

Alteración en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos en mujeres que han sufrido preeclampsia

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

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

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, así como el estado androgénico / anabólico en mujeres que tuvieron embarazos complicados con preeclampsia 1 año después del parto y compararlas con un grupo de embarazadas que no presentaron complicaciones.

Método: Se incluyeron en este estudio 64 pacientes de las cuales 33 tuvieron embarazos con preeclampsia y 31 embarazos normales. Se tomaron muestras de sangre para análisis de insulina, glucosa, índice de resistencia a la insulina en ayunas, factor de crecimiento I similar a la insulina, lípidos, andrógenos, globulina fijadora de hormonas sexuales y ácido úrico.

Ambiente: Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. JA Urquinaona".

Resultados: Se encontraron valores significativamente mayores en las preeclámpticas que en el grupo control para la insulina en ayunas, índice de resistencia a la insulina en ayunas, triglicéridos séricos, ácido úrico y presión sanguínea. No se encontró diferencia significativa en el nivel de andrógenos y los niveles de factor de crecimiento I similar a la insulina.

Conclusiones: Las pacientes con historia reciente de preeclampsia demuestran signos de relativa resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia e hiperuricemia al igual que un incremento en la presión sanguínea cuando se les compara con embarazadas normales.

Palabras clave: Preeclampsia. Resistencia a la insulina. Lípidos. Hormonas androgénicas.

SUMMARY

Objective: To evaluate lipid and carbohydrate metabolism, as well as androgenic / anabolic status in women who experienced pregnancies complicated with preeclampsia approximately 1 year after delivery and compare with pregnant women without complications.

Method: 64 patients were included in this study: 33 who had sustained a preeclamptic pregnancy and 31 healthy women, who had experienced a normal pregnancy. Blood was sampled for analyses of insulin, glucose, fasting insulin resistance index, insulin-like growth factor I, lipids, androgens, sex hormone-binding globulin and uric acid.

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

Results: Significantly higher values were found in the preeclampsia than in the control group for fasting insulin, fasting insulin resistance index, serum triglycerides, uric acid and blood pressure. There were no differences in androgen status and insulin-like growth factor I levels.

Conclusions: Patients with recent history of preeclampsia demonstrated signs of relative insulin resistance, hypertriglyceridemia and hyperuricemia as well as increased blood pressure as compared with women who had a normal pregnancy.

Key words: Preeclampsia. Insulin resistance. Lipids. Androgenic hormones.

INTRODUCCIÓN

Las anormalidades en la glucosa, insulina y el metabolismo de los lípidos, generalmente conocido como "síndrome metabólico" se encuentra frecuentemente en pacientes con hipertensión no

tratadas. También se ha demostrado que las mujeres con hiperandrogenismo y/o síndrome de ovario poliquístico son generalmente hiperinsulinémicas con anormalidades lipídicas, hipertensión y con un incremento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (1). Varios estudios han descrito una asociación entre la hiperinsulinemia o la disminución

Recibido: 23-10-01

Aceptado para publicación: 14-06-02

de la tolerancia a la glucosa y la hiperlipemia durante el embarazo por un lado y los desórdenes hipertensivos por el otro. De hecho, se ha demostrado que los niveles elevados de ácidos grasos no esterificados y triglicéridos (2), altos niveles de insulina plasmática en ayunas (3) y alteración en la tolerancia a la glucosa (4) preceden a la aparición de la preeclampsia, aparecen antes de la mitad del embarazo. Sin embargo, el embarazo *per se*, está asociado con un incremento en la concentración de los lípidos en el plasma y una reducción de la sensibilidad a la insulina. No se puede asumir que los cambios observados en el embarazo temprano en la mujer predestinada a desarrollar preeclampsia estén también presentes en la no embarazada.

Recientemente, se demostró que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones hipertensivas durante el embarazo. Laivouri y col. (5) demostraron una ligera hiperinsulinemia en mujeres con preeclampsia previa en muestras tomadas 17 años después del parto. El mismo autor con otros colaboradores (6) reportaron recientemente niveles elevados de testosterona total y libre en las mujeres antes mencionadas. El hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia fuera del embarazo pueden además estar asociados con desarrollo de preeclampsia y/o hipertensión durante el embarazo. El presente estudio fue diseñado para comparar las mujeres cuyos embarazos evolucionaron normalmente y pacientes con preeclampsia aproximadamente 1 año después del parto con respecto al metabolismo de los lípidos y carbohidratos, al igual que el estado androgénico/anabólico y los datos antropométricos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en este estudio 64 pacientes: 33 habían tenido embarazos con preeclampsia y 31 mujeres sanas, que tuvieron embarazos normales durante el año 1999. La preeclampsia leve se definió como presión sanguínea entre 140/90 y 160/110 mmHg y albuminuria de 0,3 a 3,0 g/24 horas y la preeclampsia severa como presión sanguínea > de 160/110 mmHg en combinación con albuminuria que excede 3,0 g/24 horas después de las 20 semanas de gestación. Todas las pacientes tenían presión sanguínea normal sin albuminuria previa a las 20 semanas. Ninguna de las pacientes ni de los controles tenía historia de enfermedad cardiovascular, renal o endocrina. Ninguna tenía diagnóstico de diabetes de la gestación.

Los exámenes de seguimiento se realizaron después del parto en el grupo de embarazadas normales 27 a 60 semanas (promedio 40 semanas) y de 13 a 38 semanas (promedio 25 semanas) en el grupo de la preeclampsia. Ninguna de las pacientes tomaba medicamentos o algún tipo de anticonceptivos orales. La lactancia se completó en todos los casos. Las mujeres llegaron de forma ambulatoria a las 8 de la mañana después de 12 horas de ayuno. La presión sanguínea se midió en posición sentada después de 15 minutos de descanso. Se tomó muestra de sangre, el suero y el plasma separados por centrifugación se almacenaron a -20 grados C hasta el momento del análisis. Se midieron las circunferencias de cintura y cadera y se calculó el índice de masa corporal (IMC)

Métodos analíticos

Las concentraciones séricas de insulina, factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF- I) esteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales se determinó por métodos radioinmunológicos. La glucosa mediante enzimas. El índice de resistencia a la insulina en ayunas se calculó por la fórmula:

$$IRIA = \frac{\text{glucosa en ayunas} \times \text{insulina en ayunas}}{450}$$
 como lo describió Duncan y col. (7) y validada por Cleland y col. (8). Los niveles séricos totales del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF- 1) se determinó después de la extracción por ácido-etanol y se expresó en $\mu\text{g/L}$. La 4-androstano-, 3, 17 -diona (A4), dehidroepiandrosterona (DHA) y su sulfato (DHAS) se determinó después de la extracción con el método de dietil éter (9-11). En este método la DHA fue liberada por hidrólisis térmica antes de la extracción. La testosterona sérica se determinó después de la extracción por éter con anticuerpos dobles.

Los límites de detección y los coeficientes de variación dentro y entre los ensayos fueron para insulina de 2 mU/L, 6 % y 8 %; para IGF-1; 0,6 $\mu\text{g/L}$, 6 % y 10 %; para A-4; 0,6 nmol/L, 6 % y 8 %; para DHA 1,6 nmol/L, 5 % y 7 %; para DHAS 200 nmol/L, 8 % y 12 %; para testosterona 2,9 ng/dL, 6 % y 10 % y para globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) 0,05 nmol/L, 4 % y 8 %, respectivamente.

La testosterona unida a proteínas diferentes a la GFHS, suma de la testosterona libre + la unida a la albúmina se usa como un índice de actividad biológica de la testosterona como lo propuso Partridge (12). Las concentraciones aparentes de

ALTERACIÓN EN EL METABOLISMO

testosterona unida a proteínas diferentes a la GFHS se calcularon de los valores de testosterona libre y unida a la albúmina usando un sistema de ecuaciones derivadas de la ley de las masas en acción (13).

Las concentraciones séricas de los ácidos grasos no esterificados (AGNE) se determinaron enzimáticamente. Las concentraciones de ácido úrico, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) se determinaron por los métodos de laboratorio rutinarios.

Estadísticas

En el texto y los cuadros, los valores son representados en forma de promedio \pm desviación estándar o como promedio y escala de acuerdo a la distribución. El análisis estadístico se realizó usando la prueba t para mediciones no apareadas, la prueba U de Mann-Whitney, regresión lineal, prueba de correlación de rangos de Spearman y el análisis de regresión múltiple y la prueba χ^2 . $P < 0,05$ se consideró significativa. El promedio y la desviación estándar de la insulina plasmática en ayunas y las concentraciones de triglicéridos en nuestra población normal son 10 ± 4 mU/L y $79,65 \pm 44,25$ mg/dL, respectivamente. Para detectar un incremento del 50 % en estas concentraciones en el grupo de preeclampsia con un poder del 80 % y un valor α de 0,05; 10 pacientes en cada grupo serían necesarios para realizar la comparación de los valores de la insulina. El número correspondiente para la comparación de los triglicéridos debería ser 19.

RESULTADOS

Los datos clínicos y antropométricos se presentan en el Cuadro 1. La edad, IMC, índice cintura/cadera y nuliparidad previa no difirieron significativamente entre los grupos. La presión sanguínea sistólica y diastólica fue mayor en el grupo de la preeclampsia durante el seguimiento.

Tanto el peso del recién nacido como la duración del embarazo fueron significativamente menores en el grupo de la preeclampsia, 6 recién nacidos en el grupo de la preeclampsia y 2 en el grupo control se consideraron pequeños para su edad de gestación de acuerdo a las curvas de crecimiento internacionales (14).

Los valores de laboratorio se presentan en el Cuadro 2. La glucosa en ayunas, insulina y valores del IRIA fueron significativamente mayores en el

Cuadro 1
Datos clínicos y antropométricos

	Controles	Preeclampsia previa	P
Número	33	31	
Edad (años)	20 \pm 1	20 \pm 1	0,94
Índice de masa corporal	22,8 \pm 0,7	25,5 \pm 1,3	0,08
Índice cintura/cadera	0,77 \pm 0,01	0,79 \pm 0,01	0,29
Nuliparidad	13	21	0,18
Edad de gestación (semanas)	40,1 \pm 0,3	37,1 \pm 0,8	< 0,01
Peso al nacer (gramos)	3 505 \pm 115	2 896 \pm 183	< 0,01
Presión sanguínea sistólica (mmHg)	109 \pm 2	119 \pm 2	< 0,001
Presión sanguínea diastólica (mmHg)	77 \pm 1	84 \pm 2	< 0,001

Cuadro 2
Datos de laboratorio

	Controles	Preeclampsia previa	P
Colesterol, mg/dL	173,6 \pm 7,7	192,9 \pm 7,7	0,1
Triglicéridos, mg/dL	88,5 \pm 8,9	123,9 \pm 17,7	< 0,05
LDL, mg/dL	100,4 \pm 7,7	115,8 \pm 7,7	0,15
HDL, mg/dL	57,9 \pm 3,86	54,0 \pm 3,86	0,27
AGNE, mmol/L	0,60 \pm 0,05	0,52 \pm 0,05	0,28
Insulina, mU/L	11(7-23)	15(8-56)	< 0,05
Glucosa, mg/dL	89,1 \pm 3,6	98,2 \pm 1,8	< 0,01
IRIA	2,1 (0,8-5,6)	3,2 (1,7-11,7)	< 0,02
Androstenodiona, ng/dL	131,6 \pm 8,6	143 \pm 11,4	0,4
DHA, nmol/L	17,7 \pm 1,3	19,5 \pm 1,9	0,4
DHAS, mmol/L	3 308 \pm 298	3 356 \pm 264	0,91
Testosterona, ng/dL	41,7 \pm 2,9	41,7 \pm 2,9	0,95
GFHS, nmol/L	36,2 \pm 2,6	36,0 \pm 4,0	0,97
NST, mmol/L	0,82 \pm 0,07	0,80 \pm 0,07	0,87
IGF-1, μ g/L	330 \pm 22	342 \pm 24	0,72
Ácido úrico mg/dL	4,01 \pm 0,2	4,87 \pm 0,29	< 0,02

AGNE = ácidos grasos no esterificados; IRIA = índice de resistencia a la insulina en ayunas; DHA = dehidroepiandrosterona; DHAS = sulfato de dehidroepiandrosterona. GFHS = globulina fijadora de hormonas sexuales; NST = testosterona unida a proteínas diferentes a la GFHS; IGF-1 = factor de crecimiento 1 similar a la insulina.

grupo de preeclampsia que en el grupo control. Con respecto al valor de los lípidos, los grupos se diferenciaron significativamente sólo en los triglicéridos con niveles mayores en el grupo de

preeclampsia que en el grupo control. No se encontró diferencia significativa entre los grupos en las variables de los andrógenos o la IGF-1. La concentración de ácido úrico fue significativamente mayor en el grupo de preeclampsia que en el grupo control. Debido a que el intervalo de seguimiento posterior al parto fue significativamente mayor en el grupo control que en el grupo de la preeclampsia, se realizó un análisis de regresión múltiple con el intervalo de seguimiento posparto, presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica e IMC como variables independientes y los datos de laboratorio como variables dependientes. El intervalo de seguimiento posparto no demostró tener una influencia significativa sobre cualquiera de las variables dependientes en alguno de los grupos. Esto es demostrado por los siguientes valores P para las asociaciones con el intervalo de seguimiento posparto: para los triglicéridos $P=0,09$, para ácido úrico $0,38$, para insulina $0,55$, para glucosa $0,37$ y para IRIA $0,75$.

Dentro del grupo de la preeclampsia, los valores de IRIA se correlacionaron significativamente con la GFHS ($r=-0,46$, $P<0,05$) y triglicéridos ($r=0,68$, $P<0,01$) pero no con la presión sanguínea o con el ácido úrico.

El IMC se correlacionó significativamente con el IRIA ($r=0,46$, $P<0,05$), insulina ($r=0,51$, $P<0,05$), triglicéridos ($r=0,58$, $P<0,01$), ácido úrico ($r=0,60$, $P<0,01$), presión sanguínea sistólica ($r=0,55$, $P<0,01$) y diastólica ($r=0,49$, $P<0,05$) pero no con las concentraciones de glucosa. Dentro del grupo control no se demostró correlación significativa correspondiente.

No se encontró relación entre la severidad de la preeclampsia y las alteraciones metabólicas, motivado a que la estratificación de las pacientes con preeclampsia leve ($n=22$) y severa ($n=9$) no reveló ninguna diferencia entre estos subgrupos en relación con los valores de laboratorio antes mencionados.

DISCUSIÓN

Numerosos estudios han demostrado alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos en embarazadas destinadas a desarrollar preeclampsia (3,4,15) y aun con preeclampsia establecida (16). Nuestros resultados muestran que las pacientes con preeclampsia tienen manifestaciones de laboratorio de resistencia a la insulina (por ejemplo, incremento de la glucosa en ayunas, insulina, IRIA e

hipertrigliceridemia), en relación con embarazadas controles sanos, y aun en no embarazadas. Nuestros resultados concuerdan con los de Laivouri y col. (5), quienes demostraron ligera hiperinsulinemia en pacientes con historia de preeclampsia en un seguimiento de 17 años. Sin embargo, en contraste con su estudio, también encontramos un incremento en los niveles de triglicéridos, glucosa y ácido úrico en las mujeres con preeclampsia previa. No podemos, sin embargo, excluir que las diferencias en los valores metabólicos entre los grupos pudieran ser parcialmente explicadas por un relativo sobrepeso en las pacientes con preeclampsia (aunque el IMC no fue significativamente diferente entre los dos grupos), debido a la correlación entre el IMC, IRIA, insulina, triglicéridos y ácido úrico en el grupo de preeclampsia.

Se han propuesto tres mecanismos para relacionar la hiperinsulinemia y la hipertensión (17). Primero, la activación de los nervios simpáticos por la insulina resultando en un aumento en la constricción vascular. Segundo, los cambios estimulados por la insulina en el crecimiento vascular pueden llevar a remodelación de los vasos de resistencia y un incremento secundario en la resistencia vascular periférica. Aunque la preeclampsia es una enfermedad de relativa poca duración, los cambios estructurales en la vasculatura son vistos en pacientes preeclámpticas (18). Tercero, es posible la retención de sodio y agua por el riñón, debido a la acción natriurética directa de la insulina. Se conoce que la excreción de sodio está alterada en la preeclampsia, documentada por estudios de la capacidad de excreción renal después de la infusión salina aguda (19). Finalmente, un flujo catiónico modificado, producto de una inhibición mediada por la insulina de la bomba Na^+/K^+ dependiente de la ATPasa lleva a la acumulación de Na^+ intracelular, por eso se sensibiliza la vasculatura a los agentes presores, lo cual no puede ser excluido (20). En efecto, se ha observado un aumento en la capacidad del suero para inhibir la ATPasa Na^+/K^+ en las mujeres preeclámpticas (21).

Debido a que los triglicéridos son los lípidos predominantes en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), el incremento en la concentración de triglicéridos en el grupo de la preeclampsia probablemente puede ser explicado por la reducción de la sensibilidad a la insulina, debido a que la insulina inhibe la secreción hepática de VLDL (22). Esto es apoyado con la correlación cercana entre el IRIA y los triglicéridos encontrada en el presente

estudio. En la preeclampsia, el aumento de la acumulación de triglicéridos en las células endoteliales (23) que lleva al daño, es mediado por un incremento en la captación del AGNE que por el de VLDL por la célula endotelial (24). El incremento en los niveles del AGNE en la preeclampsia ha sido demostrado en varios estudios (25,26). En nuestro estudio podemos concluir que éste no es el caso cuando no hay embarazo en estas pacientes. La preeclampsia se describe como un desorden de las células endoteliales (27). Además, podemos concluir que la alteración en el metabolismo lipídico que es un pre requisito para la disfunción endotelial en la preeclampsia (por ejemplo, incremento en las concentraciones de AGNE) no está presente fuera del embarazo.

El ácido úrico fue significativamente mayor en el grupo de la preeclampsia que en el grupo control en el presente estudio. La hiperuricemia es un componente inherente del "síndrome metabólico" y se correlaciona en forma cercana con la resistencia a la insulina y la hipertrigliceridemia (28). El mecanismo subyacente es desconocido. Sin embargo, el ácido úrico se origina de un incremento en el recambio y la degradación de sustancias como el ATP. El incremento de la lipólisis y la reesterificación del AGNE en el "síndrome metabólico" (22) puede ser un estímulo para tal incremento en el recambio del ATP (28). No se puede excluir, sin embargo, que el incremento de los niveles de ácido úrico en el grupo con preeclampsia refleje una disfunción renal residual después de un embarazo complicado más que un defecto metabólico que estuviera presente antes del embarazo. Esta última posibilidad puede ser apoyada por los hallazgos de Laivouri y col. (5) de niveles de ácido úrico normal en muestras recolectadas 17 años después del parto en mujeres con preeclampsia previa.

Nuestros hallazgos de niveles séricos normales de testosterona total y biológicamente activa en mujeres con preeclampsia previa es una diferencia con los niveles elevados reportados por Laivouri y col. (6). La hiperinsulinemia debida a resistencia a la insulina se cree que aumenta la síntesis de andrógenos ováricos y reduce la síntesis hepática de GFHS (1). Una correlación significativamente negativa entre el IRIA y la GFHS se demostró en el grupo de preeclampsia. Sin embargo, con la excepción de los altos valores de insulina e IRIA en las pacientes preeclámpticas, los estados anabólicos y androgénicos, incluyendo los niveles de GFHS,

fueron muy similares en los dos grupos. Es importante notar que aunque la IRIA fue significativamente mayor en el grupo de la preeclampsia que en el grupo control, sólo una minoría de nuestras pacientes preeclámpticas (24 %) fueron verdaderamente resistentes a la insulina. Además, es posible que los niveles de insulina en nuestras pacientes preeclámpticas no fueran lo suficientemente altos para afectar tanto la síntesis de esteroides gonadales como la síntesis hepática de GFHS. Sin embargo, el grado de hiperinsulinemia encontrado por Laivouri y col. (5) en mujeres con preeclampsia previa fue similar al encontrado en nuestras pacientes, como reflejo de los valores de insulina en ayunas. Debido a que las pacientes en ese estudio son más de 10 años mayores a las incluidas en nuestro estudio, ellas han estado hiperinsulinémicas por más tiempo. Esta hiperinsulinemia de larga duración puede haber causado cierta androgenización de los ovarios (1) lo cual puede explicar los niveles elevados de testosterona encontrados en el estudio.

Para resumir nuestros hallazgos, hemos demostrado que aunque la mayoría de nuestras pacientes que sufrieron preeclampsia durante sus embarazos no pueden ser asignadas al diagnóstico de "síndrome metabólico", debido a que las alteraciones metabólicas son muy sutiles, aun así presentan incremento en las concentraciones plasmáticas de insulina, glucosa, triglicéridos y ácido úrico. Se requieren grandes estudios prospectivos relacionando los valores en el embarazo de estas variables para desarrollar preeclampsia, incluyendo el ajuste del efecto hereditario del IMC sobre estos valores para aclarar el impacto de varios grados de alteraciones metabólicas sobre esta complicación del embarazo.

REFERENCIAS

1. Rosenfeld R. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Ballieres Clin Obstet Gynecol* 1997;11:307-333.
2. Lorentzen B, Endresen M, Clausen T, Henriksen T. Fasting serum free fatty acid and triglycerides are increased before 20 weeks of gestation in women who later develop preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1994;13:103-109.
3. Sowers J, Salch A, Sokol R. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* 1995;8:1-4.
4. Solomon C, Graves S, Greene M, Seely E. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994;23:717-721.

5. Laivuori H, Tikkanen M, Ylikorkala O. Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2908-2911.
6. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E, Vinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:344-347.
7. Duncan M, Singh B, Wise P, Carter G, Alaghand-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995;346:120-121.
8. Cleland S, Petrie J, Morris A, Ueda S, Dorrian C, Connell J. FIRI: A fair insulin resistance index? *Lancet* 1996; 347:770.
9. Brody S, Calström K, Lagrelius A, Lunell N, Rosenborg L. Serum levels of 4-androstene-2,17-dione in menstruating and postmenopausal women. Evaluation of a radioimmunoassay and correlation to bone mineral content and endometrial pathology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:531-534.
10. Caiström K, Brody S, Lunell N, Lagrelius A, Möllersström G, Pousette A, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and dehydroepitandrosterone in serum: Age and sex-related differences. *Maturitas* 1988;10:297-306.
11. Stege R, Eriksson A, Henriksson P, Calström K. Orchidectomy or estrogen treatment in prostatic cancer: Effects on serum levels of adrenal androgens and related steroids. *Int J Androl* 1987;10:581-587.
12. Partridge W. Serum bioavailability of sex hormones. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:259-278.
13. Sjödergård R, Bläckström T, Shanbag V, Carstensen H. Calculation of free and bound fractions of testosterone and estradiol-17 beta to plasma proteins at body temperature. *J Steroid Biochem* 1982;18:801-804.
14. Marsal K, Persson P, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated fetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85:843-848.
15. Suhonen L, Teranio K. Hypertension and preeclampsia in women with gestational glucose intolerance. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:269-272.
16. Kaja R, Tikkanen M, Viinika L, Ylikorkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995;85:353-356.
17. De Fronzo R, Ferrannini E. Insulin resistance: A multifaced syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
18. Aalkjaer C, Johannesen P, Pedersen F, Rasmussen A, Mulvan M. Morphology and angiotensin II responsiveness of isolated resistance vessels from patients with preeclampsia. *Scand J Lab Clin Invest* 1984;44:57-60.
19. Brown M, Gallery E, Ross M, Esber R. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:297-307.
20. Graves S, Adler G, Steunkel C, Sharma K, Brema A, Majzoub J. Increases in plasma digitalis-like factor activity in response to insulin-induced hypoglycemia. *Neuroendocrinology* 1989;49:586-591.
21. Graves S, Lincoln K, Cook S, Seely E. Digitalis-like factor and digoxin-like immunoreactive factor in diabetic women with preeclampsia, transient hypertension of pregnancy, and normotensive pregnancy. *Am J Hypertens* 1995;8:5-11.
22. Frayn K. Insulin resistance and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1993;4:197-204.
23. Lorentzen B, Endresen M, Hovig T, Haug E, Henriksen T. Serum from preeclamptic women increase the content of triglycerides and reduce the release of prostacyclin in cultured endothelial cells. *Thromb Res* 1991;63:363-372.
24. Endresen M, Lorentzen B, Henriksen T. Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumins leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:440-447.
25. Hubel C, McLaughlin M, Evans R, Hauth B, Sims C, Roberts J. Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malöndialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decreased within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:975-982.
26. Lorentzen B, Drevon C, Endresen M, Henriksen T. Fatty acid pattern of sterified and free acids in sera of women with normal and pre-eclamptic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:530-537.
27. Roberts J, Taylor R, Musci T, Rodgers G, Hubel C, McLaughlin M. Preeclampsia: An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1200-1204.
28. Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen U. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:25-29.

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