*Insulinorresistance and certain biochemical variables associated in gestation and pregestational diabetic women*

**Dra. Lourdes Consuelo de Quesada Camacho<sup>I</sup>; Lic. Rubén Díaz González<sup>II</sup>; Dr. Francisco del Risco Pastrana<sup>III</sup>; Dra. Lisabet Cordoví Recio<sup>IV</sup>; Lic. Jorge Lozano Casanova<sup>V</sup>**

I Especialista de I Grado en Bioquímica Clínica. Licenciada en Enfermería. Profesor Instructor. Hospital Oncológico Madame Curie. Camagüey, Cuba. lquesada@finlay.cmw.sld.cu

II Licenciado en Química. Profesor Consultante. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Carlos J Finlay. Camagüey, Cuba.

III Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesor Instructor. Hospital Ana Betancourt de Mora. Camagüey, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Instructor. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Carlos J Finlay. Camagüey, Cuba.

V Licenciado en Bioquímica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Carlos J Finlay. Camagüey, Cuba.

---

**RESUMEN**

**Fundamento:** la diabetes en el embarazo provoca un estado de resistencia a la insulina y otras alteraciones metabólicas que conducen a un alto riesgo de morbilidad materna y fetal. **Objetivo:** analizar el comportamiento de la insulinorresistencia y algunos parámetros del metabolismo de glúcidos y lípidos en diabéticas gestacionales y pregestacionales. **Método:** se realizó un estudio observacional analítico de corte longitudinal en cincuenta y cuatro embarazadas diabéticas pregestacionales y gestacionales. Se le determinaron los valores de las concentraciones séricas de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol y el índice de resistencia a la insulina, según el modelo matemático HOMA-IR (homeostasis

model assessment of insulin resistance) entre las semanas diez y catorce del embarazo. A todas las pacientes se les repitieron las determinaciones desde la semana veinte y ocho a la treinta y tres, se compararon los valores obtenidos mediante una prueba de hipótesis de proporciones. **Resultados:** los valores elevados de triglicéridos y colesterol se presentaron con más frecuencia en el tercer trimestre del embarazo. También en el caso de la insulina los valores elevados predominaron en el tercer trimestre, pero en el caso de la glucosa no hubo diferencia significativa entre ambos momentos. La resistencia a la insulina fue mayor en el tercer trimestre. **Conclusiones:** a lo largo del embarazo se incrementaron los lípidos séricos, la insulinemia y la resistencia a la insulina en ambos tipos de embarazadas diabéticas. Aunque las diabéticas pregestacionales presentaron valores más elevados de los diferentes parámetros estudiados, el hecho de que estas alteraciones estén presentes en las diabéticas gestacionales condiciona que sean también un grupo de alto riesgo obstétrico.

**DeSC:** RESISTENCIA A LA INSULINA; DIABETES GESTACIONAL; BIOQUIMICA; METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO; METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

---

## ABSTRACT

**Background:** diabetes in pregnancy causes a resistance state to the insulin and other metabolic alterations that lead to a high risk of maternal and fetal morbidity. **Objective:** to analyze the insulin resistance behavior and some parameters of glucose and lipid metabolism in gestation and pregestational diabetic women. **Method:** an analytic observational study of longitudinal cohort in fifty-four pregestational and gestational diabetic pregnant women was conducted. Values of serum concentrations of glucose, insulin, triglycerides, cholesterol and resistance index to insulin were determined, according to the mathematical model HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) among the weeks ten and fourteen of pregnancy. To all patients were repeated the determinations from the week twenty-eight to thirty-three, obtained values were compared by means of a proportion hypothesis test. **Results:** high values of triglycerides and cholesterol were presented with more frequency in the third trimester of pregnancy. Also in the case of insulin the high values prevailed in the third trimester, but in the case of the glucose there was not significant difference between both moments. The insulin resistance was bigger in the third trimester. **Conclusions:** along pregnancy serum lipids, insulinemia and insulin resistance were increased in both types of diabetic pregnant women. Although pregestational

diabetic women presented higher values of the different studied parameters, the fact that these alterations are present in gestation diabetic women conditions that also be a group of high obstetric risk.

**DeSC:** INSULIN RESISTANCE; DIABETES GESTATIONAL; CARBOHYDRATE METABOLISM, LIPID METABOLISM

---

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es un síndrome heterogéneo que tiene como elemento común una hiperglucemia crónica por deficiencia de insulina o insuficiente efectividad de su acción.<sup>1</sup>

Es conocido que la incidencia de la diabetes mellitus ha aumentado significativamente en el mundo. Se estima que entre el año 1995 -2025 su prevalencia se duplicará, pasando de 120 millones de personas afectadas a 280 millones.<sup>2</sup>

La organización mundial de la salud (OMS)<sup>3</sup> propone una nueva clasificación que contempla cuatro grupos: diabetes mellitus tipo I, diabetes mellitus tipo II, ciertos tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional.

A la diabetes gestacional la define simplemente el hecho de aparecer durante el embarazo.<sup>4</sup> Tanto la diabetes tipo II como la diabetes gestacional tienen como característica común un estado de resistencia a la insulina.

La insulinoresistencia es la refractariedad de los tejidos a la acción de la insulina en su carácter de hormona universal y reguladora fundamental del medio interno. La reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina de sus principales células diana, hígado, músculo esquelético y adipocitos, se traduce por una mala utilización de la glucosa y el organismo trata de compensar esta situación con un aumento de su síntesis provocando hiperinsulinismo.

La resistencia a la insulina como evento patogénico primario en la diabetes tipo II y causante de una disfunción secundaria de las células beta, se presenta por razones múltiples como disminución en la expresión del receptor de la insulina en la membrana celular, disminución de la actividad de los sustratos de receptores de la insulina (IRS-1 y IRS-2) que disminuyen la señal, y trastornos postreceptores.<sup>5</sup>

Esta resistencia a la insulina es la base de múltiples enfermedades de alta prevalencia entre las que se destacan la diabetes gestacional,<sup>3</sup> el síndrome de ovarios poliquísticos,<sup>6</sup> la hipertensión arterial,<sup>7</sup> la diabetes mellitus tipo II,<sup>8</sup> la

enfermedad cardiovascular y es además un componente esencial del llamado síndrome metabólico.<sup>9,10</sup>

En el embarazo normal existen cambios hormonales y metabólicos que tienen como finalidad permitir un adecuado crecimiento y desarrollo fetal. En la primera mitad del embarazo existe una sensibilidad normal a la insulina en los tejidos donde ella actúa, preponderantemente en los músculos, hígado y el tejido adiposo. La segunda mitad del embarazo (20 a 40 semanas) se caracteriza por un crecimiento acelerado del feto con un gran consumo de glucosa.

En este período se produce resistencia a la insulina, lo cual hace que la madre ceda glucosa al feto y utilice ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y glicerol como fuentes energéticas.<sup>11</sup>

La resistencia a la insulina conduce a una hiperinsulinemia que de no lograr compensarse condiciona la aparición de una diabetes gestacional donde todos los procesos del metabolismo de los glúcidos, lípidos y proteínas regulados por la insulina son afectados en un grado variable.<sup>12</sup>

La diabetes gestacional constituye un riesgo para la propia madre tanto durante el embarazo como después del mismo, y las mujeres que la padezcan son proclives a presentar el síndrome de resistencia a la insulina, preeclampsia en la última etapa del embarazo, polihidramnio y una mayor frecuencia de infecciones vaginales y urinarias.<sup>13, 14</sup>

Por otra parte, las mujeres que padecieron diabetes gestacional muestran cierto grado de intolerancia a los carbohidratos debido, probablemente, a una insulinoresistencia y disfunción de las células beta del páncreas lo cual puede dar lugar a una diabetes tipo II.<sup>15,16</sup>

El objetivo del estudio fue analizar el comportamiento de la insulinoresistencia y de algunos parámetros del metabolismo de glúcidos y lípidos en diabéticas gestacionales y pregestacionales.

## **MÉTODO**

Se realizó investigación observacional analítica de corte longitudinal en pacientes ingresadas en la sala A del Hospital Provincial Materno Ana Betancourt de Mora, desde junio de 2005 a junio de 2007.

Se estudiaron 54 pacientes con edades entre 18 y 43 años, de ellas 15 diabéticas pregestacionales (Tipo II) y 39 diabéticas gestacionales. De este universo concluyeron el estudio 49 pacientes, ya que en cinco fueron de parto pretérmino.

A todas las pacientes se les realizaron las determinaciones de laboratorio en dos momentos durante el embarazo. El primer momento estuvo entre las semanas diez y 14 y el segundo entre las semanas 28 y 33.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes con edades entre 18 y 43 años

Diabéticas dispensarizadas antes del embarazo.

Diabéticas gestacionales que tuvieron una glucemia superior a 7,8mmol/L en la segunda hora de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).<sup>3</sup>

### **Criterios de exclusión**

Presencia de endocrinopatías.

Asma grado IV.

Lupus eritematoso sistémico.

Tratamientos con altas dosis de esteroides.

Las variables determinadas y sus intervalos de referencia fueron: concentración sérica de colesterol; 3,87 a 5,2mmol/L, concentración sérica de triglicéridos; de 0,46 A 1,60mmol/L, concentración sérica de insulina: hasta 20 microunidades/L, concentración sérica de glucosa: 4,2-6,11mmol/L.

La glucosa, el colesterol y los triglicéridos se determinaron por el método enzimático utilizando kits reactivos de la firma EPB "Carlos J Finlay". La insulina se determinó por radioinmunoanálisis (RIA), se utilizó el protocolo y kits reactivos de la firma IRMAKIT 125 I- INSULINA.<sup>17</sup>

Para evaluar la calidad de los análisis de laboratorio se utilizaron muestras duplicadas y sueros Control Precilip y Precinorm S de la firma Boehringer Mannheim (RFA).

Se determinó resistencia a la insulina utilizando el índice de resistencia a la Insulina derivada del modelo matemático HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) ,<sup>18</sup> donde:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{INSULINEMIA} \times \text{GLUCOSA}}{22.5}$$
$$\text{IR} > 5$$

La información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS para Windows. Las variables cualitativas se resumieron según la utilización de números absolutos y porcentaje.

Para comparar los niveles de los indicadores bioquímicos se utilizó la prueba de hipótesis de proporciones.

## RESULTADOS

Según el análisis de las variables lipídicas, se observó que tanto los niveles altos de triglicéridos como de colesterol se presentaron con más frecuencia en el segundo momento, es de destacar que esta tendencia se manifestó mucho más en el colesterol ( $p = 1,05 \text{ E-}03$ ). (Tabla 1)

**Tabla 1. Análisis de las variables lipídicas**

Momentos		Trigliceridemia		Colesterolemia	
		No.	%	%	No.
Primer momento	Normal	24	44,4	39	72,2
	Patológico	*30	55,6	**	27,7
	Total	54	100	54	100
Segundo momento	Normal	14	28,6	24	48,9
	Patológico	*35	71,4	*	46,2
	Total	49	100	49	100

Fuente: resultados experimentales \* $P = 0.0477$  \*\* $P = 1.055 \text{ E-}03$

Con relación a la glucemia e insulinemia, se observó que los casos patológicos de la glucemia apenas varían, lo cual indicó que esta variable se mantuvo aproximadamente igual. En el caso de la insulinemia se produjo un importante aumento de los casos patológicos debido a un notable aumento de la misma a lo largo del embarazo. (Tabla 2)

**Tabla 2. Análisis de la glucemia e insulinemia**

Momentos	Glucemia	Insulinemia
----------	----------	-------------

		No.	%	No.	%
Primer momento	Normal	49	90,74	42,0	77,77
	Patológico	5	9,25	12*	22,22
	Total	54	100	54	100
Segundo momento	Normal	46	93,88	21	42,85
	Patológico	3	6,12	28*	57,14
	Total	49	100	49	100

Fuente: resultados experimentales

\*P=1.408 E -04

En el análisis del comportamiento de la resistencia a la insulina según el modelo HOMA, se puso de manifiesto un aumento notable del número de casos con resistencia a la misma (más del doble) hacia el tercer mes del embarazo. (Tabla 3).

**Tabla 3. Análisis del comportamiento de la resistencia a la insulina según el modelo HOMA**

Insulinorresistencia	1er momento		2do momento	
	No.	%	No.	%
Si	*8	14,81	*17	34,69
No	46	85,18	32	65,30
Total	54	100	49	100

Fuente: Resultados Experimentales

\*P= 9.383 E-03

En la comparación de las diferentes variables de estudio hacia el final de la gestación entre los dos grupos de embarazadas, se observó que el porcentaje de casos patológicos fue mayor en las diabéticas pregestacionales que en las gestacionales, excepto en las variables lipídicas donde las diferencias no fueron significativas. (Tabla 4)

**Tabla 4. Comparación de las diferentes variables de estudio hacia el final de la gestación entre los dos grupos de embarazadas**

Variables	2do momento	2do momento
-----------	-------------	-------------

	Diabéticas gestacionales			Diabéticas pregestacionales		
	N	P	%	N	P	%
Triglicéridos	13	23	63,88	4	9	*69,23
Colesterol	17	19	52,77	7	6	**46,15
Glucemia	34	2	5,55	10	3	***23,07
Insulina	16	20	55,55	3	10	****76,92
HOMA	26	10	27,77	6	7	*****53,84

N: normal                      P: patológico                      \*P=0, 0428; \*\*P=1, 456 E-03 ;  
\*\*\*P=10, 249E-13;  
\*\*\*\*P=0, 0106; \*\*\*\*\*p=1, 342 E-04

## DISCUSIÓN

El aumento de las variables lipídicas a lo largo del embarazo ha sido observado por otros autores, como Pavez, et al, <sup>19</sup> en un estudio del perfil lipídico en embarazadas diabéticas gestacionales y pregestacionales, encontraron que en ambos grupos existió un aumento de los niveles de lípidos a lo largo de la gestación. Valdés L, et al, <sup>20</sup> en un estudio con gestantes diabéticas y no diabéticas, encontraron que en ambos grupos aumentaron los lípidos séricos. Dichos autores interpretaron que este hecho dependió fundamentalmente del embarazo y no de la enfermedad en sí. En un estudio con una población de mujeres colombianas embarazadas Restrepo B, et al, <sup>21</sup> encontraron que tanto los triglicéridos como el colesterol aumentaron su concentración a lo largo del embarazo, sin embargo, de acuerdo a nuestros resultados, las pacientes con mayor resistencia a la insulina (diabéticas pregestacionales) presentaron una mayor alteración de lo lípidos séricos, sugiere que este factor por sí solo contribuye al efecto, aparte de los factores presentes en el embarazo, como el aumento del lactógeno placentario entre otros.

Los resultados hallados con las variables glucídicas concuerdan con los de Makuyana D, et al, <sup>22</sup> que encontraron en su estudio que los niveles de insulina plasmática tenían su valor más alto en el tercer trimestre del embarazo, mientras que los niveles de la glucemia no se afectaron, lo que está en relación directa con el incremento en la resistencia a la insulina, así también lo plantean Smirnakis KV, et al, <sup>23</sup> y en el Endo S, et al, <sup>24</sup> que detectaron un incremento en la resistencia a la insulina en las embarazadas diabéticas durante la gestación.



Al comparar los valores de las variables estudiadas en el tercer trimestre del embarazo entre ambos grupos de gestantes, se apreció que las diabéticas pregestacionales presentaron más valores patológicos en las diferentes variables, con excepción del colesterol, lo cual está dado por el hecho que estas pacientes eran diabéticas al comenzar el embarazo y, por lo tanto, el mismo produjo un incremento de las alteraciones metabólicas, sin embargo, como plantean Forsbach G, et al, <sup>25</sup> en la diabetes gestacional las alteraciones, que también están presentes, pueden conducir a un alto riesgo de morbilidad materna y perinatal.

## CONCLUSIONES

La hiperlipemia se incrementó a lo largo del embarazo con independencia del tipo de diabetes.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia aumentaron a lo largo del embarazo.

Ambos tipos de embarazadas diabéticas mostraron un similar comportamiento en las variables bioquímicas se estudio, aunque las pregestacionales presentaron una mayor resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hiperglucemia.

El hecho de que las variables estudiadas aumenten a lo largo del embarazo influye en el alto riesgo de morbilidad materna y perinatal en ambos tipos de embarazadas diabéticas.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera E, Suárez L, Díaz O. Nuevos criterios para clasificar la diabetes mellitus. Rev. Cubana Endocrinol. 2000; 11 (1): 51-5.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global Burden of Diabetes, 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. Rev. Diabetes Care. 1998; 21: 1414-31.
3. Sierra ID, Olimpo C. Hacia el manejo práctico de la Diabetes Mellitus Tipo II. 2ed. México: Novo Nordisk; 2005.
4. Ascano P. Diabetes gestacional. Gynecol Endocrinol [serie en internet]. 2004 Nov, [citado 2 feb 2008] 24(11): [aprox. 639-43p.] Disponible en: <http://www.aquimama.com/articoli/453.asp>

5. Shulman G. Cellular mechanism of insulin resistance. Howard Hughes Medical. [serie en internet] 2006 July [citado 28 jul 2007] 25 (6). Disponible en: <http://www.hmi.org/research/investigators/Shulman.html>
6. Kulshresta B, Ganie MA, Praveen EP, Gupta N, Lai Khuram M, Seith A, et al. Insulin response to oral glucose in healthy lean young woman and patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24(11):639-43.
7. Hernández Valencia M. Aspectos básicos en el control de la diabetes gestacional. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc*. 2005; 43(5):419-23.
8. Pattaranit TR, Vanderberg HA, Spanswich D. Diabetes. *Sci Prog*. 2008; 91(3):285-316.
9. Gupta S, Gupta BM. Metabolic syndrome: diabetes and cardiovascular disease. *Indian Heart J*. 2006; 58(2):149-152.
10. Guyton AC, Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. 10ed. México: Mc-Graw Hill Interamericana; 2003.
11. Biblioteca de Salud. La diabetes durante el embarazo [serie en internet]. 2005. BVS. [citado 10 Mar 2007] 20(3): [aprox. 8p.] Disponible en: <http://www.nacersano.org/centro/centro/9388-9921.asp>.
12. Almiron ME, Gamarra SC, González MS, Issler JR. Diabetes gestacional. *Rev. UNNE*. 2005; 152:23-27.
13. Laumenborg J, Mathleson E, Hansen T, Glumar C, Jorgensen T, Borch-Johnsen K. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 90(7): 4604-10.
14. Barden A, Sing R, Walters BN, Ritchies J, Roberman B, Beilin LJ. Factors predisposing to pre-eclampsia in woman's with gestational diabetes mellitus. *J Hipertens*. 2004; 22(12): 2371-8.
15. Benedetto A, Russo GT, Carrado F, Dicesare E, Aléssi E, Nicosia G, D Anna R, Cucinotta D. Inflammatory markers in women with a recent history of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2005; 28(1): 34 – 8.
16. Consta E, Lawrence NJ, Godslan IF, Penny A, Anyasku V, Millaver BA. Insulin resistance and beta-cell dysfunction in normaglycaemic Europeans women's with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol*. 2003; 59(3):289-97.
17. Henry RJ, Canomn DC, Wikelman JW. Química Clínica. Bases y Técnicas. 2ed. Mexico: Editorial JIMS; 1980.

18. Ozcimen EE, Uckuyu A, Ciftci FC, Yanik FF, Bakar C. Diagnosis of gestational diabetes mellitus by use of the homeostasis model assessment-insulin resistance index in the first trimester. *Ginecol Endocrinology*. 2008 Apr; 24(4):224-29.
19. Pavez O, Díaz C. Comparación del perfil lípido en embarazadas diabéticas gestacionales y pregestacionales. *Bol. Hosp. San Juan de Dios*. 2005; 52(3):144-49.
20. Valdés L, Rodríguez B, Márquez B, Márquez A, Santana O, Robaina M, et al. Hiperlipidemias asociadas al embarazo en diabéticas y no diabéticas. *Rev. Cubana Endocrinol*. 2000; 11(3):153-9.
21. Restrepo B, Trejos J, Gallego ML, Loango-Chamorro N, Ocampo R. Perfil lipídico por trimestres de gestación en una población de mujeres colombianas. *Rev. Colomb Obstet Ginecol*. 2006; 57(4): 256-63.
22. Makuyana D, Mawji KG, Ndhloou S, Munyambwe F, Mahomed K. Occurrence of diabetogenic changes in pregnancy among black women in an urban setting. *Cent Afr J Med*. 2005; 51(9-10):98-102.
23. Smimakis KV, Plati A, Wolf M, Thadhani R, Ecker JL. Predicting gestational diabetes: choosing the optimal early serum marker. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(4): 410
24. Endo S, Maeda K, Soto M, Kaji T, Morine N, Kinoshita T, et al. Differences in insulin sensitivity in pregnant women with overweight and gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(6): 343-9.
25. Forbach G, Vazquez J. Diabetes and pregnancy. *Arch Med Res*. 2005; 36(3): 291-9.

Recibido: 25 de agosto de 2009

Aprobado: 3 de febrero de 2010

*Dra. Lourdes Consuelo de Quesada Camacho. Email: lquesada@finlay.cmw.sld.cu*