

RELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACIÓN DE LEPTINA, INSULINA, NOREPINEFRINA Y PRESIÓN ARTERIAL EN EMBARAZADAS SANAS.

Alba Jeanette Salas Paredes¹, Elsy Velázquez-Maldonado², Vanesa Villarreal³, Gabriela Arata-Bellabarba³.

¹Cátedra de Fisiología y Fisiopatología, Facultad de Farmacia; ²Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar a través de un estudio transversal si la concentración de leptina se correlaciona con la insulina y la norepinefrina y la posible relación de estas variables con la presión arterial en mujeres embarazadas.

Métodos: Se estudiaron 77 mujeres sanas: 61 embarazadas (Emb): 1^{er} trimestre: 19; 2^{do} trimestre: 24; 3^{er} trimestre: 18 y 16 no embarazadas (No-Emb) como grupo control. En ayunas se obtuvo una muestra de sangre para la cuantificación de leptina, insulina y glucosa. La concentración plasmática de norepinefrina (NE), presión arterial diastólica (PAD), sistólica (PAS) y media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC) se determinaron en posición supina y después de 10 min en respuesta al cambio ortostático. Se calcularon los índices de resistencia (HOMA_{IR}, Model Homeostasis Assessment) y sensibilidad a la insulina (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).^{IR}

Resultados. En las Emb, los valores de presión arterial fueron normales, sin embargo, la PAD y la PAM fueron más bajas ($p < 0,01$ y $p < 0,05$) en el segundo trimestre con respecto al control y entre el primero y tercer trimestre no hubieron diferencias. La FC, fue más alta ($p < 0,0001$) en las Emb, particularmente en el tercer trimestre. La concentración de glucosa e insulina fue similar en los 3 trimestres, la resistencia a la insulina fue más baja ($p < 0,05$) en el 2^{do} trimestre, y la sensibilidad (QUICKI) fue más alta ($p < 0,05$) en el 1^{er} y 2^{do} trimestre del embarazo. Entre los trimestres, la concentración plasmática de NE basal y en respuesta al cambio ortostático no fueron estadísticamente diferentes y tampoco hubo diferencias en relación con el grupo control. En el embarazo, el aumento en la concentración de leptina se correlacionó solo con la PAS y con el IMC. El aumento en la FC se correlacionó con la concentración plasmática de NE. La PAS y la FC se correlacionaron con el IMC, el cual a su vez, se relacionó con la NE.

Conclusiones. En mujeres embarazadas sanas, la leptina se correlaciona con la PAS y el IMC pero no con la concentración de insulina y NE, sin embargo, el incremento de la FC a través del embarazo se relacionó con el IMC y la concentración de NE.

Palabras clave. Embarazo, presión arterial, norepinefrina, leptina, insulina.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the possible relationship between the plasma concentration of leptin, insulin and norepinephrine in healthy pregnant women and, to examine if these variables are related with blood pressure in this population.

Methods. Seventy seven healthy women were studied: 61 pregnant (1st trimester: 19; 2nd trimester: 24, 3rd trimester: 18) and 16 non-pregnant healthy women (controls). At baseline and fasting conditions a blood sample was taken for plasma determination of leptin, insulin and glucose. Plasma concentration of norepinephrine (NE), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean blood pressure (MBP) and heart rate (HR) were obtained at baseline supine position and after 10 min of standing position (orthostatic change). Insulin resistance index (HOMA_{IR}, Model Homeostasis Assessment) and sensitivity sensitivity index (QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) were calculated.

Results. In pregnant women, BP was normally, however compared with controls, second trimester pregnant women showed lower values of MBP, DBP ($p < 0,01$ y $p < 0,05$ respectively); no significant differences were observed between first and third trimester. HR was mainly and significantly higher at third trimester pregnant women ($p < 0,0001$). No significant differences in glucose and insulin plasma concentration were observed between the studied groups, HOMA-IR was significantly lower at second trimester ($p < 0,05$) and sensitivity index QUICKI was higher at first and second trimester of pregnancy ($p < 0,05$). No significant differences of basal and orthostatic norepinephrine plasma concentrations were observed between the three trimesters pregnant women and controls. In pregnant women the increased levels of leptin are related to body mass index and SBP but not with insulin levels. The increased value of HR is related to plasma NE concentration. SBP and HR are related to BMI, which in turn, is related to NE concentration.

Conclusions. In healthy pregnant women, leptin was related to SBP and BMI but not with, NE, however, the increase in HR was significantly related to BMI and NE concentration.

Key words. Pregnancy, blood pressure, insulin, leptin and norepinephrine.

Recibido: Diciembre 2003; Aceptado: Marzo 2004

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata de Bellabarba, Apartado postal 522, Mérida-Venezuela. Fax 2742710436; e-mail: arabella@cantv.net.ve

INTRODUCCIÓN

La leptina es una proteína de 16-kDa, que se expresa y se secreta en los adipocitos¹ y en los trofoblastos de la placenta humana². Está implicada en la regulación del peso corporal: disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el gasto de energía además, actúa como una señal metabólica para los sistemas neuroendocrino y reproductivo³.

Se ha demostrado que la secreción de leptina se relaciona con la concentración de insulina y en el periodo postprandial los altos niveles de insulina estimulan su secreción, lo cual determina una disminución en la ingesta. Como consecuencia de ello, la secreción de insulina también disminuye en su fase tardía^{4,5}. En estados de hiperleptinemia, la secreción de insulina no es inhibida por la leptina por el contrario, aumenta como consecuencia de una resistencia periférica a la insulina⁶. También se ha demostrado que la leptina estimula la síntesis de catecolaminas⁷. Durante el embarazo la concentración de leptina aumenta y después del parto disminuye significativamente, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo y a la contribución de la placenta⁸. El aumento en la concentración de leptina no inhibe la ingesta de alimentos, lo que ha sido interpretado como un estado de resistencia a la leptina⁹. Por otra parte, se ha reportado que conforme avanza el embarazo se produce un aumento progresivo en la secreción de insulina, este incremento se asocia con euglucemia en embarazos no complicados lo cual se ha interpretado como un mecanismo de compensación ante una disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁰. Algunos datos sugieren que la insulina modula la expresión de la leptina placentaria, sin embargo, existe controversia en la literatura con respecto a la relación entre leptina e insulina^{11,12}.

Durante el embarazo se producen importantes cambios hemodinámicos que se acompañan de variaciones en la concentración de neurohormonas presoras y metabolitos vasoactivos¹³. El sistema nervioso autónomo ejerce un rol importante en la regulación de la función cardiovascular sin embargo, el mecanismo de acción en el embarazo es controversial. La función del reflejo baroreceptor y de la actividad simpática se ha reportado aumentada, disminuida o sin cambios¹⁴⁻¹⁷. Por otra parte tanto la leptina⁷ como la insulina¹⁸ estimulan la actividad simpática y a través de este mecanismo modulan la presión arterial. Poco se conoce sobre la relación entre la leptina, insulina, actividad simpática y presión arterial, en mujeres embarazadas normales. El objetivo de este trabajo fue evaluar si la concentración de leptina se correlaciona con la insulina, la norepinefrina y a su vez como estas variables se

relacionan con la presión arterial en una muestra de mujeres embarazadas sanas.

MÉTODOS

Sujetos: Se estudiaron: 61 mujeres embarazadas voluntarias en edad reproductiva de las cuales: 19 se correspondían al primer trimestre, 24 al 2^{do} y 18 al 3^{er}, clasificadas de acuerdo a la fecha de la última menstruación; como grupo control se estudiaron 16 mujeres no embarazadas, sanas y con normopeso. Criterio de inclusión: ausencia de endocrinopatías, patologías cardiovasculares y/o renales.

Protocolo: En condiciones básicas se registró el peso y la talla y se calculó el índice de masa corporal con la fórmula establecida por la Organización Mundial de la Salud (I.M.C= Kg./m²), la cual se empleó en las embarazadas por no existir una forma específica de estimación para ellas. Cada paciente se mantuvo en decúbito dorsal y se le colocó un catéter mariposa en la vena antecubital derecha, que se mantuvo permeable con solución fisiológica heparinizada. Después de permanecer 20 minutos en reposo, se le tomó la tensión arterial y la frecuencia cardiaca utilizando un sistema automático (Dinamap) y se obtuvo la primera muestra de sangre (en posición supina). Ésta se fraccionó en dos tubos, uno con anticoagulante y otro sin anticoagulante. Inmediatamente, se indicó adoptar la posición de pie y al cabo de 10 minutos se obtuvo la segunda muestra de sangre y se registro nuevamente la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Las muestras de sangre para norepinefrina se colocaron en tubos previamente enfriados, que contenían etilendiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante y glutatión como antioxidante. Todas las muestras se centrifugaron a 4°C a 3500 r.p.m. El plasma o suero obtenido se fraccionó en alícuotas para su preservación a -70°C hasta el momento de su análisis.

Procedimientos de laboratorio: La concentración plasmática de glucosa se cuantificó por método enzimático con auto analizador ABA 100 y reactivos de CONCEPTA (USA). La concentración plasmática de insulina y leptina se determinaron por radioinmunoensayo con reactivos de Diagnostic Products Corporation. (U.S.A). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 6 y 8% para la insulina y 5,5 y 8,9% para la leptina, respectivamente. La NE se cuantificó por cromatografía líquida de alta presión con detección electroquímica. Antes de efectuar la separación cromatográfica, se realizó la absorción de las catecolaminas en alúmina ácida, usando 1 ml de plasma y como estándar interno dyhydroxybenzylamina (DHBA) para determinar el porcentaje de extracción. La separación

cromatográfica se realizó en una columna de 10 cm, Brownlee, utilizando una fase móvil con ácido monocloroacético, hidróxido de sodio, EDTA, octanosulfónico y acetonitrilo a pH 3,1; con un flujo de 1mL/min. El voltaje aplicado fue de 705 mV.

Con los resultados de la glucosa e insulina en ayunas, se calcularon los índices de resistencia insulínica HOMA (Homeostasis model assessment) y QUICKI (the quantitative insulin sensitivity check index).

Análisis estadístico: Los datos se presentan en promedio \pm error estándar. Para determinar la diferencia entre los grupos, se empleó la *t* Student no pareada y el análisis de varianza (ANOVA). La interrelación entre las variables fue analizada utilizando el análisis de correlación de Pearson y el análisis de regresión simple. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se puede observar que en las embarazadas la edad promedio entre los 3 grupos fue similar, pero mayor que en las no embarazadas. La concentración plasmática de leptina fue significativamente mayor en la mujer embarazada que en la no embarazada, lo cual se corresponde con el aumento significativo en el IMC comparado con la no embarazada. En las embarazadas los valores de presión arterial, estuvieron dentro del rango normal, sin embargo, la PAD y la PAM fueron significativamente más bajas ($p < 0,01$ y $p < 0,05$) en el segundo trimestre del embarazo con respecto al grupo control; entre el primer y tercer trimestre los valores fueron similares. En los tres grupos de embarazadas la frecuencia cardíaca fue significativamente más alta con respecto al grupo control; particularmente en el tercer trimestre ($p < 0,0001$). La concentración promedio de glucosa fue similar en cada uno de los tres trimestres y no fueron diferentes a la obtenida el grupo control; la concentración promedio de insulina en las embarazadas fue de 13 ± 1 UI/mL mientras que en el control fue de 9 ± 1 UI/mL, significativamente menor ($p < 0,05$).

La resistencia a la insulina evaluada a través del índice $HOMA_{IR}$, mostró un valor promedio de $2,46 \pm 2,72$ en las embarazadas y de $1,84 \pm 0,18$ en las controles, el cual tiende a ser mayor en la mujer embarazada sin embargo, no fue significativamente diferente ($p = 0,068$) de la mujer no embarazada. De igual forma la sensibilidad a la insulina determinada a través del índice QUICKI no fue diferente entre los 3 grupos de mujeres embarazadas ni con respecto al grupo control (Fig 1).

TABLA I. Edad, IMC, presión arterial, pulso y concentración de leptina e insulina en mujeres embarazadas y no embarazadas.

	1 ^{er} Trim (n=19)	2 ^{do} Trim (n=24)	3 ^{er} Trim (n=18)	Control (n=16)
Edad (años)	29 \pm 2	29 \pm 1	26 \pm 2	23 \pm 1 ^a
IMC (kg/m ²)	26,6 \pm 1,0	27,5 \pm 1,1	28,3 \pm 3,8	21,2 \pm 0,5 ^a
Leptina (ng/ml)	35,1 \pm 3,7	36,4 \pm 4,1	38,0 \pm 2,7	13,6 \pm 1,3 ^a
PAS (mmHg)	111 \pm 4	106 \pm 2	105 \pm 5	105 \pm 2
PAD (mmHg)	66 \pm 2	62 \pm 1 ^b	66 \pm 3	67 \pm 2
Pulso (lat/min)	72 \pm 2 ^c	80 \pm 3	86 \pm 3	68 \pm 2 ^c
PAM (mmHg)	81 \pm 2	76 \pm 1	79 \pm 3	80 \pm 2
Insulina (UI/mL)	12 \pm 2	11 \pm 2	15 \pm 3	9 \pm 1
Glucemia (mg/dL)	80 \pm 3	78 \pm 2	77 \pm 2	80 \pm 3

Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), media (PAM).
^a $p < 0,01$ vs embarazadas; ^b $p < 0,01$ vs control; ^c $p < 0,01$ vs 2do y 3er trimestre; ^d $p < 0,01$ vs 1er y $p < 0,005$ vs 2do trimestre; ^e $p < 0,05$ control vs 2do trimestre.

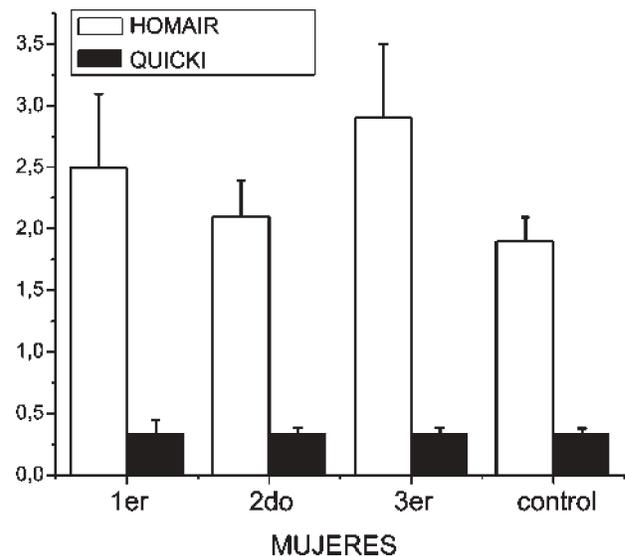


Figura 1. Índice de resistencia a la insulina $HOMA_{IR}$ e índice de sensibilidad a la insulina QUICKI en mujeres durante el 1^{er}, 2^{do} y 3^{er} trimestre del embarazo y en mujeres no embarazadas.

La concentración plasmática de NE basal mostró una tendencia a aumentar en la medida que avanza el embarazo, obteniéndose la mayor concentración durante el 3^{er} trimestre. Al comparar con el valor promedio obtenido en el grupo control se observó un aumento significativo ($p < 0,05$) en la concentración de NE basal durante el embarazo. En respuesta al cambio ortostático el incremento porcentual de NE fue significativamente mayor durante el 1er trimestre comparado con el 2^{do} y el 3^{er} y en relación con el grupo control el incremento de NE durante el 3^{er} trimestre fue significativamente menor ($p < 0,005$) que en el grupo control (Fig 2).

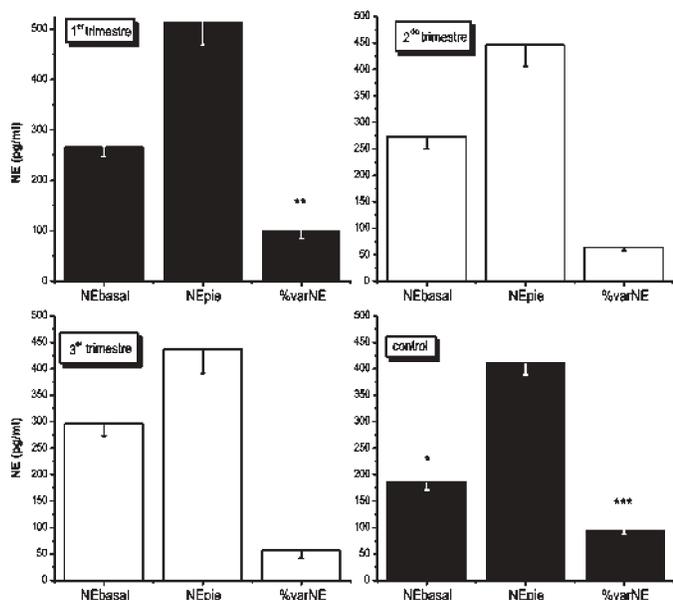


Figura 2. Concentración plasmática de norepinefrina (NE) en mujeres embarazadas y en no embarazadas. * NE basal: $p < 0,05$ control vs grupos de embarazadas. ** %VarNE: $p < 0,05$ 1^{er} trimestre vs 2^{do} y 3^{ro}.

En las embarazadas la concentración basal de NE se correlacionó significativamente con el IMC y el pulso (Fig 3 A). La concentración de leptina se correlacionó

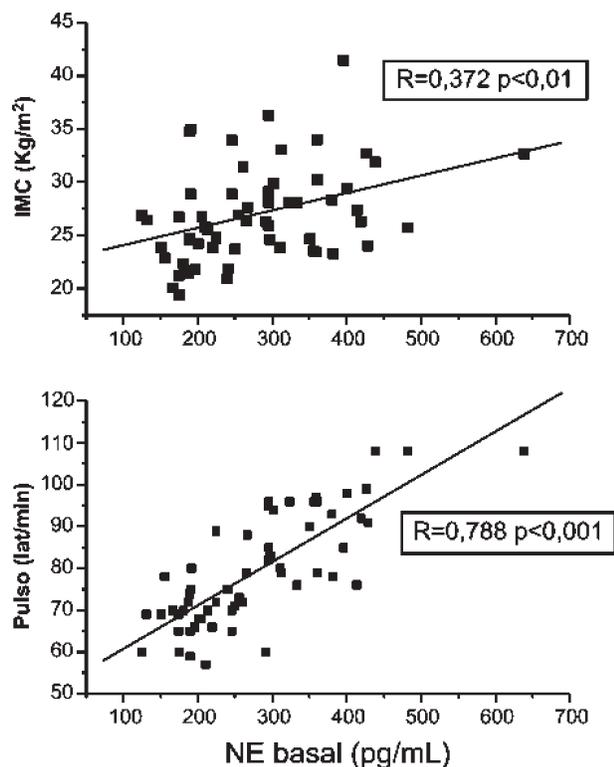


Figura 3 A. Correlación entre el IMC y el pulso con la concentración de NE.

Leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas.

con el IMC y la PAS (Fig 3 B) pero no con la insulina ó los índices de resistencia y sensibilidad. La PA y el pulso no se correlacionaron con insulina, índices ni NE pero si con el IMC : PAS: $r = 0,44$, $p < 0,001$; PAD: $r = 0,345$, $p < 0,001$; PAM: $r = 0,421$, $p < 0,001$; pulso: $r = 0,270$, $p < 0,05$.

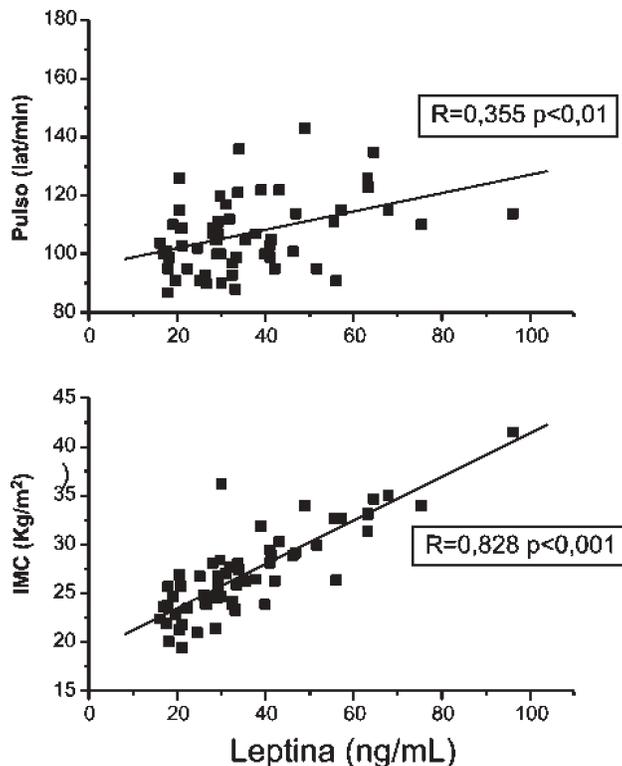


Figura 3B. Correlación entre el IMC y la PAS con la concentración de leptina.

DISCUSIÓN

En este estudio se confirma que en el embarazo normal se produce un aumento en la frecuencia cardiaca, lo cual se ha considerado como una adaptación hemodinámica del embarazo y es consecuencia del aumento de la volemia y tendencia a la disminución de la presión arterial por disminución de la resistencia periférica^{13,14}. En esta adaptación cardiovascular el sistema nervioso autónomo juega un rol importante¹⁴, reportándose una disminución en la actividad parasimpática, expresada por una disminución de las pruebas reflejas cardiovasculares durante el embarazo¹⁹ y resultados contradictorios en la actividad del sistema nervioso simpático, evaluada mediante la cuantificación de norepinefrina^{22,21}.

En nuestro trabajo la concentración de NE basal fue significativamente mayor que la observada en mujeres no embarazadas lo cual corrobora lo reportado por Greenwood y cols¹⁵. El aumento en la frecuencia cardiaca se relacionó con la concentración de NE. Además, la mayor concentración de NE se

acompañó de una disminución en la respuesta porcentual de NE al cambio ortostático, particularmente manifiesta en el tercer trimestre. Estos hallazgos sugieren que durante el embarazo la hiperactividad simpática periférica está atenuada, como ha sido descrito por otros^{19,20}.

Es bien conocido que a medida que avanza el embarazo se produce un aumento progresivo en la secreción de insulina con euglucemia lo cual, se podría interpretar, como un mecanismo de compensación ante una disminución de la sensibilidad a la insulina¹⁰. En este estudio transversal no se observaron modificaciones significativas de los índices de resistencia insulínica que sugieran una gran resistencia periférica a la misma. Si se considera que la resistencia a la insulina es un fenómeno progresivo a través del embarazo, es probable que este estudio transversal tenga limitaciones para evidenciar estos cambios.

La concentración de leptina aumenta progresivamente durante el embarazo⁸, lo cual ha sido atribuido al aumento de tejido adiposo y a la contribución de la placenta⁵. En el presente trabajo se confirma que la leptina se relaciona positivamente con el IMC pero no con la insulina ni con la NE. Hallazgos clínicos y experimentales han demostrado que la leptina está involucrada en la regulación de la resistencia vascular y la presión sanguínea probablemente por favorecer un aumento en la actividad simpática. Mujeres embarazadas con preeclampsia muestran niveles más altos de leptina asociados a una excesiva hipereactividad simpática^{22,23}, lo cual soporta la relación antes mencionada.

En conclusión, en mujeres embarazadas sanas se produce un incremento en la concentración de leptina relacionado con un aumento en el IMC. La hiperleptinemia en el embarazo no se acompaña de una disminución en la ingesta de alimentos pero podría secundariamente favorecer un incremento en la actividad simpática y con ello, modular los cambios hemodinámicos que garanticen una normal adaptación cardiovascular a la condición del embarazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa H, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. No adipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-1033.
- Wauters M, Considine RV, Van Gaal Luc F. Human leptin: from an adipocyte to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 2000;143:293-311.
- Kolaczynsky JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R. Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans – studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699-712.
- Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerx J. Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature* 1995;377:527-529.
- de Courten M, Zimmet P, Hodge A, Collins V, Nicolson M, Staten M, Dowse G, Alberti KG. Hyperleptinaemia: the missing link in the, metabolic syndrome? *Diabet Med* 1997; 14:200-208.
- Takekoshi K, Motooka M, Isobe K, Nomura F, Manmoku T, Ishii K, Nakai T. Leptin Directly Stimulates Catecholamine Secretion and synthesis in Cultured Porcine Adrenal Medullary Chromaffin Cells. *Biochemical Research Communications* 1999;261:426-431.
- Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, Boden G. Leptin in human pregnancy: The relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1128-1132.
- Ladyman SR, Grattan DR. Region specific reduction in leptin-induced phosphorylation of STAT3 in the rat hypothalamus is associated with leptin resistance during pregnancy. *Endocrinology* 2004;13:23-43.
- Stanley K, Fraser R, Bruce C. Physiological changes in insulin resistance in human pregnancy: longitudinal study with the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:756-759.
- Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy. A critical role for insulin. *Diabetes* 1998;47:847-850.
- Gettys TW, Harkness PJ, Watson PM. The beta 3-adrenergic receptor inhibits insulin-stimulated leptin secretion from isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1996;137:4054-4057.
- Elkayam U, Gleicher N. Cardiac Problems in Pregnancy: Hemodynamic and cardiac function during normal pregnancy and the puerperium. 3rd ed. New York, Wiley-Liss, 1998:3-20.
- Eckholm EMK, Piha SJ, Erkkola RU, Antila KJ. Autonomic cardiovascular reflexes in pregnancy. A longitudinal study. *Clin Auton Res* 1994; 4:161-165.
- Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic Neural Mechanisms in Normal and Hypertensive Pregnancy in Humans. *Circulation* 2001;104: 2200-2204.
- Clapp JF 3rd, Capeless E: Cardiovascular function before, during and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-1473.

- 17 Blake MJ, Martin A, Manktelow BN, Manktelow BN, Armstrong C, Halligan AW, Panerai RB, Potter JF. Changes in baroreceptor sensitivity for heart rate during normotensive pregnancy and puerperium. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:259-268.
18. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension. *J Hypertens* 2001;19:523-528.
19. Yang C, Chao T, Kuo T, Ying C, Chen H. Preeclamptic pregnancy is associated with increased sympathetic and decreased parasympathetic control of heart rate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1269-H1273.
20. Tinkanen H, Rorarius M, Metsa-ketela T. Catecholamine concentrations in venous plasma and cerebrospinal fluid in normal and complicated pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1993;35:7-11.
21. Wang L, Zhang W, Zhao Y. The study of maternal and fetal plasma catecholamines levels during pregnancy and delivery. *J Perinat Med* 1999;27:195-198.
- Leptina, insulina, norepinefrina y presión arterial en embarazadas.
22. Teppa R, Ness R, William R, Crombleholme, J Roberts. Free leptin is increased in normal pregnancy and further increased in preeclampsia. *Metabolism* 2000;1043-1048.
23. Silver HM, Tahvanainen KU, Kuusela TA, Eckberg DL. Comparison of vagal baroreflex function in nonpregnant women and in women with normal pregnancy, preeclampsia, or gestational hypertension. *Am J Obst Gynecol* 2001;184:1189-1195.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto M691-00-EM-B.