

Resistina circulante en mujeres venezolanas embarazadas sanas o con preeclampsia

Circulating resistin in venezuelan healthy pregnant women or with preeclampsia

316

Elsa Camacho¹, elsacamacho500@gmail.com, <https://orcid.org/000-0003-1270-6230>, María Gabriela Matos¹, <https://orcid.org/0000-0001-7290-5237>, gbrielamatosu@gmail.com, Mariela Pastorello¹, pastorellom@gmail.com, <https://orcid.org/000-0002-2805-3783>, Damayza Escalona¹, damayzaescalona@gmail.com, <https://orcid.org/000-0002-9482-5358>, Anita Israel^{1*}, <https://orcid.org/0000-0003-1812-0759>

¹Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. *Email: astern88@gmail.com

Resumen

La preeclampsia (PE) es una de las primeras causas de muerte materno-fetal que constituye un problema de salud pública a nivel nacional. La PE es un síndrome exclusivo de la gestación humana y responsable de una alta morbi-mortalidad perinatal, cuyas manifestaciones incluyen: hipertensión arterial, proteinuria y edema. Existe evidencia que su incidencia es cuatro veces mayor en mujeres diabéticas tipo 1 que en las mujeres no diabéticas; y también incrementa en mujeres con síndrome metabólico y resistencia a la insulina. La resistina es una proteína derivada del tejido adiposo y la placenta involucrada en el desarrollo de la resistencia a la insulina que podría estar involucrada en la PE. Para evaluar esta posibilidad se cuantificaron los niveles plasmáticos de resistina en mujeres con embarazo normal y con preeclampsia en una población de 30 mujeres venezolanas. Se evaluaron muestras de plasma mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex Pro Assays). Nuestros hallazgos muestran incrementos significativos de los niveles plasmáticos de insulina y resistina en las mujeres con PE. Mediante el análisis de correlación de Spearman en todos los sujetos se demostró una asociación positiva entre PAS y resistina ($r = 0,4841$; $p < 0,006$), asociado a una correlación positiva entre PAS y proteinuria, glucosa y óxido nítrico. Los resultados sugieren que el incremento en la resistina podría estar asociado al desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con PE. Igualmente indican que la cuantificación de esta adipocina circulante podría constituir un biomarcador prometedor para predecir la aparición de la diabetes gestacional en la mujer preecláptica.

Palabras clave: preeclampsia, resistina, resistencia a la insulina.

Abstract

Preeclampsia (PE) is one of the leading causes of maternal-fetal death, constituting a public health problem at national level. PE is an exclusive syndrome of human pregnancy and responsible for high perinatal morbidity and mortality, whose manifestations include: hypertension, proteinuria and edema. There is evidence that PE incidence is four times higher in diabetic type 1 women than in non-diabetic women; and increases in women with metabolic syndrome and insulin resistance. Resistin is a protein derived from adipose tissue and placenta involved in the development of insulin resistance which could be related to PE. For this reason we assess plasma levels of resistin in women with normal pregnancy and with preeclampsia in a population of 30 venezuelan woman. Plasma samples were evaluated by multiplex microsphere analysis (Bio-Plex Pro Assays). Our results show increased insulin and resistin plasma levels in women with PE. Spearman correlation analysis in all subjects showed a positive association between SBP and resistin ($r = 0.4841$, $p < 0.006$) associated with a positive correlation between SBP and proteinuria, glucose and nitric oxide. Our results suggest that an increase in resistin could be associated with the development of insulin resistance in PE. Therefore, the quantification of this adipokine could be a promising biomarker to predict the onset of gestational diabetes in preeclamptic women.

Key words: preeclampsia, Resistin, Insulin resistance.

La preeclampsia constituye una de las causas principales de morbilidad y mortalidad neonatal y materna en todo el mundo. Es un trastorno multifactorial caracterizado por la aparición de hipertensión arterial en la segunda mitad del embarazo (≥ 20 semanas de gestación), acompañada de proteinuria y disfunción endotelial^{1,2,3}. Ahora bien, en mujeres con diabetes mellitus pre-gestacional (tipo 1 o tipo 2), el riesgo de sufrir PE se incrementa alrededor de cuatro veces en comparación con las mujeres no diabéticas⁴; igualmente las mujeres con síndrome metabólico también están en alto riesgo de sufrir PE⁵. Se sabe que el síndrome metabólico y diabetes tipo 2⁶ se encuentran asociados a la resistencia a la insulina; y el embarazo por sí mismo induce resistencia a la insulina, especialmente después de 20 semanas de gestación^{7,8}. Efectivamente, el embarazo es un estado único caracterizado por resistencia a la insulina fisiológica que se resuelve después del parto⁹. Sin embargo, los mecanismos responsables de la resistencia a la insulina y su posible asociación con la PE no están aun totalmente esclarecidos.

Recientemente, las investigaciones se han centrado en nuevos potenciales mediadores de la resistencia a la insulina en diabetes mellitus gestacional (DMG), tales como la adipocina: resistina. Las adipocinas tienen efectos sobre la secreción y la acción de la insulina, el gasto energético, la inflamación, la regulación de la adipogénesis y la reproducción¹⁰; y las mismas han sido implicadas en la regulación de la resistencia a la insulina durante el embarazo. El tejido adiposo se considera su fuente principal, pero durante el embarazo también pueden producirse en la placenta. La resistina es secretada por los macrófagos, monocitos y tejido adiposo blanco; reduce la absorción de glucosa de los adipocitos, aumenta la glucosa en plasma y promueve inflamación y resistencia a la insulina¹¹. Durante la diabetes mellitus gestacional, la resistina disminuye la sensibilidad a la insulina y aumenta la resistencia a la insulina^{12,13}. La placenta también sintetiza y secreta resistina a la circulación materna y contribuye con los niveles circulante de dicha hormona en el embarazo^{14,15}, lo cual promueve el incremento en la resistencia a la insulina, la disminución de la sensibilidad a la insulina y la hiperglicemia post-prandial que conduce a la diabetes gestacional¹⁴. Aunado a ello, se ha reportado que la insulina estimula la liberación de resistina desde la placenta humana¹⁶, lo que apoya su papel en la inducción de resistencia a la insulina durante el embarazo¹⁶.

Con el fin de establecer la posible correlación entre el incremento de la presión arterial en PE y las alteraciones de los niveles circulantes de resistina, en el presente estudio se determinaron los niveles plasmáticos de esta adipocina en un grupo de mujeres venezolanas embarazadas sanas

o con PE. Aunado a ello, se sugiere a la resistina circulante como un posible biomarcador prometedor en la diabetes mellitus gestacional y/o en la mujer preecláptica.

Población y Muestra. Reclutamiento y selección de los sujetos

Se realizó un estudio experimental controlado en mujeres embarazadas sanas y en mujeres con preeclampsia que cumplan con los requisitos de inclusión en el estudio. Se seleccionaron aquellas pacientes que acuden al servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Caracas (HUC), Los Chaguaramos, Municipio Libertador, Caracas-Venezuela. Las participantes fueron mujeres embarazadas que acudieron al servicio de obstetricia del HUC en sala de emergencia entre las fechas del mes de Junio del 2014 hasta julio 2015 y, que residen en la ciudad de Caracas.

La población estuvo conformada por 30 mujeres embarazadas comprendida entre: 17 mujeres embarazadas sanas y 13 mujeres embarazadas con preeclampsia, en edades comprendidas entre 17 hasta 40 años y con edades gestacionales entre 28 y 40 semanas o en el último trimestre de embarazo.

Se establecieron como criterios de exclusión: hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, angiopatía, retraso mental, trastornos neurológicos, embarazo múltiple, enfermedad renal crónica, pacientes con índice de masa corporal igual o superior a 30 Kg/m², infección materna o fetal, y anomalías congénitas del feto. A las pacientes seleccionadas se les realizó un examen físico, medición de la presión arterial con el uso de un esfigmomanómetro de mercurio y se les tomó las muestras biológicas.

Todas las voluntarias firmaron y fecharon con anterioridad (antes de la recolección de las muestras biológicas), el consentimiento informado luego de haber leído con detenimiento el mismo, donde un personal entrenado les explicó en forma oral y escrita de manera sencilla en que consiste el estudio y que análisis se realizarán con sus muestras biológicas. Asimismo, las participantes aclararon sus dudas con el investigador que estaba a cargo.

Todos los procedimientos empleados fueron sometidos ante el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela, y cumplieron con la Declaración de Helsinki para estudios de experimentación con seres humanos (1975 y revisada en 1983).

Muestras Biológicas

Las condiciones pre-analíticas fueron las recomendadas mundialmente para este tipo de valoraciones: Las muestras de sangre se obtuvieron en ayunas de 8-12 horas y sin dieta previa habitual, desde la vena antecubital del brazo (izquierdo o derecho) mediante venipunción directa en la región antecubital con agujas múltiples (Venojet®),

utilizando tubos con acelerador de coagulación (Vacutainer®). Inmediatamente, se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. Se separó el plasma para la cuantificación de las concentraciones plasmáticas de las quinocinas y determinación del perfil lipídico. Las alícuotas de plasma se almacenaron a una temperatura de -80°C hasta su posterior análisis.

Determinación de la presión arterial (PA) y de la frecuencia cardíaca (FC)

En posición supina, se determinó la PA sistólica (PAS) y diastólica (PAD) con el uso de un esfigmomanómetro de mercurio, que se colocó en el brazo izquierdo. El valor de la presión arterial media (PAM) se calculó mediante la siguiente fórmula: $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$.

Métodos Bioquímicos

Se determinó los valores de glicemia, triglicéridos, colesterol total y c-HDL, por métodos enzimáticos, utilizando el estuche comercial (Stanbio). Los valores de referencia para las variables estudiadas fueron, glicemia: 70–105 mg/dL; colesterol total <200 mg/dL; c-HDL <150 mg/dL y triglicéridos >60 mg/dL.

Cuantificación de la excreción urinaria de proteínas totales

Se empleó el método colorimétrico basado en el método de Biuret, en el cual se determina la cantidad de proteínas presentes en la orina mediante la formación de un quelato coloreado, donde ocurre una reacción entre los iones cúpricos y los enlaces peptídicos¹⁷. El método se fundamenta en la co-precipitación de proteínas totales de la muestra, en presencia del reactivo de rojo Ponceau y la adición del ácido tricloroacético. Brevemente, las muestras de orina fueron centrifugadas para eliminar células tubulares y los oxalatos, a 50 µl orina, se le adicionaron 500 µl del reactivo de rojo Ponceau (40 g/L) y ácido tricloroacético (300 g/L). Seguidamente se centrifugó a 12.000 r.p.m., durante 10 minutos. El precipitado formado fue resuspendido mediante la adición de 1,0 mL de hidróxido de sodio (8 g/L) y la concentración de proteínas urinarias se cuantificó espectrofotométricamente a 560 nm. La concentración de proteínas en orina se calculó mediante una curva estándar de albúmina sérica de bovino a concentraciones comprendidas entre 0,125 a 8 mg/mL. Los resultados se expresaron como mg de proteína/100 gramos de peso corporal.

Determinación de la producción de óxido nítrico (ON)

La producción de ON fue determinada colorimétricamente como una medida de la producción de nitratos/nitritos formados. Este ensayo consiste en determinar la acumulación de nitrito (producto final estable de la síntesis de ON) en el sobrenadante mediante la reacción de Griess¹⁸. Para ello, 100 µL de plasma fueron colocados en placas de 96 pozos, mezclados con 50 µL de sulfanilamida 1% m/v (en ácido fosfórico al 2,5% m/v) e incubados a 4°C por 10 minutos; seguidamente se agregó 50 µL de diclorhidrato de naftiletildiamina 0,1% m/v, se mezcló e incubó a 4°C por 10 minutos adicionales para completar la reacción de

diazotación. Paralelamente se construyó una curva patrón con nitrato de sodio. Se determinó la densidad óptica a 540 nm y la concentración de nitrato formado fue expresada en µM.

Determinación de adipocinas plasmáticas

Todas las muestras de plasma se evaluaron por duplicado mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex Pro Assays Cytokine, Chemokine and Growth Factors, Life Science Grup, BIORAD). Brevemente, el sistema Bio-Plex® se basa en tres núcleos tecnológicos. El primero constituye una tecnología novedosa que emplea hasta 100 microesferas de poliestireno (5,6 µm) o magnéticas (8 µm), teñidas fluorescentemente codificadas con un código espectral (Tecnología xMAP), la cual permite la detección simultánea de 100 moléculas diferentes en uno solo de los pozos de la microplaca de 96 pozos. El segundo es un citómetro de flujo con dos rayos láser asociados a un sistema óptico que permite cuantificar las diferentes moléculas unidas a la superficie de las microesferas. El tercero está constituido por un procesador de señal digital de alta velocidad que maneja los datos de fluorescencia con alta eficiencia. Esta técnica permitió estudiar en forma simultánea las concentraciones circulantes de Péptido C, Grelina, GIP, GLP-1, Glucagón, Insulina, Leptina, PAI-1, Resistina, Visfatina, Adiponectina y Adipsina.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como la media ± error estándar de la media (E.E.M.). Se evaluó la distribución de los datos mediante las pruebas de normalidad de Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Jarque-Bera. Se empleó la t-Student y el análisis de varianza (ANOVA) con análisis post-hoc para comparar los grupos experimentales sujetos a éste estudio. Las correlaciones entre las variables fueron realizadas con la prueba de correlación de Spearman. Se consideró significativo $p < 0,05$. Se utilizó el programa GraphPad InStat (GraphPad Software, Inc).

Características de las pacientes

Las características clínicas de las pacientes se describen en la Tabla I. Como se observa, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad, peso, talla, edad gestacional e índice de masa corporal entre ambos grupos estudiados. Por el contrario los valores de PAS, PAD, PAM y FC fueron significativamente superiores en las mujeres con preeclampsia al compararlas con las mujeres embarazadas sanas. Efectivamente, las mujeres con preeclampsia han sido clasificadas por una elevación de la presión arterial de +20 mmHg y, con valores superiores a 140 mmHg en la presión arterial sistólica, y superior a 78 mmHg en la presión arterial diastólica, con una presión arterial media igual o superior a 105 mmHg.

Tabla I. Características Clínicas de las pacientes embarazadas controles y con preeclampsia			
Parámetro	Mujeres embarazadas sanas	Pacientes Preeclámpticas	P
N=30	N= 17	N= 13	
Edad (años)	26,47 ± 0,92	28,62 ± 2,70	NS
Peso (kg)	71,80 ± 2,97	74,24 ± 2,46	NS
Talla (cm)	1,60 ± 0,02	1,59 ± 0,01	NS
IMC (Kg/m ²)	28,4 ± 0,91	29,33 ± 0,99	NS
Edad gestacional	35,5 ± 1,08 (28 - 40 sem)	35,38 ± 0,99(29 - 41 sem)	NS
PAS (mmHg)	112,90 ± 2,26	153,58 ± 2,74 ***	<0,0001
PAD (mmHg)	74,20 ± 1,81	103,16 ± 3,61****	<0,0001
PAM (mmHg)	87,10 ± 1,81	119,97 ± 2,61****	<0,0001
FC (lpm)	76,60 ± 1,33	106,75 ± 5,23****	<0,0001

NS: no significativo *p<0,05; **p<0,01; ****p<0,0001 comparado con el CONTROL

Parámetros de Laboratorio

Los parámetros de laboratorio se describen en la Tabla II, donde se puede apreciar incrementos estadísticamente significativos en los valores de glicemia, nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteinuria, creatinina, eosinófilos y neutrófilos en mujeres embarazadas preeclámpticas al compararlos con las mujeres embarazadas sanas. En las mujeres embarazadas con preeclampsia se observó una tendencia a la trombocitopenia aunque no resultó significativa. Adicionalmente, se analizó la presencia de nitratos en las muestras de plasma de las pacientes y se encontró un aumento significativo de los nitratos en las mujeres embarazadas con preeclampsia.

Tabla II. Parámetros de laboratorio de mujeres embarazadas sanas y con preeclampsia			
Parámetro	Mujeres embarazadas sanas	Pacientes Preeclámpticas	P
N=30	N= 17	N=13	
Glicemia (mg/dL)			
BUN (mg/dL)	73,50 ± 2,46	86,23 ± 5,2*	0,0305
Proteinuria (mg/dL)	11,40 ± 1,23	17,61 ± 2,10*	0,0123
Creatinina plasmática (mg/dL)	0	4,0 ± 2,4 ***	0,0001
Eosinófilos (0-10%)	0,54 ± 0,02	0,66 ± 0,05*	0,042
Plaquetas (10 ³ U/L)	1,66 ± 0,33	0,4 ± 0,29**	0,0018
Glóbulos blancos (10 ³ U/L)	252 ± 14,62	246,07 ± 23,60	NS
Nitritos µM	10,44 ± 0,59	13,88 ± 1,55*	0,0345
	57,6 ± 5,02	124,09 ± 5,13***	0,0001

NS: no significativo *p<0,05; **p<0,01; ****p<0,0001 comparado con el control.

Niveles plasmáticos de adipocinas en mujeres embarazadas sanas y en pacientes con preeclampsia (pg/ml)

Bajo nuestras condiciones experimentales, de las adipocinas evaluadas en las muestras de plasma, solo los valores plasmáticos de la resistina mostraron incrementos significativos en el grupo de pacientes con preeclampsia comparados con el grupo de embarazadas sanas. Estos aumentos estuvieron asociados a niveles incrementados de Insulina (Tabla III).

Tabla III. Niveles plasmáticos de adipocinas en mujeres embarazadas sanas y en pacientes con preeclampsia (pg/ml)			
Parámetro	Mujeres embarazadas sanas	Pacientes Preeclámpticas	P
N=30	N= 17	N=13	
INSULINA RESISTINA	281,0 ± 138 6989,5 ± 1510,51	689,49 ± 174* 10304,61 ± 1404.25*	0,0434 0,039

Correlación entre la PAS, los parámetros clínicos de laboratorio y las adipocinas plasmáticas

Al establecer la posible correlación entre los valores de PAS y los parámetros de laboratorio calculado por la correlación de Spearman en todos los sujetos, se encontró que existe una la correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la PAS vs. proteinuria (r=0,8192; p=0,0001), PAS vs. glicemia (r=0,450; p<0,05) y PAS vs. ON (r=0,7419; p=0,0004). Igualmente, se muestra que la Insulina y la resistina mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa con los valores de PAS (Tabla IV).

Tabla IV. Análisis de la correlación de Spearman entre la PAS versus las características clínicas y adipocinas en mujeres embarazadas sanas y con preeclampsia

	r	P
PAS & PROTEINURIA	0,8192	0,0001
PAS & GLICEMIA	0,4150	0,0281
PAS & ON	0,7419	0,0004
PAS & RESISTINA	0,4841	0,0067
PAS & INSULINA	0,4787	0,0100

Discusión

S

Se ha establecido que el incremento de la producción de ON en el endotelio vascular y su bioactividad normal constituyen mecanismos críticos que explican la adaptación hemodinámica en el embarazo normal¹⁹. Ahora bien, la característica más importante observada en la PE es la vasoconstricción generalizada. Debido a ello, se ha propuesto la existencia de una alteración endotelial en la síntesis de ON. Por otra parte, debido a la alta reactividad del ON en transformarse en nitratos y nitritos, se postula que posiblemente exista una baja bioactividad del mismo. Debido a ello, muchos investigadores han realizado estudios clínicos en mujeres embarazadas con PE versus mujeres embarazadas controles, para evaluar la concentración sérica de nitratos y nitritos. Nuestros hallazgos en mujeres con preeclampsia, demuestran niveles elevados de nitritos (metabolito de ON) en la circulación periférica de embarazadas complicadas por preeclampsia comparados con embarazadas normales. Aún más, el análisis de la correlación de Spearman de todas las pacientes mostró una correlación positiva y significativa entre los valores de PAS y nitritos plasmáticos. Estos datos son difíciles de conciliar con el concepto

que la reducción de la actividad de NOS endotelial materna como la causa de la preeclampsia. Hasta la fecha, los estudios acerca de los niveles circulantes de ON en la preeclampsia son múltiples pero conflictivos. Efectivamente, se ha reportado incrementos²⁰⁻²², disminución²³ o ninguna alteración^{24,25} de los niveles plasmáticos de ON en la PE. Las discrepancias pueden surgir como resultado de las fluctuaciones en los niveles de ON que resultan de la condición médica del paciente, de la intervención o de la dieta. Nuestros hallazgos de valores incrementados se ven avalados por los reportados por Nobunaga y col.²⁶, quienes demuestran en un estudio amplio de más 400 pacientes, la presencia de niveles elevados de metabolitos de ON en plasma de mujeres con preeclampsia en comparación con embarazo normal. Estos resultados sugieren que el aumento de circulación los niveles de ON encontrados en PE podrían representar un aumento compensatorio de la producción endotelial y plaquetaria de ON aunado a una reducción en su degradación. Colectivamente, estos datos sugieren que los altos niveles de metabolitos circulantes de ON son posiblemente un epifenómeno resultante de la vasoconstricción en la preeclampsia. Sin embargo, la presencia de una alta presión arterial materna indica que los niveles elevados séricos de ON no puede compensar la vasoconstricción que ocurre en preeclampsia, lo que sugiere que la vasculatura de pacientes con preeclampsia, de alguna manera resulta insensible o resistente a los efectos del ON.

El tejido adiposo no solo está involucrado en el almacenamiento de energía sino que también funciona como un órgano endocrino que secreta varias moléculas bioactivas denominadas colectivamente adipocinas. Las mismas están involucradas en una amplia gama de procesos fisiológicos que incluyen hemostasia, metabolismo de lípidos, aterosclerosis, regulación de la presión arterial, sensibilidad a la insulina y angiogénesis. Varias adipocinas también influyen en la inmunidad y la inflamación. Durante el embarazo la placenta produce y secreta citocinas y adipocinas, que incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleucina-6 (IL-6), la leptina, la adiponectina, la resistina, visfatin y apelin²⁷⁻³³. Además de regular metabolismo energético materno y la sensibilidad a la insulina en el embarazo normal, las adipocinas han sido implicadas en las complicaciones del embarazo como la diabetes mellitus gestacional y la PE^{16,34-37}. Se han demostrado alteraciones en los niveles circulantes de las adipocinas como la adiponectina, resistina, leptina, visfatina, RBP4 y vaspina durante la DMG y PE³⁸⁻⁴¹.

En el presente estudio se demuestra la desregulación de la adipocina: la resistina, en mujeres embarazadas venezolanas con PE, cuya condición fue confirmada por la clara manifestación del incremento en la presión arterial y la proteinuria. Aunado a ello, las mujeres embarazadas con PE mostraron incrementos significativos en los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. Aún más, nuestros hallazgos demuestran que los valores de PAS de la población de pacientes embarazadas se correlacionaron positivamente con los valores de resistina plasmática ($P=0,0067$), insulina

($P=0,01$), glicemia ($P=0,0067$) y proteinuria ($P=0,0067$), sugiriendo la coexistencia de PE con resistencia a la insulina materna y diabetes mellitus gestacional (DMG) en el último trimestre del embarazo. Este estudio constituye la primera descripción en que se relacionan las variables de presión arterial y los niveles circulantes de resistina en PE.

La resistina es una hormona secretada por monocitos, macrófagos y adipocitos. Los estudios en animales han demostrado que la resistina induce resistencia a la insulina y reduce la tolerancia a la glucosa al interferir con la captación de glucosa en el hígado¹¹. Sin embargo, el papel de la resistina en la fisiología del embarazo y las complicaciones del embarazo aún no ha sido esclarecido. El presente estudio se demostró que los niveles de resistina se encuentran significativamente elevados en las pacientes con PE cuando se comparan con el grupo de embarazadas control. Resultados similares fueron reportados por Song y col.³⁹ y Seol y col.⁴² quienes también demostraron que los niveles de resistina del suero materno se encuentran significativamente elevados en mujeres embarazadas con PE al compararlas con las embarazadas normales.

Existe evidencia que indica que ni el tejido adiposo ni la placenta son la fuente del incremento de la resistina en la PE. En efecto, se ha demostrado que no existe diferencia entre los niveles de resistina placentaria entre las mujeres con PE y con embarazo normal⁴² y se ha demostrado que la expresión de resistina es baja en el tejido adiposo y se mantiene constante a lo largo de todo el embarazo³¹. Desde que la resistina puede ser secretada por monocitos, los cuales están regulados por varios mediadores inflamatorios⁴³ y debido a que la PE se considera una enfermedad inflamatoria sistémica y la activación de monocitos es un rasgo característico de un estado inflamatorio, se podría inferir que el aumento de los niveles de resistina en plasma en PE podría estar asociado con la activación de monocitos debido a una respuesta inflamatoria sistémica. En efecto, se ha demostrado la presencia de concentraciones elevadas de TNF- α e IL-6 en la circulación materna en PE^{36,38,44-48}. Igualmente, Szarka y col.⁴⁹ demostraron que los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , las quimioquinas IL-8, IP-10 y MCP-1, así como las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1, se encuentran incrementados en PE comparados con embarazadas normales, lo que resulta en un entorno sistémico proinflamatorio. Estos niveles elevados de citoquinas proinflamatorias en la circulación materna podrían jugar un papel central en la respuesta inflamatoria sistémica, así como en la disfunción endotelial generalizada característica del síndrome materno de preeclampsia. Se ha sugerido que estos aumentos de las concentraciones de citoquinas explican el mecanismo subyacente de la activación de los leucocitos en este trastorno^{18,45,47}. En este sentido, la IL-6 puede desencadenar la producción del factor derivado de plaquetas, el factor de crecimiento y un aumento en la relación tromboxano A2/prostaciclina, 2, procesos frecuentemente descritos durante la PE⁵⁰. De igual manera se ha implicado al TNF- α en la activación de las células endoteliales característica de la PE⁵¹.

Las adipocinas circulantes pueden servir como medida indirecta de la resistencia a la insulina tanto en embarazadas como no embarazadas^{5,52,53} por lo tanto, podrían ser candidatos a biomarcadores en la preeclampsia.

En conclusión, se reporta aumentos circulantes de resistina en una población de mujeres embarazadas venezolana con 28-40 semanas de gestación, la cual podría desempeñar un papel en el desarrollo de resistencia a la insulina en pacientes con PE. Estos cambios de los niveles resistina circulante, junto con los factores de riesgo tradicionales, ayudará a determinar la coexistencia de PE y DMG. Además, permitirá establecer a la resistina como biomarcador prometedor para evaluar la sensibilidad a la insulina y la resistencia a la insulina en la PE y/o la DMG. Sin embargo se requieren estudios a gran escala y prospectivos para evaluar si la asociación entre el incremento de la presión arterial, la proteinuria, y el aumento de la resistina constituyen marcadores tempranos que permitan pronosticar el desarrollo de DMG en pacientes con PE.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Ministerio del Poder Popular para la Ciencia, Tecnología e Innovación por la subvención del Proyecto de Estimulo a la Investigación PEII No. 20122000787.

Referencias

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy Report. *Obstet Gynecol.* 2013;122: 1122–1131.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20:IX–XIV.
- Roberts JM, Gammill HS (2005) Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 46:1243–1249.
- Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care.* 2009; 32:2005–2009.
- Briana DD, Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci.* 2009;16:921–937.
- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, et al. TNFalpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002;51:2207–2213.
- Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:327.e321– 327.e326.
- Schindler K, Vila G, Hoppichler F, et al. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. *Obstet Facts.* 2012;5:270–276.
- Kuhl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1975;79:709–719.
- Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1212:E1–E19.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature.* 2001;409:307312.
- Vitoratos N, Deliveliotou A, Dimitrakaki A, et al. Maternal serum resistin concentrations in gestational diabetes mellitus and normal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:112–118.
- Yang SJ, Kim TN, Baik SH, et al. Insulin secretion and insulin resistance in Korean women with gestational diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Korean J Intern Med.* 2013; 28:306–313.
- Zhou Y, Zhang M, Guo W, et al. Expression of resistin protein in normal human subcutaneous adipose tissue and pregnant women subcutaneous adipose tissue and placenta. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(3):288–291.
- Takhshid MA, Zare Z. Resistin – 420 C/G polymorphism and serum resistin level in Iranian patients with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Metab. Disord.* 2015;14:37. doi: 10.1186/s40200-015-0165-y.
- Lappas M, Yee K, Permezel M, Rice GE. Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol.* 2005;186:457–465.
- Pesce M, Strande D (1973) A New micromethod for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 19(11):1265–1267.
- Green L, Wagner A, Glogowski J, Skipper P, Whisnok J, Tannenbaum S. Analysis of nitrate, nitrite and nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126:131–138.
- López-Jaramillo P, Arenas W, García R, Rincón M, López M. The Role of the L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Therapeutic Adv Cardiovas Disease.* 2008;2(3): 1–10.
- Smarason AK, Allman KG, Young D, Redman CWG. Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:538–43.
- Norris LA, Higgins JR, Darling M, Walshe J, Bonnar J. Nitric Oxide in the Uteroplacental, Fetoplacental, and Peripheral Circulations in Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:958–63.
- Nishizawa H, Pryor-Koishi K, Suzuki M, Kato T, Sekiya T, Tada S, Hiroki Kurahashi H, Udagawa Y. Analysis of Nitric Oxide Metabolism as a Placental or Maternal Factor Underlying the Etiology of Pre-Eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;68:239–247.
- Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:944–948.
- Davidge ST, Stranko CP, Roberts JM. Urine but not plasma nitricoxide metabolites are decreased in women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:1008 –1013.
- Curtis NE, Gude NM, King RG, Marriott PJ, Rook RJ, Brennecke SP. Nitric oxide metabolites in normal human pregnancy and pre-eclampsia. *Hyper Preg.* 1995;14:339–349.
- Nobunaga T, Tokugawa Y, Hasimoto K. Plasma nitric oxide levels in pregnant patients with pre-eclampsia and essential hypertension. *Gynecol Obstet Invest.* 1996;41:189 –93.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997;3(9):1029–1033.

28. Chen J, Tan B, Karteris E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia*. 2006;49(6):1292–1302.
29. Chen HL, Yang YP, Hu XL, Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *Am J Pathol*. 1991; 139(2):327–335.
30. Kameda T, Matsuzaki N, Sawai K, et al. Production of interleukin-6 by normal human trophoblast. *Placenta*. 1990;11(3):205–213.
31. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1394–1397.
32. Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(4):1051–1058.
33. Cobellis L, De Falco M, Mastrogiacomo A, et al. Modulation of apelin and APJ receptor in normal and preeclampsia complicated placentas. *Histol Histopathol*. 2007;22(1):1–8.
34. Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A, et al. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10):4137–4143.
35. Lea RG, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(8):763–769.
36. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(2): E326–E333.
37. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clin Endocrinol*. 2007;66(3):447–453.
38. Noureldeen AF, Qusti SY, Al-Seeni MN, Bagais MH. Maternal Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Tumor Necrosis Factor Alpha in Normal and Gestational Diabetes. *Indian J Clin Biochem*. 2014; 29(4):462–70.
39. Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*. 2016; doi: 10.1016/j.cca. 2016.04.036.
40. Siddiqui K, George P, Nawaza SS, Shehata N, El-Sayed AA, Khanam L. Serum adipokines (adiponectin and resistin) correlation in developing gestational diabetes mellitus: pilot study *Gynecol Endocrinol*. 2017; doi.org/10.1080/09513590.2017.
41. Kely C, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, Du M, Jenkins AJ, Nankervis A, Hanssen KF, Henriksen T, Garg SK, Hammad SM, Scardo JA, Aston Ch, Patterson Ch, Lyons T. Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes *Diabetolog*. 2017; DOI: 10.1007/s00125-017-4415-z.
42. Seol HJ, Oh MJ, Yeo MK, Kim A, Lee ES, Kim HJ. Comparison of serum levels and the placental expression of resistin between patients with preeclampsia and normal pregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29 310–317.
43. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;309: 286–290.
44. Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):937–940.
45. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1998; 40(2):102–111.
46. Freeman DJ, McManus F, Brown EA, et al. Short- and longterm changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension*. 2004;44(5):708–714.
47. Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Wigton TR, Rehnberg KA, Socol ML. Tumor necrosis factor-alpha is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170(6):1752–1757.
48. Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(6): 948–951.
49. Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G, Molvarec A. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunology*. 2010; 11(59): 1–9.
50. Akira S, Taniuchi T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993; 54:1–78.
51. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol*. 2004; 164(3):1049–1061.
52. Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA. Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*. 1999; 48:848–854.
53. Chen D, Dong M, Fang Q, He J, Wang Z, Yang X. Alterations of serum resistin in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Clinical Sci*. 2005; 108: 81–84.