



El Polipéptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa en la Preeclampsia y el Riesgo de Diabetes Gestacional

Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide in Preeclampsia and the Risk of Gestational Diabetes

ELSA CAMACHO^{*1}, MARÍA GABRIELA MATOS^{*2}, RAFAEL CORTÉZ^{**}, ANITA ISRAEL^{*3}

Resumen

La preeclampsia (PE) es un síndrome exclusivo de la gestación humana cuyas manifestaciones incluyen la hipertensión arterial, proteinuria y edema. Su incidencia incrementa en mujeres con síndrome metabólico y resistencia a la insulina. El embarazo es un estado único caracterizado por resistencia a la insulina fisiológica que se resuelve después del parto. El polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP) es una hormona que se libera en el intestino delgado en respuesta a la ingesta de alimentos. Su principal función es regular la homeostasis de la glucosa en la sangre estimulando la secreción de insulina. Se conoce poco acerca del papel del GIP en la preeclampsia y la resistencia a la insulina gestacional. Se cuantificaron los niveles plasmáticos del GIP en mujeres con embarazo normal y con PE, pertenecientes a una población de 30 mujeres venezolanas. Se evaluaron muestras de plasma mediante el análisis multiplex de microesferas (Bio-Plex Pro Assays). Los resultados muestran incrementos significativos de los niveles plasmáticos del GIP, asociados a aumentos de insulina y resistina en las pacientes con preeclampsia comparados con las embarazadas sanas. La PAS y las variables evaluadas mostró una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la PAS vs. proteinuria, glicemia, GIP, resistina e insulina. Los resultados sugieren que el incremento del GIP podría estar asociado al desarrollo de hipertensión y resistencia a la insulina en pacientes con PE. Igualmente, indican que el GIP y los parámetros evaluados pudrían constituir posibles biomarcadores para predecir la aparición de hipertensión inducida por el embarazo y la diabetes gestacional.

Palabras clave: Preeclampsia, GIP, resistencia a la insulina, diabetes gestacional

Abstract

Preeclampsia (PE) is a syndrome exclusive to human pregnancy whose manifestations include high blood pressure, proteinuria, and edema. Its incidence increases in women with metabolic syndrome and insulin resistance. Pregnancy is a unique state characterized by physiological insulin resistance that resolves after delivery. The glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) is a hormone released in the small intestine in response to food intake. Its principal function is to regulate blood glucose homeostasis, stimulating insulin secretion. Little is known about the role of GIP in preeclampsia and gestational insulin resistance. Plasma levels of GIP were quantified in women with normal pregnancy and PE, belonging to a population of 30 Venezuelan women. Plasma samples were evaluated using multiplex bead analysis (Bio-Plex Pro Assays). The results show significant increases in plasma levels of GIP, associated with increases in insulin and resistin in patients with preeclampsia compared to healthy pregnant women. The SBP and the evaluated variables showed a positive, statistically significant correlation between SBP vs. proteinuria, glycemia, GIP, resistin and insulin. The results suggest that the increase in GIP could be associated with the development of hypertension and insulin resistance in patients with PE. Likewise, they indicate that the GIP and the parameters evaluated could constitute possible biomarkers to predict the appearance of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes.

Keywords: Preeclampsia, GIP, insulin resistance, gestational diabetes

*Laboratorio de Neuropeptidos, Facultad de Farmacia, Universidad Central de Venezuela. **Servicio de la Ginecología del Hospital Clínico Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela. Correspondencia: astern88@gmail.com

Orcid: ¹[0000-0003-1270-6230](https://orcid.org/0000-0003-1270-6230)
²[0000-0001-7290-5237](https://orcid.org/0000-0001-7290-5237)
³[0000-0003-1812-0759](https://orcid.org/0000-0003-1812-0759)

DOI: [10.54305/RFFUCV.2023.86.3.19](https://doi.org/10.54305/RFFUCV.2023.86.3.19)
Disponible: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ff
Recepción: 20/11/2023
Aprobación: 18/12/2023

Rev. Fac. Farmacia 86 (3): 218-229, 2023

Introducción

La preeclampsia (PE) es un síndrome exclusivo de la gestación humana y 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, edema y disfunción endotelial (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013; Brown y col., 2001; Roberts y Gammill, 2005). 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 diabéticas (Persson y col., 2009); igualmente las mujeres con síndrome metabólico también están en alto riesgo de sufrir PE (Briana y Malamitsi-Puchner, 2009). Se sabe que el síndrome metabólico y diabetes tipo 2 (Schindler y col., 2012) 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 (Kirwan y col., 2002; Hauth y col., 2011). Efectivamente, el embarazo es un estado único caracterizado por resistencia a la insulina fisiológica que se resuelve después del parto (Kühl, 1975). Sin embargo, los mecanismos responsables de la resistencia a la insulina y su posible asociación con la PE no están aun totalmente esclarecidos.

Las hormonas incretinas son péptidos intestinales que se secretan después de la ingesta de nutrientes y estimulan la secreción de insulina junto con la hiperglicemia. El GIP (polipéptido insulínico dependiente de glucosa) y el GLP-1 (péptido similar al

glucagón-1) son las hormonas incretinas conocidas del intestino superior. Juntos, son responsables del efecto incretina, es decir una respuesta secretora de insulina, dos o tres veces mayor a la que ocurre tras la administración de glucosa por vía oral, en comparación con la administración intravenosa. En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), este efecto incretina está disminuido o ya no está presente. Esto es consecuencia de una eficacia sustancialmente reducida del GIP sobre el páncreas del diabético y del papel fisiológico insignificante del GLP-1 en la mediación del efecto incretina, incluso en sujetos sanos (Nauck y Meier, 2018; Mudaliar y Henry, 2012). El GIP se encuentra involucrado en la regulación de la masa de las células- β del páncreas, la cual se sabe se encuentra alterada en pacientes con diabetes mellitus 2 (Nauck y Meier, 2018; Amato y col., 2016).

El GIP es un péptido de 42 aminoácidos secretado por las células K de duodeno, y en una proporción menor en el yeyuno e íleon. El GIP es liberado tras la ingesta oral de alimentos cuyo contenido de macronutrientes principal está constituido por carbohidratos y grasas (Cho y Kieffer, 2010). Una vez liberado, el péptido interactúa con sus receptores específicos en las células- β del páncreas donde induce la secreción de insulina, ejerce efectos antiapoptóticos, aumenta la proliferación de las células- β pancreáticas, y la reducción de la producción hepática de glucosa. Además, reduce la secreción ácida en el estómago y mejora el almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo mejorando la sensibilidad a la insulina del tejido adiposo (Muzurović y col., 2022). Por su parte, el GLP-1 endógeno es un péptido de 32 aminoácidos secretado por las células L del intestino delgado distal y colon

tras la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas, lo que estimula la síntesis y secreción de insulina y la proliferación de células- β pancreáticas, mientras que inhibe la apoptosis de las células- β y la liberación de glucagón de las células- α del páncreas (Drucker, 2018).

El embarazo es una condición que se encuentra asociada con la expansión fisiológica y reversible de la masa de las células- β , tanto en animales como humanos (Moffett y col., 2014). Dadas las acciones positivas de las dos incretinas sobre la masa de células- β , que resultan de los efectos recíprocos sobre las células- β de proliferación y muerte celular, Moffett y col., (2014) examinaron el papel del GLP-1 y GIP en la adaptación de los islotes al embarazo, utilizando ratones sometidos a *knockout* (GIPR KO) del receptor de incretina. Los resultados revelaron un papel importante del GLP-1 en los aumentos de masa de células- β inducidos por el embarazo, mediados en gran medida por la producción local de GLP-1 en las células- α . Por el contrario, los ratones GIPR KO demostraron mecanismos intactos de adaptación de los islotes al embarazo, lo que sugiere que el GIP derivado de los islotes o de las células K no es esencial para la expansión de la masa de células- β asociada al embarazo.

Ahora bien, se conoce poco acerca del papel del GIP en la preeclampsia y la resistencia a la insulina gestacional. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que los niveles de GIP pueden estar relacionados con la obesidad y la resistencia a la insulina (Romero Zazueta, 2007). La obesidad y la resistencia a la insulina son factores de riesgo conocidos para la preeclampsia.

El presente estudio tuvo como objetivo establecer la posible relación entre la PE y las alteraciones de los niveles circulantes de GIP. Para ello, se determinaron los niveles plasmáticos de GIP, así como de otras adipocinas y quimioquinas plasmáticas, en un grupo de mujeres venezolanas embarazadas sanas o con PE. Se plantea un papel del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) circulante como un posible biomarcador en la mujer preecláptica y/o en la diabetes mellitus gestacional.

Materiales y métodos

POBLACIÓN Y MUESTRA

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 que residen en la ciudad de Caracas. La población estuvo conformada por 30 mujeres embarazadas, 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 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 las cuantificaciones correspondientes. Las alícuotas de plasma se almacenaron a una temperatura de -80°C hasta su posterior análisis.

DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL (PA)

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.

MÉTODOS BIOQUÍMICOS

Cuantificación de la excreción urinaria de proteínas totales y glicemia

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 peptídicos (Pesce y Strande, 1973). 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.

Se determinó los valores de glicemia por métodos enzimáticos, utilizando el estuche comercial (Stanbio). Los valores de referencia para glicemia fueron 70–105 mg/dL.

DETERMINACIÓN DE CITOQUINAS, ADIPOCINAS Y QUIMIOQUINAS 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). 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 \pm 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 prueba t-Student y el análisis de varianza (ANOVA) con análisis post-hoc para comparar los grupos experimentales sujetos a este estudio. Las correlaciones entre las variables fueron realizadas con la prueba de correlación de Spearman. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizó el programa GraphPad Instat (GraphPad Software, Inc).

Resultados

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

En la Tabla I se muestran las características clínicas de las pacientes. 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, se observaron incrementos significativos en los valores de glicemia y proteinuria al comparar los dos grupos experimentales. De igual manera, los valores de PAS y PAD 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.

NIVELES PLASMÁTICOS DE CITOQUINAS, ADIPOCINAS Y QUIMIOQUINAS EN MUJERES EMBARAZADAS SANAS Y EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA (PG/ML)

Bajo nuestras condiciones experimentales, se encontró que los valores plasmáticos de la GIP y resistina mostraron incrementos significativos en el grupo de pacientes con preeclampsia comparados con el grupo de embarazadas sanas. Por su parte el péptido GPL-1 mostró una tendencia al incremento, que no resultó ser significativo. Estos aumentos estuvieron asociados a niveles incrementados de Insulina (Tabla II). Por el contrario, se observó una reducción significativa en los niveles plasmáticos de IL-6 y RANTES en las pacientes con

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 (semanas)	35,5 ± 1,08 (28 - 40)	35,38 ± 0,99(29 - 41)	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
Glicemia(mg/dL)	73,50 ± 2,46	86,23 ± 5,2*	< 0,05
Proteinuria (mg/dL)	0	4 ± 2,4 ***	< 0,0001

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

Tabla II.
Niveles plasmáticos de citoquinas, adipocinas y quimioquinas
en mujeres embarazadas sanas y en pacientes con preclampsia (pg/mL)

Parámetro	Mujeres embarazadas sanas	Pacientes Preeclámpticas	P
N=30	N= 17	N=13	
GIP	71,9 ± 45	255,04 ± 71	0,02
GPL-1	2,6 ± 0,2	4,58 ± 1,74	NS
IL-6	9519,5 ± 3153	2341,52 ± 346*	0,04
RANTES	115,1 ± 15,4	76,62 ± 12,48*	0,04
INSULINA	281,0 ± 138	689,49 ± 174*	0,04
RESISTINA	6989.5 ± 1510,51	10304,61 ± 1404,25*	0,04

*p<0,05 comparado con mujeres embarazadas sanas

preeclampsia comparadas con las controles sanos.

CORRELACIÓN ENTRE LA PAS Y LAS VARIABLES EVALUADAS

Al establecer la posible correlación entre los valores de PAS y las variables evaluadas, mediante la prueba de la correlación de Spearman en todos los sujetos, se encontró que existe una correlación positiva, estadísticamente significativa, entre la PAS vs. proteinuria ($r = 0,8192$; $p = 0,0001$), PAS vs. glicemia ($r = 0,415$; $p < 0,0281$) y PAS vs. GIP ($r = 0,3755$; $p = 0,0489$). Igualmente, se muestra que la PAS se correlaciona positiva y significativamente con la resistina ($r = 0,4410$; $p < 0,0166$) y la insulina ($r = 0,4787$; $p < 0,01$). Por el contrario, la PAS mostró una correlación negativa, estadísticamente significativa, con IL-6 y RANTES (Tabla III).

Tabla III.

Análisis de la correlación de Spearman entre la PAS versus las variables evaluadas en mujeres embarazadas sanas y con preeclampsia

	r	P
PAS & GLICEMIA	0,4150	0,0281
PAS & PROTEINURIA	0,8192	0,0001
PAS & GIP	0,3755	0,0489
PAS & RESISTINA	0,4410	0,0166
PAS & INSULINA	0,4787	0,0100
PAS & RANTES	-0,4327	0,0215
PAS & IL-6	-0,4709	0,0132

Discusión

En el presente estudio se demuestra la desregulación del polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) 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 GIP ($P = 0,0489$), resistina ($P = 0,0067$), insulina ($P = 0,01$), glicemia ($P = 0,0067$) y proteinuria ($P = 0,0067$), sugiriendo la coexistencia de PE asociada con resistencia a la insulina materna y diabetes mellitus gestacional (DMG) en el último trimestre del embarazo. Igualmente, se observa una correlación negativa significativa entre PAS y las citoquinas proinflamatorias IL-6 y RANTES. Este estudio constituye la primera descripción en que se relacionan las variables de presión arterial y los niveles circulantes de la incretina GIP, y de algunas citoquinas y quimioquinas en PE.

El polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) es un péptido de 42 aminoácidos con capacidad de inducir la secreción de insulina en presencia de concentraciones elevadas de glucosa. El GIP se sintetiza y se libera tras ingerir hidratos de carbono o lípidos fundamentalmente, desde las células K del intestino delgado (principalmente en el duodeno, aunque también en menor cantidad en yeyuno e íleon) y en zonas del sistema nervioso central y en la glándula salival. Al igual que glucagón, GLP-1, VIP o somatoliberina, entre otros, el GIP pertenece a la superfamilia de la secretina-glucagón (Meier y col., 2003; Baggio y col., 2007). El GIP ejerce sus efectos a través de un único receptor descrito, el GIP-R, que presenta una homología del 40 y el 44% con los receptores de GLP-1 y glucagón,

respectivamente (Meier y col., 2003; Baggio y col., 2007).

Entre los efectos de GIP, debemos destacar su actividad incretina (Nauck y col., 1993a; Tseng y col., 1996a). Durante el ayuno, las concentraciones de GIP se mantienen bajas. La ingestión de carbohidratos o grasa desencadena la liberación de GIP y se produce un incremento en su concentración plasmática, hecho que favorece la secreción de GLP-1 desde las células L intestinales. De esta manera, ambas hormonas promueven la secreción de insulina desde las células- β de los islotes de Langerhans, en lo que se conoce como mecanismo incretina. Sin embargo, se ha comprobado que el efecto insulínico de la administración de GIP en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es menos eficiente que en los individuos sanos, por lo que en este caso la secreción posprandial de insulina no es suficiente para normalizar la glicemia (Nauck y col., 1993b). A pesar de que los valores de GIP están elevados, parece que en los individuos diabéticos se produce una reducción de la sensibilidad, por una expresión deficiente del receptor en las células- β del páncreas (Tseng y col., 1996b). Además de estimular la secreción de insulina, el GIP ejerce efectos antiapoptóticos e induce el crecimiento de las células- β en el páncreas.

Los estudios sobre la influencia de GIP en la ingesta de alimentos son escasos y algo controvertidos. Verdich y col. (2001) señalan la participación de GIP en la regulación del apetito en humanos. Sin embargo, en otro estudio se observa que la glucosa y la fructosa son igualmente efectivas suprimiendo la ingesta, a pesar de las grandes diferencias observadas en la secreción de GIP en respuesta a la

administración de cada sacárido (Vozzo y col., 2002). Recientemente, se ha descrito que la infusión de GIP en individuos sanos de peso normal puede reducir el gasto energético y la sensación de hambre; sin embargo, esto no ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Daousi y col., 2009).

En cuanto al desequilibrio de la homeostasis de la glucosa, se conoce que GIP aumenta la secreción de resistina, una citoquina proinflamatoria y uno de los factores principales del desarrollo de resistencia a la insulina. Así, estudios en ratones con *knockout* de GIP demuestran una disminución de la secreción de esta citoquina asociada a una disminución en el desarrollo de resistencia a la insulina tras el consumo de una dieta alta en grasa (Tanya y col., 2007). 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 hígado (Steppan y col., 2001). Sin embargo, el papel de la resistina en la fisiología del embarazo y las complicaciones del embarazo aún no ha sido claramente establecido. El presente estudio demostró que el aumento de los niveles de GIP plasmático estuvo asociado a incrementos significativos de resistina en las pacientes con PE cuando se comparan con el grupo de embarazadas control. Resultados similares fueron reportados por Song y col. (2001) y Seol y col. (2016), 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.

La evidencia sugiere que el polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP), además de su participación en la fisiopatología de la diabetes tipo 2, puede estar involucrado en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Se han descrito efectos cronotrópicos y reductores de la presión arterial del GIP. Además, se ha sugerido que el GIP controla la vasodilatación mediante la secreción de óxido nítrico y la adhesión de leucocitos vasculares y la inflamación mediante la expresión y secreción de endotelina 1 (Heimbürger y col., 2020). Así, en un estudio cruzado aleatorio, controlado con placebo en 10 participantes con diabetes tipo 1, se evaluó el efecto del GIP sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica, durante hiperglicemia (glucosa plasmática 10 mmol/L) e hipoglicemia (glucosa plasmática 3-6 mmol/L). Se encontró que la infusión de GIP durante la hiperglicemia aumentó la frecuencia cardíaca y la PAS, y disminuyó la PAD. Durante la hipoglicemia, GIP aumentó la frecuencia cardíaca, y disminuyó la PAD, sin alterar la PAS. Estos datos sugieren que el efecto del GIP sobre la frecuencia cardíaca no está relacionado con su acción insulínica ya que los pacientes con diabetes tipo 1 carecen de células- β residuales funcionales (Heimbürger y col., 2020). Aun cuando la interpretación de los resultados debe tomarse con cautela, la evidencia sugiere un posible papel del GIP en la regulación de la presión arterial. Estos hallazgos estarían en línea con los resultados obtenidos en el presente estudio en el que se produce una asociación entre el incremento de la presión arterial y los niveles de GIP en mujeres con PE.

La PE se considera una enfermedad inflamatoria sistémica y la activación de

monocitos es un rasgo característico de un estado inflamatorio, por lo que se podría inferir que el aumento de los niveles de la citoquina pro-inflamatoria resistina observado en el presente estudio 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 (Haugen y col., 2006; Noureldeen y col., 2014; Greer y col., 1994; Conrad y col., 1998; Freeman y col., 2004; Kupferminc y col., 1994; Bernardi y col., 2008). Igualmente, Szarka y col. 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 pro-inflamatorio. Igualmente, Hentschke y col. (2012) demostraron que la expresión RANTES en plasma materno y tejidos placentarios, en mujeres con preeclampsia establecida, es mayor que en mujeres de gestación compatible con un embarazo saludable. RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted*)/CCL5 es una quimioquina que participa en la enfermedad que cursan con inflamación crónica mediante el reclutamiento de células inflamatorias. Es secretada por muchos tipos de células como las células endoteliales, células de músculo liso, macrófagos, plaquetas y células-T activadas. Estos resultados confirman la hipótesis de que la fisiología de la PE está asociada con un aumento del proceso inflamatorio gestacional normal.

Sin embargo, los resultados relativos a marcadores de inflamación del presente

estudio son contradictorios, ya que bajo nuestras condiciones experimentales se reportan niveles plasmáticos disminuidos de las citoquinas pro-inflamatorias IL-6 y de RANTES. Al respecto, Taylor y col. (2016) reportan resultados similares en los niveles de IL-6 y RANTES (En mujeres normotensas vs PE, en pg/mL: IL-6: 140 vs. 113 y RANTES: 54,3 vs. 48,7). Esta inconsistencia de los resultados de IL-6 y RANTES puede sugerir que las mujeres con PE presentan un perfil inmunológico único en comparación con las mujeres normotensas. Sin embargo, no podemos afirmar si estos marcadores inflamatorios están implicados en la patogénesis de preeclampsia y/o son marcadores de enfermedad subclínica.

En conclusión, se reporta aumentos circulantes de la incretina GIP 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 GIP circulante, junto con los factores de riesgo tradicionales, ayudará a determinar la coexistencia de PE y DMG. Igualmente sugiere la posibilidad de que el GIP sea utilizado 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 GIP, y otras citocinas y quimoquinas 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 Estímulo a la Investigación PEII No. 20122000787.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

- Amato MC, Pizzolanti G, Torregrossa V, Pantò F, Giordano C. 2015. Phenotyping of type 2 diabetes mellitus at onset on the basis of fasting incretin tone: results of a two-step cluster analysis. *J Diabetes Investigation* 7(2):219-225.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013. Task Force on Hypertension in Pregnancy Report. *Obstet Gynecol* 122: 1122-1131.
- Baggio LL, Drucker DJ. 2007. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 132:2131-57.
- Bernardi F, Guolo F, Bortolin T, Petronilho F, Dal-Pizzol F. 2008. Oxidative stress and inflammatory markers in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 34(6): 948-951.
- Briana DD. 2009. Malamitsi-Puchner A. Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reprod Sci* 16:921-937.
- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. 2001. 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* 20:IX-XIV.
- Cho YM, Kieffer TJ. 2010. K-cells and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in health and disease. *Vitam Horm* 84:111-50.
- Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. 1998. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 40(2):102-111.
- Daousi C, Wilding JP, Aditya S, Durham BH, Cleator J, Pinkney JH, Ranganath LR. 2009. Effects of peripheral administration of synthetic human glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) on energy expenditure and subjective appetite sensations in healthy normal weight subjects and obese patients with type 2 diabetes. *Clin*

- Endocrinol (Oxf) 71(2):195-201.
- Drucker DJ. 2018. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* 27:740-756.
- Freeman DJ, McManus F, Brown EA, Cherry L, Norrie J, Ramsay JE, Clark P, Walker ID, Sattar N, Ian A. Greer IA. 2004. Short- and long-term changes in plasma inflammatory markers associated with preeclampsia. *Hypertension* 44(5):708-714.
- Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara LM. 1994. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia: a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 84(6):937-940.
- Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. 2006. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290(2): E326-E333.
- Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Leveno KJ, Varner MW, Wapner RJ, Thorp JM Jr., Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM, Carpenter MW, Samuels P, Sciscione A, Tolosa JE, Saade G, Sorokin Y, Anderson GD. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. 2011. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 204:327. e321- 327.
- Heimbürger SM, Bergmann NC, Augustin R, Lærke S, Gasbjerg LS, Christensen MB, Knop FK. 2020. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. *Peptides* 125: 170174.
- Hentschke MR, Krauspenhar B, Guwzinski A, Caruso FB, Silveira ID, Antonello IC, Gadonski G, Poli-de-Figueiredo CE, Pinheiro da Costa BE. 2012. Expression of RANTES (CCL5) in maternal plasma, fetal plasma and placenta in pre-eclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertension: An International J Women's Cardiovascular Health* PPO40. 240-339.
- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, Kallhan SC, Catalano PM, 2002. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51(7):2207- 2213.
- Kühl C. 1975. 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)* 79 (4):709-719.
- Kupfermanc MJ, Peaceman AM, Wigton TR, Rehnberg KA, Socol ML. 1994. Tumor necrosis factor-alpha is elevated in plasma and amniotic fluid of patients with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 170(6):1752-1757.
- Meier JJ, Gallwitz B, Nauck MA. 2003. Glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide: potential applications in type 2 diabetes mellitus. *BioDrugs* 17:93-102.
- Moffett RC, Vasu S, Thorens B, Drucker DJ, Flatt PR. 2014. Incretin receptor null mice reveal key role of GLP-1 but not GIP in pancreatic beta cell adaptation to pregnancy. *PLoS One* 9(6): e96863.
- Mudaliar S, Henry RR. 2012. The incretin hormones: from scientific discovery to practical therapeutics. *Diabetologia* 55(7):1865-1868.
- Muzurović EM, Volčcanšek Š, Tomšič KZ, Janež A, Mikhailidis DP, Rizzo M, Mantzoros CS. 2022. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide/Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity/Metabolic Syndrome, Prediabetes/Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-Current Evidence. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 27:10742484221146371.
- Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. 1993a. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 76:912-7.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. 1993b. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 91:301-7.
- Nauck MA, Meier JJ. 2018. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 20 (Suppl S1):5-21.
- Noureldeen AF, Qusti SY, Al-Seeni MN, Bagais MH. 2014. Maternal Leptin, Adiponectin, Resistin, Visfatin and Tumor Necrosis Factor Alpha in Normal and Gestational Diabetes. *Indian J Clin Biochem* 29(4):462-70.
- Persson M, Norman M, Hanson U. 2009. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: a large, population-based study. *Diabetes Care* 32:2005-2009.

- Pesce M, Strande D. 1973. A new micro method for determination of protein in cerebrospinal fluid and urine. *Clin Chem* 19(11):1265-1267.
- Roberts JM, Gammill HS. 2005. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension* 46:1243-1249.
- Romero Zazueta A. 2007. Polipéptido insulínico dependiente de glucosa y péptido semejante al glucagón tipo 1: acciones fisiológicas e implicaciones en la diabetes tipo 2 y la obesidad. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 15(3): 156-164.
- Schindler K, Vila G, Hoppichler F, Lechleitner M, Anton Luger A, Anderwald C, Hoefler J, Tomasec G, Kautzky-Willer A, Ludvik B. 2012. The impact of type 2 diabetes on circulating adipokines in patients with metabolic syndrome. *Obest Facts* 5(2):270-276.
- Seol HJ, Oh MJ, Yeo MK, Kim A, Lee ES, Kim HJ. 2010. Comparison of serum levels and the placental expression of resistin between patients with preeclampsia and normal pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 29 310-317.
- Song Y, Gao J, Qu Y, Wang S, Wang X, Liu J. 2016. Serum levels of leptin, adiponectin and resistin in relation to clinical characteristics in normal pregnancy and preeclampsia. *Clinica Chimica Acta* 458:133-7.
- Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. 2001. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 409:307312
- Szarka A, Rigó J, Lázár L, Beko G, Molvarec A. 2010. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunology* 11(59): 1-9.
- Tanya H, Adriano M, Grac F, Yuichiro Y, Katsushi T, Yutaka S, Drucker D. 2007. Extrapaneatic incretin receptors modulate glucose homeostasis, body weight, and energy expenditure. *J Clin Invest* 117(1):143-152.
- Taylor BD, Tang G, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, Haggerty CL. 2016. Mid-pregnancy circulating immune biomarkers in women with preeclampsia and normotensive controls. *Pregnancy Hypertension: An International J Women's Cardiovascular Health* 6:72-78.
- Tseng CC, Kieffer TJ, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. 1996a. Postprandial stimulation of insulin release by glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Effect of a specific glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor antagonist in the rat. *J Clin Invest* 98:2440-5.
- Tseng CC, Boylan MO, Jarboe LA, Usdin TB, Wolfe MM. 1996b. Chronic desensitization of the glucose-dependent insulintropic polypeptide receptor in diabetic rats. *Am J Physiol* 270:E661-6.
- Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgård Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. 2001. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety - effect of obesity and weight reduction. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1206-14.
- Vozzo R, Baker B, Wittert GA, Wishart JM, Morris H, Horowitz M, Chapman I. 2002. Glycemic, hormone, and appetite responses to monosaccharide ingestion in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 51(8):949-957.