

# Peroxidación lipídica en embarazos con preeclampsia y diabetes

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Mary Prieto-Franchi, Marielys Torres-Montilla, Lic. Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejías-Montilla

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso" Hospital Central "Dr. Urquinaona".  
Maracaibo, Estado Zulia.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el estrés oxidativo y el sistema de defensa antioxidante en embarazadas preeclámpticas no diabéticas, preeclámpticas diabéticas y diabetes de la gestación en relación con los niveles de glucosa sanguínea.

**Método:** El estudio fue realizado en 83 mujeres. Un primer grupo que consistió de 25 mujeres con preeclampsia: 12 con diabetes y 13 sin diabetes. Un segundo grupo de 33 embarazadas normotensas de las cuales 8 tenían diabetes de la gestación y las restantes 25 eran embarazadas sanas. El grupo control lo integraban 25 mujeres sanas no embarazadas entre 18 y 40 años de edad. Las muestras de sangre venosa, heparinizadas se tomaron en la mañana después de 12 horas de ayuno. La peroxidación lipídica produce malonilaldehído que fue estimado por la prueba ácido tiobarbitúrico. Los niveles de vitamina E se estimaron por espectrofluorometría después de la extracción de la vitamina del plasma en hexano.

**Ambiente:** Maternidad "Dr. Nerio Belloso" y Hospital Central "Dr. Urquinaona".

**Resultados:** El malonilaldehído estaba aumentado en las preeclámpticas y en las preeclámpticas diabéticas cuando se comparó con los controles ( $P < 0,001$ ). Los niveles de malonilaldehído fueron mayores en las preeclámpticas cuando se comparó con las preeclámpticas diabéticas ( $P < 0,05$ ). Se observa una caída significativa en los niveles de vitamina E tanto en preeclámpticas como en preeclámpticas diabéticas ( $P < 0,001$ ).

**Conclusión:** Estos hallazgos sugieren que la peroxidación lipídica representa un papel en la patogénesis de la preeclampsia.

**Palabras clave:** Peroxidación lipídica. Diabetes de la gestación. Preeclampsia. Preeclámpticas diabéticas. Vitamina E.

## SUMMARY

**Objective:** To evaluate oxidative stress and antioxidant defense system in preeclamptic diabetic, preeclamptic no diabetic and gestational diabetic women in relation to blood glucose levels.

**Method:** The study was carried out in 83 women. The first group consisted of 25 patients with preeclampsia; 12 with diabetes, and 13 without diabetes. The second group of 33 normotensive pregnant women of which 8 had gestational diabetes and the remaining 25 were healthy pregnant women. The control group consisted of 25 healthy nonpregnant women aged 18-40 years. Heparinized venous blood were collected in the morning after 12 hours of fasting. The lipid peroxidation produce malonaldehyde that was estimated by thiobarbituric acid test. Vitamin E levels were estimated by spectrofluorometry after extraction of the vitamin from plasma into hexane.

**Setting:** "Dr. Nerio Belloso" Maternity "Dr. JA Urquinaona" Central Hospital.

**Results:** Malonaldehyde was enhanced in both preeclamptic and preeclamptic diabetic women as compared to healthy controls ( $P < 0.001$ ). Malonaldehyde levels were higher in preeclamptic women as compared to preeclamptic diabetics ( $< 0.05$ ). A significant fall in vitamin E was observed in both preeclamptic as well as preeclamptic diabetic patients ( $P < 0.001$ ).

**Conclusions:** These findings suggest that lipid peroxidation plays a role in the pathogenesis of preeclampsia.

**Key words:** Lipid peroxidation. Gestational diabetes. Preeclampsia. Preeclamptic diabetics. Vitamin E

## INTRODUCCIÓN

Se ha sugerido que la baja sensibilidad a la insulina es la causa del estrés oxidativo en las pacientes diabéticas, el cual eventualmente lleva a la generación de radicales libres (1). Trabajos publicados reportan la alteración de la tolerancia

Recibido: 23-10-01

Aceptado para publicación: 12-06-02

glucosada tanto en la diabetes de la gestación como en la preeclampsia (2-5). Los altos niveles de glucosa sanguínea inducen el estrés oxidativo y disminuyen las defensas antioxidativas, además de llevar a un incremento en la formación de radicales libres (4). Los niveles elevados de radicales libres pueden reaccionar con las proteínas o lípidos para producir daños oxidativos (4). Las mediciones de malonaldehído son un indicador aceptado del estado de la peroxidación lipídica (1,4). Hay reportes del incremento en la producción de oxidantes y disminución de las defensas antioxidantes en la preeclampsia para contribuir a la situación del estrés oxidativo (2,6). No conocemos en la literatura ningún trabajo en el cual se ha comparado el estrés oxidativo y la defensa antioxidativa en mujeres embarazadas normotensas, preeclámplicas no diabéticas y preeclámplicas diabéticas. El presente estudio fue planeado para evaluar el estrés oxidativo y el sistema de defensa antioxidante en preeclámplicas no diabéticas, preeclámplicas diabéticas y diabetes de la gestación en relación con los niveles de glucosa sanguínea.

## MATERIAL Y MÉTODO

El estudio fue realizado en 83 mujeres. Las muestras de sangre venosa heparinizadas se tomaron en la mañana después de 12 horas de ayuno. El primer grupo consistió de 25 mujeres con preeclampsia: 12 con diabetes y 13 sin diabetes. El segundo grupo de 33 embarazadas normotensas de las cuales 8 tenían diabetes de la gestación y 25 estaban sanas. El grupo control consistió de 25 voluntarias sanas no embarazadas, entre 18 y 40 años de edad. Todas estas mujeres tenían una historia familiar negativa de diabetes mellitus, hipertensión y obesidad. Ninguna estaba tomando suplementos

vitamínicos o medicamentos. La tolerancia glucosada oral fue realizada de acuerdo a los criterios publicados por O'Sullivan y Mahan (7) con la administración de 100 g de glucosa disuelto en agua y se estimó la glucosa sanguínea en ayunas y a la primera, segunda y tercera hora por el método de la peroxidasa de glucosa.

La sangre fue centrifugada a 1 000 g por 15 minutos y el plasma fue separado. La peroxidación lipídica produce malonaldehído que se midió por la prueba ácido tioarbitúrico (5). Los niveles de vitamina E se estimaron por espectrofluorimetría después de la extracción de la vitamina del plasma en hexano. El alfatocoferol libre se expuso a la luz ultravioleta a 295 nm y la fluorescencia se midió a 330 nm (5). La evaluación estadística se realizó por la prueba del test de Student.

## RESULTADOS

Las características clínicas y obstétricas de las pacientes se muestran en el Cuadro 1. Los niveles promedios de glucosa sanguínea en ayunas, a la hora y a las dos horas en preeclámplicas diabéticas y diabetes de la gestación se muestran en el Cuadro 2.

La peroxidación lipídica estaba aumentada tanto en las preeclámplicas como en las preeclámplicas diabéticas cuando se comparó con los controles ( $P < 0,001$ ; Cuadro 3). Los niveles de malonaldehído fueron mayores en las preeclámplicas cuando se comparó con las preeclámplicas diabéticas ( $P < 0,05$ ). También, el malonaldehído estaba significativamente elevado en las embarazadas con diabetes de la gestación al compararse con los controles de las no embarazadas ( $P < 0,05$ ).

Se observó una caída significativa en los niveles de vitamina E tanto en preeclámplicas como en preeclámplicas diabéticas ( $P < 0,001$ ). Las

Cuadro 1  
Características clínicas de los grupos

VARIABLES	ES	DG	PSD	DCP
Edad materna, años	21	20	23,8	22,2
Edad de gestación al momento del parto, semanas	38,2	38	36,4	37,2
Hemoglobina, g %	9,8	9,6	9,35	9,7
Peso al nacer, kg	2,5	2,4	2,2	2,8
Apgar < 5 a los 5 minutos, número de recién nacidos	0	2	0	1

ES= Embarazadas sanas. DG= Diabetes de la gestación. PSD= Preeclámplicas sin diabetes. DCP= Diabéticas con preeclampsia.

## PEROXIDACIÓN LIPÍDICA

Cuadro 2  
Tolerancia glucosada

	Ayuno	60 minutos	120 minutos	180 minutos
PCD	67,08 ± 8,43 <sup>c,ii</sup>	92,5 ± 15,41 <sup>b,ii</sup>	87,4 ± 12,12 <sup>a,i</sup>	77,88 ± 9,68 <sup>a</sup>
DG	76,68 ± 14,18	119,48 ± 28,0	110,8 ± 28,7	89,24 ± 26,49
ES	72,8 ± 11,17	108,0 ± 25,4	110,0 ± 24,0	90,92 ± 15,15

PCD = Preeclámpticas con diabetes. DG = Diabetes de la gestación. ES = Embarazadas sanas.  
Comparadas con ES; <sup>a</sup> P < 0,001; <sup>b</sup> P < 0,01; <sup>c</sup> P < 0,05.  
Comparadas con DG: <sup>i</sup> P < 0,01; <sup>ii</sup> P < 0,05.

Cuadro 3  
Indicadores de estrés oxidativo (promedio ± DE)

	VNE	ES	DG	PSD	DCP
MDA, nmol, µl	1,04 ± 0,02	1,68 ± 0,12	1,18 ± 0,26	2,98 ± 0,982 <sup>a</sup>	0,75 <sup>a,b</sup>
Vitamina E, µmol, l	25,75 ± 0,89	23,62 ± 0,97	21,21 ± 1,39	8,16 ± 2,67 <sup>a</sup>	13,32 ± 1,22 <sup>a,c</sup>
Vitamina E/colesterol, µmol/nmol	4,93 ± 0,74	3,96 ± 0,18	3,68 ± 0,19	1,21 ± 0,42	2,02 ± 0,33

VNE= Voluntarias no embarazadas. ES = Embarazadas sanas. DG = Diabetes de la gestación. PSD = Preeclámpticas sin diabetes. MDA = Malonilaldehído.

<sup>a</sup> Comparado con VNE: P < 0,001. <sup>b</sup> Comparado con PSD: P > 0,05. <sup>c</sup> Comparado con PSD: P < 0,05.

preeclámpticas mostraron una mayor disminución en la vitamina E cuando se comparó con las preeclámpticas diabéticas (P < 0,05). Las pacientes con diabetes de la gestación también mostraron una disminución en los niveles de vitamina E pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (P > 0,05) comparado con los controles.

Entre los recién nacidos de las madres con diabetes de la gestación, 2 tuvieron dificultad respiratoria y de los nacidos de preeclámpticas diabéticas, 1 presentó sufrimiento fetal (Apgar < 5 a los 5 minutos).

### DISCUSIÓN

En el presente estudio observamos un incremento en los niveles de malonilaldehído tanto en preeclámpticas diabéticas como no diabéticas al compararse con los controles. También las pacientes con diabetes de la gestación mostraron un incremento en los niveles de malonilaldehído. Existen informes disponibles acerca del estado del malonilaldehído en las diabéticas de la gestación (2,4) y preeclámpticas (5,6), pero no hay datos disponibles sobre el estrés oxidativo en preeclámpticas diabéticas.

Varios estudios encontraron evidencia del papel de los radicales libres de oxígeno y los productos de la peroxidación lipídica en la preeclampsia (5,6) y la diabetes de la gestación (4), y una disminución en los niveles de vitamina E en la preeclampsia (5). En el presente estudio, se observaron niveles significativamente bajos de vitamina E tanto en las preeclámpticas como en las diabéticas cuando se compararon con los controles (P < 0,001). Los niveles de vitamina E estaban disminuidos significativamente en las preeclámpticas no diabéticas comparado con las preeclámpticas diabéticas (P < 0,05). También, los valores fueron menores en la diabetes de la gestación al compararse con los controles. Estos hallazgos demuestran que existe un alto nivel de estrés oxidativo en las preeclámpticas no diabéticas al compararse con las preeclámpticas diabéticas. Esto puede ser explicado a la luz de estudios recientes que muestran que la resistencia a la insulina puede representar un papel en la patogénesis de la hipertensión durante el embarazo, pero no en la preeclampsia (8) indicando que la resistencia a la insulina no está involucrada en la fisiopatología del incremento de la presión arterial en la preeclampsia. Esto parece contradecir los

estudios anteriores sobre la glucosa y el metabolismo de la insulina en la hipertensión inducida por el embarazo (9-11).

La relación entre los desórdenes hipertensivos del embarazo y la intolerancia a la glucosa, sin embargo, no está claramente establecida. Informes previos mostraron una respuesta atenuada de la glucosa a la insulina intravenosa en la preeclampsia sugiriendo una asociación entre la preeclampsia y la resistencia a la insulina (9-11). En contraste, un estudio reciente reportó una reducción de la resistencia a la insulina durante la preeclampsia junto a una falta de correlación entre la presión arterial promedio y la sensibilidad a la insulina, esto sugiere que la resistencia a la insulina no está involucrada en la fisiopatología del incremento de la presión sanguínea en la preeclampsia (8).

La hipertensión crónica, la diabetes y la obesidad predisponen a las mujeres al desarrollo de preeclampsia (12). También, la obesidad está asociada con un incremento en la disponibilidad de lípidos, incremento de la liberación de ácidos grasos libres a los tejidos, niveles altos de colesterol y triglicéridos, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (13). Las preeclámpticas diabéticas tienen niveles bajos de malonilaldehído y vitamina E comparado con preeclámpticas no diabéticas ( $P < 0,05$  y  $P < 0,05$ , respectivamente). Hasta el momento no existen datos sobre el estado de la vitamina E o el malonilaldehído en preeclámpticas diabéticas. Las mujeres con preeclampsia son relativamente resistentes a la insulina e hiperinsulinémicas tanto durante el embarazo como meses después del parto (13). Estos cambios metabólicos pueden, por lo menos teóricamente, causar una alteración en el balance de la actividad prevención / toxicidad de las lipoproteínas de muy baja densidad y subsecuentemente disfunción de las células endoteliales en el primer trimestre. Los altos niveles de insulina también pueden causar directamente hipertensión por incremento de la actividad simpática o incremento de la reabsorción tubular de sodio (14). Los altos niveles de insulina en la obesidad pueden agravar el estrés oxidativo mediado por las citocinas (15).

Estos hallazgos sugieren que la peroxidación lipídica representa un papel en la patogénesis de la preeclampsia. La demostración de un alto nivel de estrés oxidativo en preeclámpticas no diabéticas da una evidencia indirecta que apoya el concepto que la preeclampsia no está asociada con la resistencia a la insulina. La relativa falta de resistencia a la insulina en la preeclampsia comparado con el embarazo

normal puede reflejar una falla en la adaptación metabólica usual del embarazo debido a la placentación anormal.

## REFERENCIAS

- Hunt J, Wolff S. Oxidative glycation and free radical production: A causal mechanism of diabetic complications. *Free Radic Res Commun* 1991;12-13:115-123.
- Carone D, Loverre G, Grecol P, Capuano F, Selvaggi L. Lipid peroxidation products and antioxidant enzymes in red blood cells during normal and diabetic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:103-109.
- Ghalaut V, Gulati N, Ghalaut P, Kharb S. A study of glucose tolerance test in preeclampsia. *Med J Indones* 1998;17:24-26.
- Kamath U, Rao G, Raghothama C, Rai L, Rao P. Erythrocyte indicators of oxidative stress in gestational diabetes. *Acta Paediatr* 1998;87:676-679.
- Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh G. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:238-240.
- Uotila J, Tuimia R, Aarnio T, Pyykko K, Ahotupa M. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:270-276.
- O'Sullivan J, Mahan C. Diagnostic capabilities of the intravenous glucose tolerance test. *J Chronic Dis* 1973;26:153-161.
- Roberts R, Henricksson J, Hadden D. Insulin sensitivity in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1095-1100.
- Bauman W, Mannen M, Langer O. An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:446-450.
- Burt R. Peripheral utilization of glucose in pregnancy. II. Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1955;6:51-54.
- Sowers J, Salch A, Sokol R. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* 1995;8:1-4.
- Fuh M, Yin C, Pei D, Shen W, Jeng C, Chen Y, et al. Resistance to insulin mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995;8:768-771.
- Dekker G, Sibai B. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: Current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1359-1375.
- Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: The "chicken-and-egg" question. *Hypertens* 1994;12:495-502.
- Cunningham J, Green I. Cytokines, nitric oxide and insulin secreting cells. *Growth Regul* 1994; 4:173-180.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil. Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro Maracaibo.