

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Medicina: Ciências Médicas

Índices de resistência à insulina, IGF-1 e componentes da síndrome
metabólica na pré-eclâmpsia grave

Edimárlei Gonsales Valério

Orientador: Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas com
requisito para obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, 2008

Para aprender é preciso passar por situações emocionantes. Para isso é preciso tirar as pessoas de suas rotinas físicas e mentais. Não aprendemos nada dentro de nossas "zonas de conforto", sentados todos os dias, no mesmo lugar, na mesma mesa, fazendo a mesma coisa, onde tudo é previsível. Na "zona de aprendizado" há uma dose de desconforto e as emoções são intensificadas.

Shackleton

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização desta tese e em especial:

Ao Prof. Dr. José Geraldo Lopes Ramos, pela oportunidade de realizar este trabalho, estímulo, apoio e exemplo de integridade;

Aos colegas do Centro Obstétrico – residentes e contratados - pela colaboração e apoio na realização das coletas deste trabalho;

Aos professores e colaboradores do Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, por tornar possível a realização desta tese de doutorado;

Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo auxílio financeiro a este trabalho;

A todas as pacientes que participaram deste estudo, pela disponibilidade e adesão.

Sumário

Agradecimentos	3
Lista de símbolos e abreviaturas	5
Resumo	7
Introdução	9
Revisão da literatura	10
1. Doença hipertensiva na gestação.....	10
1.1. Definições e classificação	10
1.2. Diagnóstico de hipertensão na gestação	13
1.3. Diagnóstico de proteinúria significativa na gestação.....	15
1.4. Resistência à insulina e doença hipertensiva na gestação	21
1.5. Proteína C reativa e doença hipertensiva na gestação.....	37
Objetivos	40
Referências Bibliográficas	42
Artigo em inglês.....	Erro! Indicador não definido.
Considerações Gerais.....	71
Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	72
Anexo 2 - Instrumento de Pesquisa	733

Lista de símbolos e abreviaturas

ACOG	The American College of Obstetrics and Gynecology
Apo	apolipoproteína
ASSHP	Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
CIUR	crescimento intra-uterino restrito
Colesterol-HDL	colesterol high-density lipoprotein
CPEP	Calcium for Preeclampsia Prevention
DHEG	doença hipertensiva específica da gestação
DP	desvio padrão
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FIRI	fasting insulin resistance index
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
I-DBSM	I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica
IDF	Internacional Diabetes Federation
IC	intervalo de confiança
IGF	Insulin-Like Growth Factor
IGFBP	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein
IMC	índice de massa corpórea
ISSHP	Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IVGTT	intravenous glucose tolerance test
LDH	lactato desidrogenase
NCEP	National Cholesterol Education Program
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program Working Group
OGIS	oral glucose insulin sensitivity
OGTT	oral glucose tolerance test
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	odds ratio

PCR	proteína C reativa
PEG	pré-eclâmpsia grave
QUICKI-IS	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
r	índice de correlação de Pearson
ROC	Receiver-Operator Characteristic Curve
RPC	razão proteinúria / creatininúria
RR	risco relativo
SHBG	sex hormone binding globulin
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica

Resumo

Introdução: Há controvérsia sobre a relação entre resistência à insulina e componentes desta síndrome e doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). **Métodos:** Realizado estudo caso-controle pareado por IMC e idade gestacional, foram incluídas 16 pacientes com pré-eclâmpsia grave (PEG) e 16 controles normotensas. A resistência à insulina foi avaliada através dos índices HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) e QUICKI-IS (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), os componentes da síndrome de resistência à insulina dosados foram colesterol-HDL e triglicerídeos e também foi dosado IGF-1 (*Insulin-Like Growth Factor-1*). No sangue do cordão umbilical dos recém-nascidos foram dosados glicemia e insulinemia para cálculo dos índices HOMA-IR e QUICK-IS, assim como a proteína C reativa (PCR). Também foram verificados peso, razão perímetro cefálico/ circunferência abdominal (PC/CA) e idade gestacional ao nascimento. **Resultados:** Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos índices HOMA-IR e QUICKI-IS e colesterol-HDL. Os níveis de triglicerídeos no grupo com PEG foram maiores do que no grupo controle (330,9 mg/dl e 225,1 mg/dl, respectivamente [$p = 0,02$]) enquanto que os níveis de IGF-1 foram maiores no grupo controle do que no grupo com PEG (277,8 ng/ml e 164,6 ng/ml, respectivamente [$p < 0,01$]). A maioria das pacientes apresentava sobrepeso ou obesidade (75 %) Os recém-nascidos do grupo com pré-eclâmpsia apresentaram menor peso e idade gestacional assim como maior razão PC/CA ($p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos índices HOMA-IR e QUICKI-IS e os níveis de PCR foram normais nos dois grupos.

Conclusões: Quando as gestantes com PEG foram pareadas com gestantes normotensas segundo seu IMC e idade gestacional, não houve diferença nos índices de resistência à insulina entre os dois grupos, porém as primeiras apresentaram níveis significativamente menores de IGF-1 e maiores de triglicérides.

Introdução

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbidade e mortalidade materna, parto pré-termo, restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e morte perinatal (Lindheimer, 2006, Sibai, 2005). No estado do Rio Grande do Sul, assim como também no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a doença hipertensiva está entre as causas mais freqüentes de óbito materno (Martins-Costa, 2006).

Na fisiopatologia, identifica-se placentação anormal com uma adaptação imunológica inadequada, redução de fatores de crescimento angiogênicos e presença de trofoblasto na circulação materna levando à resposta inflamatória. A pré-eclâmpsia também é modulada pela presença de doença cardiovascular e pelo perfil metabólico materno prévio (Lam, 2005, Levine, 2006, Lindheimer, 2006, Pfab, 2005, Sibai, 2005).

A resistência à insulina aumenta no curso normal das gestações, porém é um fator importante no aparecimento de diabetes melito gestacional e vem sendo relacionado com o surgimento de doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) (Naruse, 2005). Muitos componentes da síndrome de resistência à insulina também vêm sendo associados com a DHEG, incluindo hipertensão, hiperinsulinemia, intolerância à glicose, obesidade e alterações do perfil lipídico (Seely, 2003, Solomon, 2001).

Revisão da literatura

1. Doença hipertensiva na gestação

1.1. Definições e classificação

Conceitua-se por uma pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg ou pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg. Pode ser crônica (percebida antes da vigésima semana da gravidez) ou específica da gravidez (pré-eclâmpsia/ eclâmpsia). Esta última manifesta-se, em geral, após a vigésima semana da gestação (exceto nos casos de mola hidatidiforme e hidropsia), associada a proteinúria significativa (igual ou maior a 300mg em urina de 24 horas) (Duley, 2006, NHBPEWG, 2000). O edema pode não estar presente na pré-eclâmpsia (NHBPEWG, 2000, North, 1999).

A classificação proposta pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas em 1972, revista posteriormente em 2000, é de boa aplicabilidade clínica:

- I. Pré-eclâmpsia / eclâmpsia
- II. Hipertensão arterial crônica (de qualquer etiologia)
- III. Hipertensão arterial crônica com pré-eclâmpsia superposta
- IV. Hipertensão arterial gestacional

A pré-eclâmpsia foi descrita pela primeira vez em 1894 por William Smith (Lindheimer, 1998) com o nome de toxemia gravídica. Em 2000, o USA National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEWG, 2000), assim como Brown (Brown, 2001) revisaram os sistemas classificatórios, sendo suas

recomendações adotadas pela Internacional Society for the study of Hypertension in Pregnancy no 12º Congresso Mundial em 2000 e pela Australasian Society Consensus Statement.

A pré-eclâmpsia define-se como a hipertensão com aparecimento após a 20ª semana de gestação com proteinúria significativa, com desaparecimento até 12 semanas após.

As gestantes são classificadas como portadoras de pré-eclâmpsia grave quando apresentam um ou mais dos seguintes critérios:

- a. Pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg e/ou sistólica ≥ 160 mmHg
- b. Proteinúria de 24 horas ≥ 2 g
- c. Oligúria ou aumento da creatinina sérica ($>1,2$ mg/dl)
- d. Aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP)
- e. Sinais de hemólise microangiopática: hiperbilirrubinemia (direta); aumento da desidrogenase láctica (LDH); hemáceas fragmentadas no sangue periférico
- f. Plaquetopenia (<100000 cels/mm³)
- g. Eclâmpsia (convulsões)
- h. Sinais de eclâmpsia iminente: visão turva, diplopia, escotomas cintilantes, cefaléia, tontura e perda de consciência
- i. Dor epigástrica persistente

- j. Insuficiência cardíaca, edema pulmonar
- k. Hemorragia retiniana, exsudatos, edema de papila
- l. Crescimento intra-uterino restrito (CIUR)
- m. Oligodrâmnio.

A eclâmpsia é a ocorrência de convulsões em uma gestante com pré-eclâmpsia que não podem ser atribuídas a outras causas (Cunningham, 2001). As convulsões são motoras generalizadas (tipo grande mal) e podem ocorrer na gestação, no parto e nos primeiros dez dias de puerpério.

A hipertensão crônica é a hipertensão arterial diagnosticada antes da 20ª semana ou se aparece tardiamente na gestação, não desaparece no pós-parto (sem limitação de tempo).

Na pré-eclâmpsia superposta à hipertensão arterial crônica ocorre surgimento de proteinúria $\geq 300\text{mg}$ após a 20ª semana ou, nos casos de pacientes que já apresentavam hipertensão e proteinúria significativa antes de 20 semanas:

- Súbito aumento da proteinúria
- Súbito aumento dos níveis da pressão, quando esta estava previamente bem controlada
- Trombocitopenia
- Aumento das enzimas hepáticas

Na hipertensão arterial gestacional, a hipertensão é detectada após a 20ª semana de gestação, sem a presença de proteinúria significativa. Se ocorrer normalização da pressão arterial até 12 semanas após o parto, recebe o nome de hipertensão gestacional transitória.

A Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP) sugeriu que o critério diagnóstico de pré-eclâmpsia não incluísse obrigatoriamente proteinúria, desde que presente insuficiência renal e/ou doença hepática e/ou problemas neurológicos e/ou distúrbios hematológicos e/ou restrição de crescimento fetal. Esta classificação reconhece o aspecto multi-sistêmico da pré-eclâmpsia, oferecendo maior sensibilidade no diagnóstico. Porém, preocupados com a metodologia científica, recomendam como definição para fins de pesquisa a presença obrigatória da proteinúria, mesmo isto implicando em redução na sensibilidade diagnóstica. Para o USA National High Blood Pressure Education Program é necessária utilização de critério mais restritivo onde a proteinúria é obrigatória. Contudo, estabelece critérios de suspeita na ausência da proteinúria. Ausente a proteinúria, suspeitar de pré-eclâmpsia quando houver presença de cefaléia, turvação visual, dor abdominal ou exames laboratoriais alterados como plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas.

1.2. Diagnóstico de hipertensão na gestação

O diagnóstico de hipertensão é feito por medidas seriadas dos níveis pressóricos. O diagnóstico é dado por pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e/ou

pressão sistólica ≥ 140 mmHg. Tanto a Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy como o USA National High Blood Pressure Education Program não reconhecem mais, como diagnóstico de hipertensão, o aumento de 30mmHg na pressão arterial sistólica ou o aumento de 15mmHg na pressão diastólica, com valores absolutos abaixo de 140/90mmHg. Porém, o NHBPEP salienta que tal aumento deve implicar em seguimento diferenciado. North e cols., em 1999, publicaram estudo prospectivo caso-controle que não mostrou aumento dos desfechos adversos em gestantes normotensas com aumento na pressão arterial ≥ 30 mmHg na pressão sistólica e/ou ≥ 15 mmHg na diastólica. Este aumento ocorreu em 27% das gestantes normotensas (North, 1999).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) recomendam os seguintes cuidados para a correta aferição da pressão arterial na gestação:

- a) A paciente deve estar sentada e em repouso por pelo menos cinco minutos antes da aferição.
- b) O braço deve estar estendido na altura do coração (utilizar sempre o mesmo braço em medidas subseqüentes).
- c) Usar preferencialmente esfigmomanômetro com coluna de mercúrio.
- d) O manguito deve ter largura padrão de 12 cm
- e) A pressão diastólica deve ser medida quando ocorrer o desaparecimento do último som diastólico (fase V de Korotkoff).

Nos casos de pacientes obesas, deve-se fazer a correção da pressão arterial segundo a circunferência do braço. A tabela de correção de Maxwell pode ser usada (Maxwell, 1982).

1.3. Diagnóstico de proteinúria significativa na gestação

1.3.1. Proteinúria na gestação normal e na pré-eclâmpsia

Indivíduos sadios apresentam uma excreção urinária de proteínas de 30 a 150mg durante 24 horas. Em gestantes, devido ao aumento fisiológico da taxa de filtração glomerular e do fluxo plasmático renal, aceita-se como limite superior de proteínas a taxa de 300mg em 24 horas. A maior parte da proteinúria na pré-eclâmpsia é relativa à albumina (Dunlop, 1987, NHBPEWG, 2000).

Na pré-eclâmpsia, a taxa de filtração glomerular e o fluxo plasmático renal estão diminuídos em relação às gestantes híidas e a proteinúria deve-se ao dano na membrana glomerular (Fisher, 1981, Hayashi, 2002, Strevens, 2003). A proteinúria corresponde, principalmente, a proteínas de alto peso molecular, especialmente a albumina (Alvarez, 1976).

A febre e o exercício podem aumentar a excreção de proteínas na urina (Toback, 1970). Cabe lembrar que a proteinúria pode refletir doenças sistêmicas ou renais, não relacionadas com a gestação. Infecção urinária sempre deve ser excluída (Higby, 1994).

A hipertensão na gestação está associada com desfechos adversos tanto para o feto quanto para a gestante (Karumanchi, 2005, Wagner, 2004). Quando se sobrepõe proteinúria significativa ($\geq 300\text{mg}/24\text{h}$), caracterizando a pré-eclâmpsia, os riscos maternos e fetais são ainda maiores, aí residindo à importância do diagnóstico correto da presença ou não de proteinúria significativa (Chan, 2005, North, 1999, Sibai, 1983).

A Sociedade Internacional para Estudo da Hipertensão na Gestação (Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy – ISSHP) define como proteinúria significativa a excreção $\geq 300\text{mg}$ em 24 horas ou razão proteinúria/creatininúria em amostra aleatória de urina $>30\text{ mg}/\text{mmol}$ (equivalente a $> 0,26\text{ mg}/\text{mg}$) (Brown, 2001).

O NHBPEP adota como critério de gravidade da doença proteinúria de 24 horas acima de 2 gramas (NHBPEWG, 2000), já o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (The American College of Obstetrics and Gynecology - ACOG) classifica a pré-eclâmpsia como grave quando a proteinúria é superior a 5 gramas em 24 horas (2002).

As medidas mais usadas para diagnóstico de proteinúria são a medida em coleta de 24 horas, medida em amostra urinária com fita reagente e razão proteinúria/creatininúria em amostra.

1.3.2. Medida de proteinúria em coleta de 24 horas

O critério diagnóstico de proteinúria significativa mais aceito em todo mundo, e considerado o mais fidedigno, é a coleta realizada em 24 horas. A proteinúria significativa na gestação é definida como uma excreção urinária de proteínas $\geq 300\text{mg}$ em coleta de 24 horas. Essa normalmente correlaciona-se com dosagem $\geq 30\text{mg/dl}$ em amostra urinária (ou uma “+” na fita reagente) em pacientes sem infecção urinária (Chappell, 1999, NHBPEWG, 2000). Contudo, pode apresentar erros significativos na coleta da urina, especialmente em pacientes ambulatoriais. Para se estimar se a urina foi adequadamente coletada, pode-se medir a creatininúria em urina de 24 horas. Com uma função renal normal, estima-se uma perda de creatinina na urina de 24 horas de no mínimo 800mg (Kasiske, 1996).

1.3.3. Medida de proteinúria em amostra urinária com fita reagente

Uma maneira simples e rápida de realizar o diagnóstico de proteinúria é através dos testes com fitas reagentes de imersão (Agarwal, 2002, Sasaki, 1999). É realizado em amostra isolada de urina. Apesar da análise da proteinúria com fita reagente ser o teste de rastreamento mais usado para o diagnóstico de pré-eclâmpsia, após a medida da pressão arterial (Bell, 1999), seu uso vem sendo largamente questionado na literatura (Bell, 1997, Gangaram, 2005, Halligan, 1999, Meyer, 1994, Phelan, 2004). O resultado da proteinúria pode ser dado em cruces: 1+ corresponde a 30 mg/dl ; 2+ a 100 mg/dl ; 3+ a 500 mg/dl e 4+ a mais de 500 mg/dl (Meyer, 1994). Detecta a concentração total de proteína na urina e não necessariamente uma excreção

aumentada (Shaw, 1983). A fita detecta concentração de proteína de 30 mg/dl ou mais, abaixo deste valor pode ser negativa ou levemente positiva. O teste também é insensível a proteínas de cadeias leves.

Outra fonte de erro neste método é a leitura visual do resultado, não automatizada (Bell, 1999, Saudan, 1997, Shaw, 1983).

Phelan e cols, usando uma “+” como diagnóstico de proteinúria significativa, obtiveram como resultados 71% de falsos positivos e 9% de falsos negativos ($p=0,001$). Aceitando negativo e traços como verdadeiro negativo, falhou em identificar um em cada 11 casos de pré-eclâmpsia. A fita reagente levou a diagnóstico incorreto de pré-eclâmpsia em 50% dos casos (Phelan, 2004).

Estudos levantam outros fatores que levam ao erro do resultado da fita reagente, tais como, osmolaridade, pH urinário, radiocontraste e glicosúria (Agarwal, 2002, Halligan, 1999).

1.3.4. Medida de proteinúria em amostra urinária pela razão proteinúria/creatininúria

A razão proteinúria/creatininúria (RPC) surgiu como um método eficiente, rápido e facilmente exeqüível no diagnóstico de pré-eclâmpsia (Blackburn, 2004, Hayashi, 2002, Neithardt, 2002, Ramos, 1999, Rizk, 2007, Rodriguez-Thompson, 2001, Saudan, 1997, Wheeler, 2007, Yamasmit, 2004) e apresenta excelentes índices de correlação com a proteinúria de 24 horas.

Em uma revisão sistemática de 11 artigos (1987-2003), Côté e cols. concluíram por uma acurácia razoável da RPC como método de detecção de proteinúria significativa, levantando a necessidade de validação local para seu uso devido a grande variação dos pontos de corte e análises laboratoriais usadas nos diversos locais (Côté, 2004).

Em nosso meio, Ramos e cols. encontraram um coeficiente de correlação significativo da RPC em amostra isolada de urina e proteinúria de 24 horas. Uma RPC $\geq 0,3$ mg/mg corresponde a uma proteinúria significativa em 92% das vezes. Os melhores valores de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para o diagnóstico de proteinúria ≥ 300 mg/24h foram obtidos com o valor de RPC de 0,5 (0,96; 0,96; 0,96 e 0,96, respectivamente) (Ramos, 1999).

Um questionamento levantado em alguns estudos é sobre o momento da coleta da amostra de urina ao longo do dia (Ginsberg, 1983, Misiani, 1991, Shaw, 1983). Em 2005, Valério e cols. avaliaram a RPC em amostra urinária de 75 gestantes hipertensas (38 delas com pré-eclâmpsia) para verificar se o índice apresentava variação significativa em diferentes períodos do dia. A RPC correlacionou-se fortemente com a proteinúria de 24h nos diferentes momentos do dia ($p < 0,001$), assim como a primeira coleta realizada na chegada da paciente ($p = 0,003$) (Valerio, 2007).

Contrariamente ao estudo de Valério, Wikström e cols, em 2006, avaliaram 31 gestantes com pré-eclâmpsia e encontraram uma fraca correlação entre a RPC em amostras de urina ao longo do dia e a coleta de 24 horas (Wikstrom, 2006). Esta diferença talvez possa ser explicada por coleta não controlada da proteinúria de 24

horas no estudo de Wikström (não foi verificada a creatininúria de 24 horas para avaliar a totalidade da coleta) (Valerio, 2007).

Em trabalho apresentado no “15th World Congress of the International Society for the study of Hypertension in Pregnancy”, em julho de 2006, em Lisboa, Côté e cols. apresentaram estudo realizado em 199 mulheres que mostrou uma acurácia <50% da proteinúria em coleta de 24 horas quando usada a excreção da creatinina urinária em 24 horas para estimar coleta completa de urina. Sugere que métodos alternativos para quantificar proteinúria, tal como a RPC, devem ser mais considerados (Côté, 2006).

1.3.5. Outras medidas

Considera-se também proteinúria significativa à constatação de 1,0 grama ou mais de proteínas por litro em urina coletada em período de seis horas (Cunningham, 2001).

Kieler e cols. realizaram estudo em gestantes com pré-eclâmpsia concluíram que a dosagem no período de 12 horas pode substituir o padrão-ouro de 24 horas, o mesmo não acontecendo com as dosagens isoladas de albumina em amostras (Kieler, 2003).

Adelberg e cols. encontraram correlação da coleta de 8 horas e 12 horas com a coleta de proteinúria em 24 horas (Adelberg, 2001).

1.4. Resistência à insulina e doença hipertensiva na gestação

1.4.1 Aspectos gerais e índices de avaliação da resistência à insulina

Podemos avaliar a resistência à insulina através de vários índices. Os mais usados são os testes de tolerância à glicose (OGTT - Oral Glucose Tolerance Test e IVGTT - Intravenous Glucose Tolerance Test), o HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance), o QUICKI-IS (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index of Insulin Sensitivity) e o método clamp (Katz, 2000, Kirwan, 2001, Pacini, 2003). O método clamp (euglycemic-hyperinsulinemic clamp e o hiperglycemic-hyperinsulinemic clamp) é considerado, por muitos, o padrão-ouro. Embora o método clamp possa dar uma medida precisa da sensibilidade à insulina, ele é um procedimento relativamente complicado e trabalhoso, e não é conveniente seu uso em larga escala para estudos clínicos e epidemiológicos. Portanto, um simples mas validado índice de estimativa de sensibilidade/ resistência à insulina, é preferível para monitorizar e, possivelmente, reduzir os potenciais efeitos adversos associados com a hiperinsulinemia e/ou hiperglicemia durante a gestação (Kirwan, 2001). Pacini ainda coloca que métodos baseados em dosagens de jejum (HOMA-IR; QUICK-IS) são aplicáveis quando dosagens alternativas de sensibilidade à insulina não podem ser usadas, embora não tenham a mesma precisão do método clamp (Pacini, 2003).

Na tabela 1 encontramos um resumo dos estudos de marcadores de resistência à insulina na DHEG.

Tabela 1. Estudos de marcadores de resistência à insulina na DHEG

Autor	Marcador	Viés	Resultado
Romero Gutierrez, 2003	HOMA-IR	3º trimestre	NS
Romero-Gutierrez, 2004	HOMA-IR	1º trimestre	↑ HAS gestacional NS PE
Parretti, 2006	HOMA-IR QUICK-IS OGIS	IMC 19-25 1º e 3º trimestre	↑ PE ↓ PE ↓ PE
Innes, 2001	TTG	1º e 3º trimestre	↑ PE
Anim-Nyame, 2004	insulinemia FIRI	1º trimestre	↑ PE ↑ PE
Wolf, 2002b	SHBG	1º trimestre	↓ magras c/ PE NS sobrepeso c/ PE
Wolf, 2002a	SHBG	HAS gestacional	↓ nulíparas NS múltiparas
Emery, 2005	insulinúria	3º trimestre	↑ PEL NS PEG NS HAS gestacional
Salamalekis, 2005	HOMA-IR QUICK-IS TTG	3º trimestre	NS NS NS
Sharma, 2002	TTG	3º trimestre	NS

HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI-IS=Quantitative Insulin Sensitivity Check Index of Insulin Sensitivity; OGIS=Oral Glucose Insulin Sensitivity; TTG=teste de tolerância à glicose; FIRI=Fasting Insulin Resistance Index; SHBG=Sex Hormone Binding Globulin; NS=não significativo; HAS=hipertensão; PE= pré-eclâmpsia; PEL=pré-eclâmpsia leve; PEG=pré-eclâmpsia grave

Tabela 1. Estudos de marcadores de resistência à insulina na DHEG (continuação)

Autor	Marcador	Viés	Resultado
Sierra-Laguado, 2007	log-HOMA-IR	normotensas c/ fatores de risco p/ PE	↑ PE
Ozkan, 2005	Leptina	1º trimestre	↑ PE
Naruse, 2005	Leptina Adiponectina	IMC 19-25	↑ PE ↑ PE
D'Anna, 2006	Adiponectina HOMA-IR	1º trimestre	NS PE precoce ↓ PE tardia NS PE precoce ↑ PE tardia
Fasshauer, 2008	Adiponectina	3º trimestre	↑ PE
Kaaja, 1999	TTG	3º trimestre	↑ PE
Kaaja, 2004	TTG	3º trimestre	↑ PE

HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI-IS=Quantitative Insulin Sensitivity Check Index of Insulin Sensitivity; OGIS=Oral Glucose Insulin Sensitivity; TTG=teste de tolerância à glicose; FIRI=Fasting Insulin Resistance Index; SHBG=Sex Hormone Binding Globulin; NS=não significativo; HAS=hipertensão; PE= pré-eclâmpsia; PEL=pré-eclâmpsia leve; PEG=pré-eclâmpsia grave

Romero-Gutierrez e cols. usaram o cálculo do HOMA-IR para determinar a associação entre resistência à insulina e DHEG. Em um primeiro estudo caso-controle, com 160 pacientes incluídas, em 2003, não verificaram aumento da resistência à insulina nas pacientes com DHEG no 3º trimestre da gestação (Romero Gutierrez, 2003). Em estudo prospectivo, em 2004, também com 160 gestantes incluídas (5% desenvolveram pré-eclâmpsia, 11.2% desenvolveram hipertensão gestacional e 83.8% permaneceram normotensas) verificaram aumento significativo do HOMA-IR no primeiro trimestre nas pacientes que vieram a desenvolver hipertensão gestacional (2.1 ± 0.2), mas não nas que desenvolveram pré-eclâmpsia

(1.2 ± 0.0) e nas que permaneceram normotensas (1.2 ± 0.3); $p < 0.01$ (Romero-Gutierrez, 2004).

Parretti e cols. usaram o cálculo do HOMA-IR, do QUICKI-IS (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index of Insulin Sensitivity) e do OGIS (Oral Glucose Insulin Sensitivity), avaliados precoce e tardiamente na gestação, em 829 gestantes normotensas, magras (IMC entre 19 e 25 kg/m²) e com glicemias normais, para prever o risco de desenvolvimento de pré-eclâmpsia. Todos os três índices confirmaram a redução da sensibilidade à insulina na gestação. Pré-eclâmpsia desenvolveu em 6,4% das gestantes e correlacionou-se positivamente com o percentil 75 do HOMA-IR ($p=0,001$), com uma sensibilidade de 79% no período precoce e 83% no tardio, com uma especificidade de 97% para ambos. QUICKI-IS menor que o percentil 25 apresentou uma sensibilidade de 85% no período precoce e 88% no tardio, com uma especificidade de 97% para ambos. Consideram que estes testes podem ajudar a prever o surgimento de pré-eclâmpsia em gestantes magras que, de outra forma, não seriam consideradas de risco para esta doença (Parretti, 2006).

Innes e cols. usaram o teste de tolerância à glicose (jejum e 2 horas após 75 gramas de glicose) e, após controlar fatores de confusão, verificaram maior resistência à insulina nas pacientes que desenvolveram pré-eclâmpsia, em estudo de coorte [casos 28% versus 5% nos controles ($p=0.004$)] (Innes, 2001).

Em estudo prospectivo, Anim-Nyame e cols. verificaram que a insulinemia de jejum e o índice "FIRI (Fasting Insulin Resistance Index)", calculado com base na insulinemia e glicemia, assim como o fator de necrose tumoral alfa aumentam no

decorrer da gestação. No grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia o aumento destes foi significativamente maior do que no grupo que permaneceu normotenso. Os dados sugeriram que o aumento da resistência à insulina precede a doença clínica (pré-eclâmpsia), mas não está relacionado, significativamente, com o aumento do fator de necrose tumoral alfa (embora este também se eleve) (Anim-Nyame, 2004).

Wolf e cols. usaram a dosagem de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) como marcador de resistência à insulina, no primeiro trimestre, em estudo de coorte (diminuição da SHBG está associada com aumento da resistência à insulina). Associação entre SHBG e pré-eclâmpsia é mais forte nas mulheres magras, em que a cada aumento de 100 nmol/l, há uma redução de 55% no risco de pré-eclâmpsia (OR 0.45; IC 95% 0.27-0.77; $p < 0.01$). Colocam que nas com sobrepeso esta associação é menor (OR 1.02; IC 95% 0.62-1.69; $p = 0.9$). Porém, os dados apresentados pelos autores não demonstraram associação estatisticamente significativa, afirmada por eles, nos casos de gestantes com sobrepeso, somente nas magras. Sugerem o uso de dosagem de SHBG como marcador de risco para pré-eclâmpsia, especialmente em gestantes magras, que, de outra forma, seriam consideradas de baixo risco (Wolf, 2002b). Em outro estudo aninhado, publicado no mesmo ano, avaliaram hipertensão gestacional e resistência à insulina. Verificaram existir associação entre resistência à insulina e hipertensão gestacional apenas em nulíparas, mas não em múltíparas, concluindo haver diferença na patogênese desta doença em múltíparas e nulíparas (Wolf, 2002a).

Emery e cols. dosaram insulina em urina de 24 horas, como marcador de resistência à insulina/hiperinsulinemia, em estudo caso-controle aninhado no estudo

de coorte “Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP)”. Compararam 70 gestantes com pré-eclâmpsia, com 142 com hipertensão gestacional e 429 controles. Verificaram aumento estatisticamente significativo da insulina apenas nos casos que apresentavam pré-eclâmpsia leve, mas não nos casos de pré-eclâmpsia grave e hipertensão gestacional (Emery, 2005).

Salamalekis e cols. usaram os índices HOMA-IR, QUICKI-IS e teste de tolerância à glicose com 75g, em estudo caso-controle, concluindo por não haver associação entre pré-eclâmpsia e resistência à insulina (Salamalekis, 2005).

Sharma e Haldiya, em estudo caso-controle, não observaram associação entre resistência à insulina e pré-eclâmpsia (Sharma, 2002).

Sierra-Laguado e cols. realizaram estudo caso-controle, aninhado em estudo de coorte, com 572 gestantes normotensas com fatores de risco para desenvolvimento de pré-eclâmpsia e verificaram aumento da resistência à insulina (log-HOMA-IR), que precede o aparecimento da doença, nas gestantes com pré-eclâmpsia (Sierra-Laguado, 2007).

Ozkan e cols. mostraram níveis elevados de leptina (adipocitoquina que promove sensibilidade à insulina) no grupo que apresentou pré-eclâmpsia em estudo de coorte. Levantou a hipótese que a hiper-insulinemia levou ao aumento da leptina por estímulo da sua produção pelo tecido gorduroso (Ozkan, 2005).

Naruse e cols. dosaram leptina e adiponectina (proteína plasmática específica do adipócito, que promove sensibilidade à insulina) em estudo caso-controle de gestantes com IMC, prévios à gestação, menores que 25. As dosagens de leptina e

adiponectina foram maiores no grupo com pré-eclâmpsia do que no de gestantes normais (Naruse, 2005).

D'Anna e cols, em estudo caso-controle aninhado, avaliaram adiponectina e resistência à insulina (HOMA-IR) em 72 gestantes no primeiro trimestre. A adiponectina estava em níveis significativamente diminuídos, no primeiro trimestre, apenas no grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia tardiamente na gestação quando comparado com o grupo que desenvolveu pré-eclâmpsia precocemente e com o grupo controle, não havendo diferença significativa entre estes dois últimos grupos. O mesmo aconteceu com HOMA-IR, estando elevado apenas no grupo com surgimento tardio da pré-eclâmpsia. Sugere que a patogênese da pré-eclâmpsia de surgimento precoce seja diferente da de surgimento tardio (D'Anna, 2006).

Fasshauer e cols. comparando gestantes com pré-eclâmpsia com controles normais, demonstraram aumento da adiponectina no grupo com pré-eclâmpsia (Fasshauer, 2008).

Kaaja e cols., em 1999, publicaram estudo demonstrando aumento da resistência à insulina, peptídeo C, ácido úrico e triglicérides em pacientes com pré-eclâmpsia em estudo caso-controle (Kaaja, 1999). Já em 2004, publicaram outro estudo onde observaram aumento da resistência à insulina, mas não verificaram associação entre esta e marcadores inflamatórios na pré-eclâmpsia estabelecida (Kaaja, 2004).

Weisz e cols. correlacionaram ácido úrico elevado com aumento da resistência à insulina somente em pacientes com hipertensão gestacional e não nas com pré-eclâmpsia e no grupo de normotensas (Weisz, 2005).

Girouard e cols. avaliaram 168 mulheres com história de DHEG e 168 controles com história de gestações normais, em média 7.8 anos após. Os casos apresentavam mais sobrepeso do que os controles, assim como maior índice de resistência à insulina (HOMA-IR, OGTT), homocisteína e leptina. Os casos tiveram menores dosagens de colesterol-HDL e adiponectina (Girouard, 2007).

Vários estudos relatam risco aumentado de pré-eclâmpsia em pacientes obesas (Cnossen, 2007, Driul, 2008, Thadhani, 1999, Walsh, 2007). A hipercolesterolemia também foi associada com risco aumentado para pré-eclâmpsia (Thadhani, 1999). Moran e cols. realizaram estudo comparando pacientes com pré-eclâmpsia, com e sem sobrepeso e grupo controle, com e sem sobrepeso. Concluíram que a hiperinsulinemia observada nas pacientes com pré-eclâmpsia leve não está correlacionada com o sobrepeso (Moran, 2006).

Montoro e cols. avaliaram o grau de resistência à insulina em gestantes com diabetes gestacional que vieram a desenvolver pré-eclâmpsia e controles não observando diferenças (todas eram uniformemente resistentes à insulina) (Montoro, 2005). Callaway e cols. relatam que há maior incidência de diabetes em mulheres com história de DHEG em estudo de coorte 21 anos após, com 3639 mulheres incluídas (Callaway, 2007). Sun e cols. relatam maior risco de desenvolver pré-eclâmpsia pacientes com diabetes prévio à gestação do que as com diabetes gestacional, embora neste grupo o risco também esteja aumentado. Também foram fatores de risco o IMC elevado prévio a gestação e hipertensão crônica (Sun, 2008).

1.4.2. IGF-1, resistência à insulina e pré-eclâmpsia

Estudos dosaram o IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) e o IGFBP-1 (Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1) em pacientes com pré-eclâmpsia. O IGF-1 é produzido no fígado e controlado por fatores nutricionais e pelo hormônio de crescimento (Premoli, 2005). Apresenta efeitos anabólicos no metabolismo das proteínas e carboidratos, aumenta a captação celular de aminoácidos e glicose, estimula a formação de glicogênio e síntese protéica e atuam na proliferação, diferenciação e apoptose celular (Jones, 1995). Tem sido demonstrado que insulina, em altas concentrações, é capaz de ligar-se aos receptores de IGF-1, que apresentam uma similaridade com os receptores de insulina, tornando possível uma reação cruzada (Druckmann, 2002).

As ações do IGF-1 são moduladas por um sistema de proteínas de ligação, as proteínas carreadoras do fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBPs – Insulin-Like Growth Factor Binding Proteins). Existem 10 proteínas de ligação isoladas, que apresentam estrutura homóloga, mas funcionalmente distintas e numeradas de acordo com sua seqüência de identificação. Sorologicamente, a IGFBP-1 correlaciona-se com a fração livre do IGF-1, relação esta que não está descrita com outras IGFBPs (Thierry van Dessel, 1999). A insulina é o principal regulador negativo do IGFBP-1 em não gestantes.

Na tabela 2 encontramos o resumo dos estudos de dosagens de IGF-1, IGFBP-1 e outros marcadores de resistência à insulina na DHEG.

Tabela 2. Estudos de dosagens de IGF-1, IGFBP-1 e outros marcadores de resistência à insulina na DHEG

Autor	Marcador	Viés	Resultado
Anim-Nyame, 2003	IGFBP-1 insulinemia	a cada 4 semanas entre 16-36 sem	↑ PE
Bartha, 2002	IGF-1/ TTG	3º trimestre	↑ HAS gestacional NS PE
Vatten, 2008	IGF-1 IGFBP-1	1º e 2º trimestre	↑ PE pré-termo ↑ PE termo
Giudice, 1997	IGF-1 IGFBP-1	3º trimestre	↓ PE ↑ PE
Schiessl, 2007	IGF-1	3º trimestre	↓ PE ↓ CIUR
Halhali, 2000	IGF-1	sangue materno e cordão umbilical	↓ PE
Halhali, 2007	IGF-1	3º trimestre	↓ PE
Bruni, 2007	peptídios pró-IGF-1	3º trimestre	↑ PE ↑ CIUR

IGFBP-1=Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1; IGF-1=Insulin-Like Growth Factor; TTG=teste de tolerância à glicose
PE= pré-eclâmpsia; HAS=hipertensão; NS=não significativo

Anim-Nyame e cols., em estudo de coorte, verificaram aumento maior da insulinemia em pacientes que apresentaram pré-eclâmpsia e relação inversa entre insulina e IGFBP-1 nas gestações normais (controle) enquanto que nas gestantes com pré-eclâmpsia ocorreu inversão desta relação (aumento da insulina e do IGFBP-1) (Anim-Nyame, 2003).

Já Bartha e cols., em estudo de caso-controle, observaram resistência à insulina apenas em mulheres com hipertensão gestacional, mas não nas com pré-eclâmpsia, o mesmo ocorrendo com o IGF-1, estando aumentado apenas no grupo com hipertensão gestacional (Bartha, 2002).

Vatten e cols. realizaram estudo caso-controle, aninhado em um estudo de coorte, em 29948 gestantes. Observaram que o aumento de IGF-1 do primeiro para o segundo trimestre associou-se com alto risco de pré-eclâmpsia pré-termo com OR de 4.9 (IC 95% 1.1-21.8). Já os baixos níveis de IGFBP-1, tanto no primeiro como no segundo trimestre, relacionaram-se com alto risco de pré-eclâmpsia a termo (OR 4.0; IC 95% 1.9-8.4) e risco moderadamente aumentado de pré-eclâmpsia pré-termo (OR 2.3; IC 95% 1.2-4.4). Explica que o alto risco de pré-eclâmpsia pré-termo, relacionado ao aumento de IGF-1, pode refletir doença placentária, enquanto os baixos níveis de IGFBP-1, mais associados com pré-eclâmpsia a termo, podem refletir alterações metabólicas maternas, indicando diferentes etiologias na pré-eclâmpsia (Vatten, 2008). Em contraste, Giudice e cols. encontraram diminuição dos níveis de IGF-1 e aumento da IGFBP-1 nas gestantes com pré-eclâmpsia comparadas com grupo controle de normotensas (Giudice, 1997). Schiessi e cols. observaram diminuição da IGF-1 em gestações com pré-eclâmpsia e CIUR (Schiessi, 2007). Halhali e cols., em 2007, também observaram diminuição da IGF-1 em pacientes com pré-eclâmpsia comparadas com grupo controle de normotensas (Halhali, 2007). Em estudo anterior, realizado em 2000, Halhali e cols. dosaram IGF-1 no sangue materno e no sangue do cordão umbilical, tendo observado níveis significativamente menores no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia e no sangue de cordão dos recém-nascidos destas gestantes ($p < 0.001$) (Halhali, 2000).

Bruni e cols. verificaram aumento dos peptídios pró-IGF-1 no terceiro trimestre da gestação, com seu pico entre 30-34 semanas de gestação. Este aumento é significativamente maior em pacientes com pré-eclâmpsia, CIUR e parto pré-termo (Bruni, 2007).

1.4.3. Síndrome metabólica, doença cardiovascular e pré-eclâmpsia

Vários estudos correlacionam doença hipertensiva específica da gestação com maior risco de desenvolvimento de síndrome metabólica e doença cardiovascular futura (Forest, 2005, Innes, 2005, Pouta, 2004, Wolf, 2004).

Os critérios utilizados para diagnóstico da síndrome metabólica são polêmicos. A Organização Mundial de saúde (OMS) considera a intolerância à glicose ou diabetes tipo II (conseqüentes à resistência à insulina) componente essencial para o diagnóstico, acompanhado pelo menos por dois dos seguintes critérios: hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade ou microalbuminúria (Alberti, 1998). O Grupo Europeu de Estudos sobre Resistência à Insulina modificou os critérios da OMS, excluindo os portadores de diabetes, porém incluiu a necessidade da comprovação da hiperinsulinemia e a medida da circunferência abdominal, como avaliação de obesidade (Balkau, 1999). O Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) sugere que a síndrome metabólica seja definida pela presença de, pelo menos, três das seguintes anormalidades: circunferência abdominal maior que 88cm, glicose de jejum em níveis iguais ou superiores a 110 mg/dl, triglicérides em níveis iguais ou superiores a 150mg/dl e pressão arterial de no mínimo 130/85mmHg (NCEPEP, 2002). Já a Internacional Diabetes Federation

(IDF) considera a obesidade central, avaliada pela circunferência abdominal, o componente essencial para o diagnóstico. Define o diagnóstico, na mulher, pela presença de circunferência abdominal maior que 80cm e, pelo menos, mais dois dos seguintes critérios: triglicérides em níveis iguais ou superiores a 150mg/dl, colesterol-HDL em níveis iguais ou inferiores a 50mg/dl, pressão arterial acima de 130/85 mmHg e glicemia em níveis iguais ou superiores a 100mg/dl (Alberti, 2005). Pela simplicidade e praticidade, a definição do NCEP é amplamente aceita e recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (SBH, 2005).

Na tabela 3 encontramos o resumo dos estudos correlacionando componentes da síndrome metabólica e DHEG.

Tabela 3. Estudos correlacionando componentes da síndrome metabólica e DHEG

Autor	Histórico	Desfecho
Chesley, 1976	Eclampsia Multíparas	↑ hipertensão/ mortalidade ↑ diabetes
	Primíparas	NS hipertensão/ mortalidade ↑ diabetes
Pouta, 2004	DHEG	↑ pressão arterial ↑ circunferência abdominal ↑ IMC ↑ hiperinsulinemia
Wolf, 2004	PE	↑ HOMA-IR
Forest, 2005	DHEG	↑ pressão arterial ↑ obesidade ↑ glicemia ↑ insulinemia ↓ colesterol-HDL
Innes, 2005	DHEG	↑ triglicerídeos ↑ insulinemia ↑ glicemia ↑ HOMA-IR ↑ IGFBP-3
Bartha, 2008	DHEG	↑ síndrome metabólica
Manten, 2007	DHEG	↑ dislipidemia ↑ hipertensão ↑ obesidade ↑ HOMA-IR
Harskamp, 2007	PE	↑ hipertensão ↑ morbi-mortalidade materna

IMC=índice de massa corpórea; HOMA-IR= Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance; IGFBP-3=Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3; DHEG=doença hipertensiva específica da gestação; PE=pré-eclâmpsia; NS=não significativo

Chesley e cols. realizaram seguimento de 270 gestantes, que haviam apresentado eclâmpsia, 23 a 43 anos após o evento. A prevalência de diabetes foi 2.5 vezes e 4 vezes maior do que as taxas esperadas em primíparas e multíparas, respectivamente. A prevalência de hipertensão e mortalidade não foi maior em primíparas do que as taxas esperadas, mas foram 2 a 5 vezes maiores nas multíparas (Chesley, 1976).

Pouta e cols. realizaram estudo longitudinal no qual coletaram sangue e verificaram a pressão arterial de 2678 filandesas aos 31 anos, onde 1463 já tinham, pelo menos, uma gestação prévia e, dentro destas, 45 tiveram hipertensão gestacional e 49 tiveram pré-eclâmpsia. As gestantes que haviam desenvolvido DHEG no passado (em média aos 25 anos) tinham pressão arterial mais elevada do que o grupo que teve gestantes normotensas, mesmo após ajuste pelo IMC. O grupo que havia apresentado DHEG teve maior medida da circunferência abdominal, IMC e hiperinsulinemia do que o grupo de gestantes normotensas. Esta associação se manteve mesmo após ajuste pelo peso de nascimento e idade gestacional das próprias participantes. Mulheres que nasceram com menos de 37 semanas gestacional tiveram aumento de 2 vezes no risco de desenvolver hipertensão gestacional na sua primeira gravidez (RR 2.53; IC 95% 1.0-6.2) (Pouta, 2004).

Wolf e cols. demonstraram maior índice de resistência à insulina (calculado pelo HOMA-IR) em mulheres que tinham história de pré-eclâmpsia comparando com mulheres com história de gestações com pressão arterial normal (Wolf, 2004).

Forest e cols. avaliando 168 casos-contrôles pareados, 7.8 anos pós-parto, observou que o grupo que havia desenvolvido DHEG apresentava maior pressão arterial, obesidade, glicemia de jejum, insulinemia e menores valores de colesterol-HDL. Concluiu que a prevalência de síndrome metabólica é 3 a 5 vezes maior naquelas mulheres com história de DHEG (Forest, 2005).

Innes e cols., investigando o perfil metabólico de mulheres com mais de 30 anos no momento da sua primeira gestação, em estudo caso-controle (13 mulheres em cada grupo), verificaram níveis mais elevados de triglicérides, insulina, glicemia, índices de resistência à insulina e IGFBP-3 em mulheres com história de pré-eclâmpsia comparando com os controles que não apresentaram hipertensão na gestação (Innes, 2005).

Bartha e cols., em 2008, avaliou a presença de síndrome metabólica em 4 grupos de gestantes. Estava presente, segundo os critérios do NCEP, em 30% das gestantes com pré-eclâmpsia, 20% das com hipertensão gestacional, 10% das gestantes com diabetes gestacional de surgimento tardio e 0% nas gestantes saudáveis (Bartha, 2008).

Manten e cols. estudaram 256 mulheres com história de pré-eclâmpsia, 59 com gestações com feto com restrição de crescimento intra-uterino (CIUR) e 53 com história de gestações não complicadas (grupo controle). As com história de pré-eclâmpsia apresentavam mais fatores de risco para doença cardiovascular futura, tais como, dislipidemia, hipertensão, obesidade e resistência à insulina quando comparadas com o grupo controle. As com história de gestações com CIUR tiveram maiores níveis de colesterol e mostraram uma tendência a maiores IMC, níveis de

triglicerídeos e resistência à insulina quando comparadas ao grupo controle. Conclui que pré-eclâmpsia e CIUR podem representar um marcador precoce para risco aumentado de doença cardiovascular precoce (Manten, 2007).

Harskamp e Zeeman realizaram uma revisão sobre pré-eclâmpsia e risco de doença cardiovascular e colocam que as mulheres que apresentaram pré-eclâmpsia têm aumentado o risco de desenvolver hipertensão crônica (RR 2.0 a 8.0) e morbidade/ mortalidade cardiovascular (RR 1.3 a 3.07) comparadas com o grupo com gestações com pressão arterial normal (Harskamp, 2007).

1.5. Proteína C reativa e doença hipertensiva na gestação

Vários estudos, considerando que na pré-eclâmpsia ocorre uma exacerbação da resposta inflamatória, dosaram a proteína C reativa (PCR), já que esta é um importante marcador da resposta inflamatória (Borzychowski, 2006, Cabral, 2002, Djurovic, 2002, Donker, 2005, Luthy, 2001, Sabatier, 2000, Tjoa, 2003, Ustun, 2005). Não só na pré-eclâmpsia, mas também em alguns tipos de crescimento intra-uterino restrito, há a exacerbação do processo inflamatório (Sabatier, 2000), o que denota pontos em comum entre os mecanismos responsáveis pela gênese destas duas entidades. A PCR mostra uma correlação positiva com a resistência à insulina, hiperinsulinemia compensatória e com algumas manifestações da síndrome metabólica, e uma associação independente com o risco de doenças coronarianas.

A PCR foi descoberta em 1930 e desde então vem sendo utilizada de forma rotineira na avaliação de pacientes com desordens inflamatórias. É sintetizada pelo

fígado em resposta à presença de substâncias geradas pelo processo inflamatório (as citocinas). Está também aumentada em pacientes tabagistas e obesos.

Luthy e cols. mostraram aumento da PCR, já no primeiro e segundo trimestre, em pacientes que vieram desenvolver pré-eclâmpsia (Luthy, 2001). Já Djurovic e cols. não verificaram aumento da resposta inflamatória nas dosagens (entre elas PCR) na 18ª semana de gestação em grávidas que vieram a desenvolver pré-eclâmpsia (Djurovic, 2002). Estudo caso-controle de Cabral e cols. mostrou que a PCR é um efetivo marcador da ocorrência de pré-eclâmpsia e tem significativa correlação com a gravidade da doença. Sugere novos estudos para avaliar o uso deste exame para diagnóstico diferencial entre os diversos quadros hipertensivos da gestante e como marcador de prognóstico da pré-eclâmpsia (Cabral, 2002). Estudo de coorte de Tjoa e cols. mostrou que, em população de baixo risco, os níveis de PCR estavam elevados entre 10 e 14 semanas de gestação em mulheres que vieram a desenvolver pré-eclâmpsia ou tiveram fetos com restrição de crescimento (Tjoa, 2003).

Ustun e cols. encontraram boa correlação entre níveis de PCR e gravidade da pré-eclâmpsia (Ustun, 2005). Kumru e cols. dosaram PCR ultra-sensível em 20 gestantes com pré-eclâmpsia e 20 controles normotensas. Verificaram não só aumento da PCR ultra-sensível no grupo com pré-eclâmpsia, mas esta também se correlacionou com parâmetros clínicos e bioquímicos da doença. Sugerem que os níveis séricos de PCR possam ser usados como marcador da gravidade da pré-eclâmpsia (Kumru, 2006).

Qiu e cols. realizaram estudo caso-controle, aninhado em estudo longitudinal, dosando a PCR na 13ª semana de gestação em 60 gestantes que desenvolveram pré-eclâmpsia e 506 gestantes que permaneceram normotensas. Demonstraram que níveis elevados de PCR estavam fortemente correlacionados com obesidade pré-gestacional e também era um fator de predição independente de pré-eclâmpsia em gestantes magras (Qiu, 2004). Outro estudo de Wolf e cols. não confirmou este achado. Quando usaram modelo multivariável para controle do IMC não houve mais associação entre aumento da PCR, dosada no primeiro trimestre, e surgimento de pré-eclâmpsia. Sugeriram que a inflamação faria parte da fisiopatologia que leva a obesidade a ser um dos fatores predisponentes de pré-eclâmpsia (Wolf, 2001).

Savvidou e cols. não verificaram aumento da PCR, dosadas na 23ª-25ª semanas de gestação, em pacientes que vieram a desenvolver pré-eclâmpsia comparadas com o grupo controle (Savvidou, 2002).

Objetivos

A) Este estudo propõe-se a avaliar a associação entre resistência à insulina e pré-eclâmpsia grave através:

1) Do cálculo dos seguintes índices de resistência à insulina no sangue materno e fetal (sangue do cordão umbilical):

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance)

QUICKI-IS (quantitative insulin sensitivity check index)

2) Dosagem de componentes da síndrome de metabólica:

a) Colesterol-HDL

b) Triglicérides

c) Obesidade (através do índice de massa corpórea)

3) Dosagem de IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1)

B) Identificar se o marcador de processo inflamatório (proteína C reativa), relacionado à pré-eclâmpsia, está também aumentado no sangue fetal através de dosagem da proteína C reativa ultra-sensível sérica fetal (no sangue do cordão umbilical).

C) Avaliar os seguintes desfechos perinatais:

a) Peso neonatal

b) Razão perímetro cefálico/ circunferência abdominal

c) Idade gestacional ao nascimento

Referências Bibliográficas

1. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99(1): 159-67.
2. Adelberg AM, Miller J, Doerzbacher M, Lambers DS. Correlation of quantitative protein measurements in 8-, 12-, and 24-hour urine samples for the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 804-7.
3. Agarwal R, Panesar A, Lewis RR. Dipstick proteinuria: can it guide hypertension management? *Am J Kidney Dis* 2002; 39(6): 1190-5.
4. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366(9491): 1059-62.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539-53.
6. Alvarez RR. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Toxemias of Pregnancy, Preeclampsia, Eclampsia. In: Alvarez RR, editor. *The Kidney in Pregnancy*. New York: Wiley; 1976. p. 113-32.
7. Anim-Nyame N, Hills FA, Sooranna SR, Steer PJ, Johnson MJ. The relationship between insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 is modified by pre-eclampsia. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(6): 471-6.
8. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Jones J, Alagband-Zadeh J, Steer PJ, Johnson MR. Insulin resistance and pre-eclampsia: a role for tumor necrosis factor-alpha? *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(3): 117-23.
9. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16(5): 442-3.
10. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(2): 178-84.
11. Bartha JL, Romero-Carmona R, Torrejon-Cardoso R, Comino-Delgado R. Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3): 735-40.
12. Bell SC, Halligan AW, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, Lambert PC, et al. The role of observer error in antenatal dipstick proteinuria analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11): 1177-80.

13. Bell SC, Halligan AWF, Martin A, Ashmore J, Shennan AH, de Swiet M, et al. The diagnosis of pre-eclampsia: effect of alternative methods for the detection of proteinuria. *Hypertension Preg* 1997; 16: 138.
14. Blackburn C, Powrie RO, Phipps M, Sung J, Weitzen S, Rosene-Montella K. Urinary Protein to Creatinine Ratio is a Clinically Useful Test in Pregnancy. *Hypertension in PregnanY* 2004; 23 (Suppl1): 37.
15. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11(5): 309-16.
16. 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(1): IX-XIV.
17. Bruni L, Luisi S, Ferretti C, Janneau JL, Quadrifoglio M, Richon S, et al. Changes in the maternal serum concentration of proearly placenta insulin-like growth factor peptides in normal vs abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 606 e1-4.
18. Cabral ACV, Lázaro JF, Vitral ZNR. Concentração Sérica Materna da Proteína C Reativa em Gestações Complicadas pela Pré-eclâmpsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2002; 24(1): 9-13.
19. Callaway LK, Lawlor DA, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, McIntyre HD. Diabetes mellitus in the 21 years after a pregnancy that was complicated by hypertension: findings from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(5): 492 e1-7.
20. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia: how much matters? *BJOG* 2005; 112(3): 280-5.
21. Chappell L, Poulton L, Halligan A, Shennan AH. Lack of consistency in research papers over the definition of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(9): 983-5.
22. Chesley SC, Annitto JE, Cosgrove RA. The remote prognosis of eclamptic women. Sixth periodic report. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124(5): 446-59.
23. Cnossen JS, Leeflang MM, de Haan EE, Mol BW, van der Post JA, Khan KS, et al. Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. *BJOG* 2007; 114(12): 1477-85.
24. Côté AM, ., Lam E, von Dadelszen P, Magee LA. Accuracy Of The 24hr Urine Collection In Hypertensive Women. *Hypertension in Pregnancy* 2006; 25 (suppl): 230.
25. Côté AM, Brown M, Halsted AC, Daldelszen vP, Linston RM, Magee LA. Should the Urinary Spot Protein/Creatinine Ratio (RPC) be Used as a Diagnostic Test in

Hypertensive Pregnant Women: A Systematic Review. *Hypertension in Pregnancy* 2004; 23 (suppl 1): 36.

26. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III, Hauth JC, Wenstron KD. Hypertensive Disorders in Pregnancy. In: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III, Hauth JC, Wenstron KD, editors. *Williams Obstetrics*: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 567-618.

27. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113(11): 1264-9.

28. Djurovic S, Clausen T, Wergeland R, Brosstad F, Berg K, Henriksen T. Absence of enhanced systemic inflammatory response at 18 weeks of gestation in women with subsequent pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109(7): 759-64.

29. Donker RB, Molema G, Faas MM, Kallenberg CG, van Pampus MG, Timmer A, et al. Absence of in vivo generalized pro-inflammatory endothelial activation in severe, early-onset preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12(7): 518-28.

30. Driul L, Cacciaguerra G, Citossi A, Martina MD, Peressini L, Marchesoni D. Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(1): 23-6.

31. Druckmann R, Rohr UD. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002. *Maturitas* 2002; 41 Suppl 1: S65-83.

32. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006; 332(7539): 463-8.

33. Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1987; 1(4): 769-87.

34. Emery SP, Levine RJ, Qian C, Ewell MG, England LJ, Yu KF, et al. Twenty-four-hour urine insulin as a measure of hyperinsulinaemia/insulin resistance before onset of pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2005; 112(11): 1479-85.

35. Fasshauer M, Waldeyer T, Seeger J, Schrey S, Ebert T, Kratzsch J, et al. Circulating high-molecular-weight adiponectin is upregulated in preeclampsia and is related to insulin sensitivity and renal function. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(2): 197-201.

36. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60(4): 267-76.

37. Forest JC, Girouard J, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB, et al. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6): 1373-80.

38. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24(2): 117-23.
39. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983; 309(25): 1543-6.
40. Girouard J, Giguere Y, Moutquin JM, Forest JC. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hypertension* 2007; 49(5): 1056-62.
41. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(4): 751-7; discussion 7-8.
42. Halhali A, Diaz L, Avila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 803-6.
43. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1828-33.
44. Halligan AW, Bell SC, Taylor DJ. Dipstick proteinuria: caveat emptor. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(11): 1113-5.
45. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007; 334(4): 291-5.
46. Hayashi M, Ueda Y, Hoshimoto K, Ota Y, Fukasawa I, Sumori K, et al. Changes in urinary excretion of six biochemical parameters in normotensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): 392-400.
47. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(4): 984-9.
48. Innes KE, Weitzel L, Laudenslager M. Altered metabolic profiles among older mothers with a history of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59(4): 192-201.
49. Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R. Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2001; 97(6): 905-10.
50. Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995; 16(1): 3-34.

51. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999; 48(7): 892-6.
52. Kaaja R, Laivuori H, Pulkki P, Tikkanen MJ, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? *Metabolism* 2004; 53(11): 1433-5.
53. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005; 67(6): 2101-13.
54. Kasiske BL, Keane WF. Laboratory Assessment of Renal Disease: Clearance, Urinalysis, and Renal Biopsy. In: BRENNER BM, editor. *The Kidney*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 1137-74.
55. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(7): 2402-10.
56. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women: which sample to use? *BJOG* 2003; 110(1): 12-7.
57. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1602-7.
58. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124(2): 164-7.
59. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2005; 46(5): 1077-85.
60. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 992-1005.
61. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, Chesley L. Introduction, history controversy and definitions. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, editors. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. New York: Appleton & Lange; 1998. p. 1-66.
62. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1056-8.
63. Luthy D, Williams M, Zhang C, Walsh S, Walsh D, Sorensen T. Elevated first trimester serum C-reactive protein and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: s77.

64. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, Visser GH, Bruinse HW, Franx A. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(1): 39-50.
65. Martins-Costa S, Ramos JGL, Barros E, Vetorazzi J, Brietzke E. Doença hipertensiva na gravidez In: JA FFM-CSRJeM, editor. Rotinas em Obstetrícia Porto Alegre:: Artes Médicas; 2006. p. 388-406.
66. Maxwell MH, Waks AU, Schroth PC, Karam M, Dornfeld LP. Error in blood-pressure measurement due to incorrect cuff size in obese patients. *Lancet* 1982; 2(8288): 33-6.
67. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170(1 Pt 1): 137-41.
68. Misiani R, Marchesi D, Tiraboschi G, Gualandris L, Pagni R, Goglio A, et al. Urinary albumin excretion in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *Nephron* 1991; 59(3): 416-22.
69. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1995-2000.
70. Moran C, Sandoval T, Duque X, Gonzalez S, Moran S, Bermudez JA. Increased insulin levels independent of gestational overweight in women with preeclampsia. *Arch Med Res* 2006; 37(6): 749-54.
71. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2005; 65(1): 65-75.
72. NCEPEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421.
73. Neithardt AB, Dooley SL, Borensztajn J. Prediction of 24-hour protein excretion in pregnancy with a single voided urine protein-to-creatinine ratio. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(5): 883-6.
74. NHBPEWG. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
75. North RA, Taylor RS, Schellenberg JC. Evaluation of a definition of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(8): 767-73.
76. Ozkan S, Erel CT, Madazli R, Aydinli K. Serum leptin levels in hypertensive disorder of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(2): 158-63.

77. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(3): 305-22.
78. Parretti E, Lapolla A, Dalfra M, Pacini G, Mari A, Cioni R, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47(3): 449-53.
79. Pfab T, Chen YP, Slowinski T, Richter CM, Godes M, Arck PC, et al. Impact of genes related to immune tolerance and inflammation (tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6) on blood pressure, protein excretion and oedema in pregnancy. *J Hypertens* 2005; 23(12): 2187-91.
80. Phelan LK, Brown MA, Davis GK, Mangos G. A prospective study of the impact of automated dipstick urinalysis on the diagnosis of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2004; 23(2): 135-42.
81. Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension* 2004; 43(4): 825-31.
82. Premoli AC, Santana LF, Ferriani RA, Moura MD, De Sa MF, Reis RM. Growth hormone secretion and insulin-like growth factor-1 are related to hyperandrogenism in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83(6): 1852-5.
83. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 154-60.
84. Ramos JG, Martins-Costa SH, Mathias MM, Guerin YL, Barros EG. Urinary protein/creatinine ratio in hypertensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18(3): 209-18.
85. Rizk DE, Agarwal MM, Pathan JY, Obineche EN. Predicting proteinuria in hypertensive pregnancies with urinary protein-creatinine or calcium-creatinine ratio. *J Perinatol* 2007; 27(5): 272-7.
86. Rodriguez-Thompson D, Lieberman ES. Use of a random urinary protein-to-creatinine ratio for the diagnosis of significant proteinuria during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(4): 808-11.
87. Romero Gutierrez G, Alvarez Cisneros JA, Ponce Ponce de Leon AL. Association between insulin resistance and pregnancy induced hypertension. Case-control study. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 244-52.
88. Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol* 2004; 21(8): 455-62.

89. Sabatier F, Bretelle F, D'Ercole C, Boubli L, Sampol J, Dignat-George F. Neutrophil activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1558-63.
90. Salamalekis E, Vitoratos N, Makrakis E, Mastorakos G, Eleftheriadis M, Creatsas G. No association between insulin resistance and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(2): 113-5.
91. Sasaki M, Pugia MJ, Parker DR, Kuromoto K, Furukawa I, Konishi I. Measurement of the albumin content of urinary protein using dipsticks. *J Clin Lab Anal* 1999; 13(5): 246-50.
92. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(10): 1159-64.
93. Savvidou MD, Lees CC, Parra M, Hingorani AD, Nicolaidis KH. Levels of C-reactive protein in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *BJOG* 2002; 109(3): 297-301.
94. SBH. Sociedade Brasileira de Hipertensão; Sociedade Brasileira de Cardiologia; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; Sociedade Brasileira de Diabetes; Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. *Arq Bras Cardio* 2005; 84 (suppl 1): 3-28.
95. Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmeier M, Gutt B, Kirk SE, Oberhoffer R, et al. Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 2007; 52(4): 313-6.
96. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2393-8.
97. Sharma A, Haldiya SS. Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1022-7.
98. Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 287(6397): 929-32.
99. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-99.
100. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61(5): 571-6.
101. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 437-42.

102. Solomon CG, Seely EW. Brief review: hypertension in pregnancy : a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37(2): 232-9.
103. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110(9): 831-6.
104. Sun Y, Yang H, Sun WJ. Risk factors for pre-eclampsia in pregnant Chinese women with abnormal glucose metabolism. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101(1): 74-6.
105. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94(4): 543-50.
106. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, Giudice LC. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9): 3030-5.
107. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59(1): 29-37.
108. Toback FG, Hall PW, 3rd, Lindheimer MD. Effect of posture on urinary protein patterns in nonpregnant, pregnant, and toxemic women. *Obstet Gynecol* 1970; 35(5): 765-8.
109. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121(2): 154-8.
110. Valerio EG, Ramos JG, Muller AL, Martins-Costa SH. Random albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest pre-eclampsia. *BJOG* 2007; 114(1): 119-20; author reply 20.
111. Vatten LJ, Nilsen TI, Juul A, Jeansson S, Jenum PA, Eskild A. Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 101-5.
112. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physician* 2004; 70(12): 2317-24.
113. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(10): 365-70.
114. Weisz B, Cohen O, Homko CJ, Schiff E, Sivan E. Elevated serum uric acid levels in gestational hypertension are correlated with insulin resistance. *Am J Perinatol* 2005; 22(3): 139-44.

115. Wheeler TL, 2nd, Blackhurst DW, Dellinger EH, Ramsey PS. Usage of spot urine protein to creatinine ratios in the evaluation of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(5): 465 e1-4.
116. Wikstrom AK, Wikstrom J, Larsson A, Olovsson M. Random albumin/creatinine ratio for quantification of proteinuria in manifest pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113(8): 930-4.
117. Wolf M, Hubel CA, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6239-43.
118. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1): 757-62.
119. Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002a; 40(6): 886-91.
120. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002b; 87(4): 1563-8.
121. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpaiojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16(5): 275-9.

Artigo em inglês

Insulin resistance index, IGF-1 and metabolic syndrome components in severe preeclampsia

Edimárlei Gonsales Valério^{1,3}, Ana Lúcia Letti Müller^{1,3}, Sérgio Hofmeister Martins-Costa^{1,2,3}, José Geraldo Lopes Ramos^{1,2,3}

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, ²Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, ³Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

This project was supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondence to:

Dra. Edimárlei Gonsales Valério

Rua Ramiro Barcelos, 2350/11º andar

900350 003 Porto Alegre, RS - Brazil

Tel. +55 51 21018117

E-mail: edimarleigv@terra.com.br

Abstract

Introduction: There is controversy about the relation between insulin resistance and components of this syndrome and hypertensive disorders of pregnancy. **Methods:** Case control study paired by BMI (body mass index) and gestational age; including 16 patients with severe preeclampsia and 16 normotensive controls. Insulin resistance was assessed through the HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) and QUICKI-IS (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) indexes, HDL cholesterol, triglycerides and IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) were measured. **Results:** There was no statistically significant difference between the groups regarding the HOMA-IR and QUICKI-IS indexes and HDL cholesterol. Triglyceride levels in the SPE group were higher than in the control group (330.9mg/dl and 225.1mg/dl, respectively [p=0.02]) whereas the IGF-1 levels were higher in the control group than in the severe preeclampsia (SPE) group (277.8ng/ml and 164.6ng/ml, respectively [p< 0.01]). The majority of women were either overweight or obese (75%). **Conclusions:** Pairing women who developed preeclampsia with normal pregnant controls according to their BMI and gestational age presented no difference in the insulin resistance indexes between both groups, although the first presented significantly lower IGF-1 levels and higher triglyceride levels.

Key words: pregnancy hypertension, preeclampsia, insulin resistance in pregnancy.

Introduction

Preeclampsia is one of the major causes for maternal morbi-mortality, preterm birth, intrauterine growth restriction, and perinatal mortality (1, 2). Its physiopathology has been extensively studied, and its etiology is probably multifactorial. Abnormal placentation with inadequate immunological adaptation, reduction of angiogenic growth factors, and the presence of trophoblast in the maternal circulation leading to inflammatory response are identified in the physiopathology. Preeclampsia is also modulated by the presence of cardiovascular disease and previous maternal metabolic profile (1, 2).

Insulin resistance increases during the normal course of pregnancy, but it is an important factor in the appearance of gestational diabetes mellitus and has been related to the appearance of hypertensive disorder of pregnancy (HDP) (3). Many insulin resistance disorder components have also been associated with HDP. They include hypertension, hyperinsulinemia, glucose intolerance, obesity and changes to the lipid profile (4). The relation between IGF-1 (Insulin-Like Growth Factor-1) and HDP is also being studied, with controversial results in the literature.

Insulin resistance can be assessed with several indexes, and the most used are glucose tolerance tests (OGTT - oral glucose tolerance test and IVGTT – intravenous glucose tolerance test), HOMA-IR (homeostatic model assessment of insulin resistance), QUICKI-IS (quantitative insulin sensitivity check index of insulin sensitivity), and the clamp method (5, 6).

The aim of our study was to evaluate the relation between insulin resistance and severe preeclampsia through the HOMA-IR and QUICK-IS indexes, IGF-1 measurement and two of the metabolic syndrome components (HDL cholesterol and triglycerides). If this relation was confirmed it would open the possibility to use drugs such as insulin and/or metformin in an attempt to extend pregnancy in cases of extreme prematurity and severe preeclampsia. Fetal outcomes were also assessed.

Methods

The selected patients were women who developed severe preeclampsia at gestational age of 20 weeks or more and who did not have diabetes (previous nor gestational) from the obstetric emergency of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The control group were normotensive, non-diabetic pregnant women from basic health unit. The criteria used to diagnose diabetes followed the “Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus Recommendations” (7). The study was approved by the Ethic Committee, and written informed consent was obtained from each subject before they joined the study protocol.

To calculate the sample, using 75th percentile of HOMA-IR, with a power of 80% and 0.01 alpha, the number of patients in each group was 12; with the addition of 4 patients in each group due to the risk of losses, we reached 32 patients in each group (32 patients in total).

A case control study paired by body mass index (BMI) and gestational age was carried out. It included non-diabetic women at gestational ages of 20 weeks or more with severe preeclampsia and their controls (pregnant women without diabetes, normotensive, with no history of hypertension and/or preeclampsia/eclampsia in previous pregnancies, paired by gestational age and BMI). Patients presenting one of the situations below were excluded from the study: fetal death, premature rupture of fetal membranes, taken corticosteroids within the last 48 hours, had either not undergone prenatal diabetes tracking or the tracking was positive for diabetes. Controls would be excluded if they developed preeclampsia during gestation.

The criteria adopted for diagnosis (systolic arterial blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic arterial blood pressure ≥ 90 mmHg with ≥ 300 mg/24 hours proteinuria) and the classification of preeclampsia as severe, were those presented by the USA National High Blood Pressure Education Program Working Group (NHBPEP) in 2000 (8).

After 12 hours of fasting the women collected the following exams: insulinemia, glycemia, HDL cholesterol, triglycerides and IGF-1. Weight and height were checked for BMI calculation. Maternal age, parity, gestational age at the time of inclusion in the study and at the time of birth, smoking and the criteria used to classify preeclampsia as severe were checked.

HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance) is derived from the product of the fasting insulinemia ($\mu\text{U/ml}$) and fasting glycemia (mmol/l) divided by a constant (22.5), assuming that normal young subjects have an insulin resistance of 1. $\text{HOMA-IR} = (G \times I)/22.5$.

QUICKI-IS (quantitative insulin sensitivity check index) is the inverse logarithm sum of fasting insulin and fasting glucose. $QUICKI-IS = 1/[\log(I) + \log(G)]$.

Umbilical cord blood was collected at the time of birth, and insulinemia and glycemia was measured to calculate fetal HOMA-IR and QUICK-IS, ultra sensitive C-reactive protein was also measured. The newborn weight, cephalic perimeter and abdominal circumference were checked.

The quantitative variable values with symmetric distribution were expressed using the mean plus or minus standard deviation and compared through the Student's t-test for paired samples. The quantitative variables with asymmetric distribution were described by the median, minimum and maximum, and compared by the Wilcoxon test. Percentages were used for the categorical data, with evaluation of significant differences through the McNemar χ^2 test. The adopted level of significance was of 1% and the power of 80%. Data were analyzed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 14.0 programs.

Results

Population characteristics at the time of inclusion in the study can be seen in table 1. Only 25% of women had a BMI \leq 25, with 75% being either overweight or obese. Although the number of nulliparous in the group of women with preeclampsia (56.3%) was greater than in the control group (37.5%), it was not statistically significant ($p=0.55$).

The criteria for preeclampsia severity found in the cases can be seen in table 2, with 10 patients (62%) presenting more than one criterion. The most frequent criteria for severity were proteinuria ≥ 2 g (present in 56.3% of cases) and sustained levels of systolic arterial blood pressure ≥ 160 mmHg and/or diastolic arterial blood pressure ≥ 110 mmHg (present in 50% of cases). Three women who were hospitalized with severe preeclampsia developed HELLP syndrome (18.75%).

The studied maternal variable values are in table 3, with the measurement of triglycerides being higher in the group of women with preeclampsia ($p < 0.02$) whereas the IGF-1 levels were lower in this group ($p < 0.01$). The other variables studied (HOMA-IR, QUICK-IS and HDL cholesterol) did not present any difference between both groups.

The data assessed in the newborns is in table 4. Weight and gestational age at birth were lower in the group with preeclampsia ($p < 0.001$), and the cephalic perimeter/abdominal circumference ratio was higher in this group ($p < 0.001$). Regarding the C-reactive protein measurement and the insulin resistance indexes (HOMA-IR and QUICK-IS), there was no statistically significant difference between both groups.

One woman of the control group developed preeclampsia and was excluded. Umbilical cord blood was not collected in 1 case and 4 controls.

Discussion

The purpose of our study was to assess the presence of insulin resistance in severe preeclampsia. If our hypothesis were confirmed we had the possibility of using medication (insulin or metformin) in the cases of extreme prematurity with the objective of prolonging pregnancy. There is controversy about the relation between insulin resistance and HDP in the literature. One other question is, if there is increased insulin resistance, whether it is a factor involved in the pathogenesis or if it is a consequence of the disease (9).

We used the HOMA-IR and QUICK-IS indexes to estimate insulin resistance since they are simple and validated methods. The clamp method (euglycemic-hyperinsulinemic clamp and hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp) is considered by many to be the gold standard. Although it can provide a precise measurement of insulin sensitivity, it is a relatively complicated and labor-intensive procedure and is not suitable for large-scale clinical and epidemiological studies. Therefore, a simple but validated insulin sensitivity/resistance index is desirable to monitor and possibly reduce the potential adverse effects associated with hyperinsulinemia and/or hyperglycemia during pregnancy (5, 6).

Some studies have reported an increase in insulin resistance previous to the appearance of HDP (10, 11). In 2004, Romero-Gutierrez et al noticed this relation only in gestational hypertension, but not in patients with preeclampsia (12). D'Anna et al noticed increased HOMA-IR only in the group with late-onset preeclampsia and not in patients with early-onset preeclampsia, suggesting that the pathogenesis of early-onset preeclampsia is different than that of late-onset preeclampsia (13). Wolf et al

assessed gestational hypertension and insulin resistance. They found that exists a relation between insulin resistance and gestational hypertension only in nulliparous women but not in multiparous women (14).

Salamalekis et al used the HOMA-IR, QUICKI-IS indexes and glucose tolerance test with 75g in a case control study, concluding there is no association between preeclampsia and insulin resistance (15). Sharma & Haldiya, in a case control study, also did not find an association between insulin resistance and preeclampsia (16), just as Romero-Gutierrez in a study carried out in 2003 (17).

The present study assessed only women with severe preeclampsia and did not observe an increase in insulin resistance in this group when compared to healthy pregnant women, with the same BMI and gestational age. Pairing by gestational age is important due to the progressive increase in insulin resistance throughout gestation (2, 3), as is by BMI, since obesity is a risk factor for the development of preeclampsia and being related to the increase in insulin resistance. Therefore, these confusing factors must be controlled (18, 19).

Parretti et al used HOMA-IR, QUICKI-IS and OGIS to assessed in early and late pregnancy in 829 lean women (BMI between 19 and 25 kg/m²), normotensive and with normal glycemias to predict the risk of developing preeclampsia. All three indexes confirmed the reduction of insulin sensitivity in women who develop preeclampsia. They consider that these indexes could be useful in predicting the development of preeclampsia in lean women that otherwise would not be considered as being under the risk of this disease (9). Wolf et al used the SHBG (sex hormone binding globulin) measurement as a marker for insulin resistance in the first trimester.

There was an association between SHBG and preeclampsia development only in lean women, association which in the overweight women was not statistically significant (20). In our study there was a predominance of women above the ideal weight (overweight and obese), which makes our population different from that analyzed in the Paretti study and reflects a random sampling of the population.

Several studies have correlated hypertensive disorder of pregnancy with a higher risk of developing a metabolic syndrome and future cardiovascular disease (21-23). We measured two of the metabolic syndrome components, HDL cholesterol and triglycerides. Triglyceride measurements were statistically higher in the group with preeclampsia compared to the control group (330.9mg/dl and 225.1mg/dl, respectively [$p=0.02$]). No statistically significant difference was observed between the group of women with severe preeclampsia and the control group regarding HDL cholesterol.

There is controversy in the literature regarding the levels of IGF-1 and preeclampsia. It has been shown that insulin at high concentrations is capable of binding to IGF-1 receptor, which appear to have a similarity with insulin receptor making a cross reaction possible. Vatten et al observed that the increase in IGF-1 from the first to the second trimester was associated with high risk of preterm preeclampsia, with OR of 4.9 (IC 95% 1.1-21.8) (24). Bruni et al found an increase in the pro IGF-1 peptides in the third trimester of pregnancy, increase that was significantly higher in patients with preeclampsia, intrauterine growth restriction (IUGR) and preterm birth (25). In turn, other studies observed a reduction in IGF-1 levels in patients with preeclampsia (26, 27), including umbilical cord measurements

(28) and in women with intrauterine fetal growth restriction (29). Bartha et al did not observe a correlation between insulin resistance and IGF-1 in groups of women with preeclampsia and gestational hypertension (30). We found reduced IGF-1 levels in the group with preeclampsia, being significant lower than in the control group ($p < 0.01$).

Considering that in preeclampsia there is exacerbation of inflammatory response, several studies measured the C-reactive protein (CRP), since this is an important inflammatory response marker (31, 32). Some found a significant increase in CRP previously to the appearance of the disease (33-35) and other studies also observed a positive correlation between the severity of preeclampsia and CRP levels (36, 37). Not only in preeclampsia, but also in some types of intrauterine fetal growth restriction, there is an exacerbation of the inflammatory process (31, 32), which denotes common points between the mechanisms responsible for the genesis of those two entities. We assessed the ultra sensitive CRP levels in fetal blood at birth (umbilical cord blood) and found no increase in this protein in any newborn in either group (preeclampsia and control).

Regarding glycemia, insulinemia and insulin resistance indexes (HOMA-IR and QUICKI-IS) measured in the umbilical cord blood, there was no significant difference between the two groups.

When comparing both groups regarding gestational age at birth and newborn weight, we observed they were significantly lower in the group with preeclampsia ($p < 0.001$), as a function of the necessity for an earlier interruption of those pregnancies and the more frequent growth restriction in this group. The cephalic

perimeter/abdominal circumference ratio was higher in the group with preeclampsia ($p < 0.001$), which showed asymmetric growth restriction in this group.

The future perspective includes new studies to clarify the complex physiopathology of this major disease, and the possibility should be considered of different mechanisms implied in its severe and mild form, in the early-onset or late-onset, in lean and obese, as well as nulliparous and multiparous women.

References

1. Lindheimer MD, Umans JG. Explaining and predicting preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355(10): 1056-8.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-99.
3. Naruse K, Yamasaki M, Umekage H, Sado T, Sakamoto Y, Morikawa H. Peripheral blood concentrations of adiponectin, an adipocyte-specific plasma protein, in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2005; 65(1): 65-75.
4. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6): 2393-8.
5. Kirwan JP, Huston-Presley L, Kalhan SC, Catalano PM. Clinically useful estimates of insulin sensitivity during pregnancy: validation studies in women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1602-7.
6. Pacini G, Mari A. Methods for clinical assessment of insulin sensitivity and beta-cell function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(3): 305-22.
7. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B161-7.
8. NHBPEWG. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1): S1-S22.
9. Parretti E, Lapolla A, Dalfrà M, Pacini G, Mari A, Cioni R, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47(3): 449-53.

10. Anim-Nyame N, Sooranna SR, Jones J, Alagband-Zadeh J, Steer PJ, Johnson MR. Insulin resistance and pre-eclampsia: a role for tumor necrosis factor-alpha? *Gynecol Endocrinol* 2004; 18(3): 117-23.
11. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, Arenas-Mantilla M, Pradilla LP, Camacho PA, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 437-42.
12. Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol* 2004; 21(8): 455-62.
13. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Giordano D, De Vivo A, Nicocia G, et al. Adiponectin and insulin resistance in early- and late-onset pre-eclampsia. *BJOG* 2006; 113(11): 1264-9.
14. Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002; 40(6): 886-91.
15. Salamalekis E, Vitoratos N, Makrakis E, Mastorakos G, Eleftheriadis M, Creatsas G. No association between insulin resistance and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18(2): 113-5.
16. Sharma A, Haldiya SS. Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *J Assoc Physicians India* 2002; 50: 1022-7.
17. Romero-Gutierrez G, Alvarez Cisneros JA, Ponce-Ponce de Leon AL. Association between insulin resistance and pregnancy induced hypertension. Case-control study. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 244-52.
18. Crossen JS, Leeflang MM, de Haan EE, Mol BW, van der Post JA, Khan KS, et al. Accuracy of body mass index in predicting pre-eclampsia: bivariate meta-analysis. *BJOG* 2007; 114(12): 1477-85.
19. Walsh SW. Obesity: a risk factor for preeclampsia. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(10): 365-70.
20. Wolf M, Sandler L, Munoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4): 1563-8.
21. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, Gonzalez-Gonzalez NL, Comino-Delgado R, Hervias-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 137(2): 178-84.
22. Harskamp RE, Zeeman GG. Preeclampsia: at risk for remote cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2007; 334(4): 291-5.
23. Manten GT, Sikkema MJ, Voorbij HA, Visser GH, Bruinse HW, Franx A. Risk factors for cardiovascular disease in women with a history of pregnancy complicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26(1): 39-50.

24. Vatten LJ, Nilsen TI, Juul A, Jeansson S, Jenum PA, Eskild A. Changes in circulating level of IGF-I and IGF-binding protein-1 from the first to second trimester as predictors of preeclampsia. *Eur J Endocrinol* 2008; 158(1): 101-5.
25. Bruni L, Luisi S, Ferretti C, Janneau JL, Quadrifoglio M, Richon S, et al. Changes in the maternal serum concentration of proearly placenta insulin-like growth factor peptides in normal vs abnormal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6): 606 e1-4.
26. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176(4): 751-7; discussion 7-8.
27. Halhali A, Diaz L, Avila E, Ariza AC, Garabedian M, Larrea F. Decreased fractional urinary calcium excretion and serum 1,25-dihydroxyvitamin D and IGF-I levels in preeclampsia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 803-6.
28. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5): 1828-33.
29. Schiessl B, Strasburger CJ, Bidlingmeier M, Gutt B, Kirk SE, Oberhoffer R, et al. Role of placental growth hormone in the alteration of maternal arterial resistance in pregnancy. *J Reprod Med* 2007; 52(4): 313-6.
30. Bartha JL, Romero-Carmona R, Torrejon-Cardoso R, Comino-Delgado R. Insulin, insulin-like growth factor-1, and insulin resistance in women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(3): 735-40.
31. Sabatier F, Bretelle F, D'Ercole C, Boubli L, Sampol J, Dignat-George F. Neutrophil activation in preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(6): 1558-63.
32. Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; 59(1): 29-37.
33. Luthy D, Williams M, Zhang C, Walsh S, Walsh D, Sorensen T. Elevated first trimester serum C-reactive protein and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: s77.
34. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 154-60.
35. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001; 98(5 Pt 1): 757-62.

36. Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S, Ozcan Z. Correlation of maternal serum high-sensitive C-reactive protein levels with biochemical and clinical parameters in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124(2): 164-7.
37. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 121(2): 154-8.

Table 1. Characteristics of the population

Characteristics	Cases (n= 16)	Controls (n=16)	P
Age (years)	25.5 ± 5.8	25.6 ± 4.6	0.98
GA (weeks)	30.7 ± 3.9	31.0 ± 3.7	0.14
BMI (kg/m ²)	28.1 ± 3.5	28.1 ± 3.5	0.91
• BMI ≤ 25.9	4 (25.0%)	4 (25.0%)	
• BMI 26-30.0	9 (56.2%)	9 (56.2%)	
• BMI ≥ 30.0	3 (18.8%)	3 (18.8%)	
Nulliparity	9 (56.3%)	6 (37.5%)	0.55
Smoking	2 (12.5%)	2 (12.5%)	1.00

Data expressed as mean ± standard deviation

GA - Gestational Age at inclusion in study; BMI - Body Mass Index

Table 2 . Severity criteria of preeclampsia

Severity Criterion	Number of women
Proteinuria \geq 2g	9
SAP \geq 160mmHg and/or DAP \geq 110mmHg	8
IUGR	5
High LDH	4
High GOT	3
Thrombocytopenia	3
Oliguria	1

Women may present more than one criterion

SAP - systolic arterial blood pressure; DAP - diastolic arterial blood pressure; IUGR – intrauterine fetal growth restriction; LDH – lactate dehydrogenase; GOT – glutamic oxalacetic transaminase;

Table 3. Maternal Variables

Characteristics	Cases (n= 16)	Controls (n=16)	p
Glycemia (mg/dl)	69.9 ± 14.4	74.6 ± 8.1	0.28
Insulin (µU/ml)	7.3 (0.6-16.5)	7.2 (2.2-12.9)	0.80
HOMA-IR	1.1 (0.1-3.7)	1.3 (0.4-2.8)	0.68
QUICKI-IS	0.7 (0.5-2.6)	0.7 (0.6-1.1)	0.38
HDL cholesterol (mg/dl)	70.1 ± 12.9	62.9 ± 12.7	0.10
Triglycerides (mg/dl)	330.9 ± 174.3	225.1 ± 119.0	0.02 [†]
IGF-1 (ng/ml)	164.6 (66.3-445.7)	277.8 (138.6-539.3)	< 0.01 [†]

Data expressed as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum)

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI-IS - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; HDL - High-density lipoprotein; IGF-1 - Insulin-Like Growth Factor -1

[†]: indicates significant difference when cases and controls are compared

Table 4. Fetal and neonatal variables

Characteristics	Cases (n= 16)	Controls (n=16)	p
Fetal GA (weeks)	31.7 ± 3.3	39.1 ± 0.97	<0.001 [†]
NB weight (g)	1390.7 ± 554.4	3260.3 ± 463.3	<0.001 [†]
Glycemia (mg/dl)	19.0 (6.0-134.0)	35.0 (3.0-74.0)	0.07
Insulin (μU/ml)	0.2 (0.2-13.9)	2.6 (0.2-50.8)	0.21
HOMA-IR	0.02 (0-1.1)	0.1 (0.01-8.3)	0.09
QUICKI-IS	- 0.97 (-1.83 to 1.24)	0.44 (-1.77 to 1.14)	0.68
CRP (mg/l)	0.2 (0.2-1.4)	0.2 (0.2-2.7)	0.34
Fetal CP (cm)	28.8 ± 3.9	34.5 ± 1.7	<0.001 [†]
Fetal AC (cm)	22.6 ± 3.9	31.3 ± 1.8	<0.001 [†]
CP/AC Ratio	1.29 ± 0.14	1.11 ± 0.06	<0.001 [†]

Data expressed as mean ± standard deviation or median (minimum-maximum)

GA - Gestational age at birth; NB - New Born; HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; QUICKI-IS - Quantitative Insulin Sensitivity Check Index; CRP - C-reactive protein; CP - cephalic perimeter; AC - Abdominal circumference

[†]: indicates significant difference when cases and controls are compared

Considerações Gerais

Quando as gestantes com PEG foram pareadas com gestantes normotensas segundo seu IMC e idade gestacional, não houve diferença nos índices de resistência à insulina (HOMA-IR e QUICKI-IS) e níveis de colesterol-HDL entre os dois grupos, porém as primeiras apresentaram níveis significativamente menores de IGF-1 e maiores de triglicérides. A maioria das pacientes apresentava sobrepeso ou obesidade (75 %).

Os recém-nascidos do grupo com pré-eclâmpsia apresentaram menor peso e idade gestacional assim como maior razão PC/CA ($p < 0,001$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos índices HOMA-IR e QUICKI-IS e os níveis de PCR foram normais nos dois grupos.

Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Gostaríamos de convidá-la para participar do estudo: Relação entre resistência à insulina e doença hipertensiva específica da gestação.

1) Justificativa e objetivo

Gestantes com pressão elevada podem apresentar uma doença conhecida como pré-eclâmpsia, o que leva a riscos para a saúde da gestante e do bebê. Nestes casos, medidas especiais são tomadas para diminuir os riscos para a mãe e o bebê. Este trabalho procura identificar alguns fatores relacionados com a doença para melhor compreendê-la e tratá-la. Para isso precisamos avaliar pacientes com pressão alta e comparar com os exames de pacientes com pressão normal.

2) Procedimentos que serão utilizados

Inicialmente faremos uma entrevista para coletar alguns dados como o número de gestações anteriores (ver ficha anexa). Serão verificados seu peso e altura. Será coletado sangue para algumas dosagens: triglicérides, colesterol-HDL, glicemia (açúcar no sangue), insulina, IGF-1. Somente as pacientes com pressão elevada coletarão urina por 24h, como é de rotina nestas situações. Após o nascimento do bebê, será coletado sangue da placenta (cordão) para dosar insulina, glicemia (açúcar) e uma proteína (chamada proteína C reativa). Normalmente a placenta é desprezada neste hospital. Serão verificados o peso que o bebê nasceu e medida do abdômen com uma fita métrica.

3) Desconfortos e potenciais prejuízos

O desconforto da coleta de sangue (que sempre que possível será feita junto com os demais exames obrigatórios de pré-natal e/ou exames do atendimento na urgência).

4) Benefícios

A sua participação neste estudo poderá contribuir no aumento de conhecimentos sobre esta doença.

Pelo presente termo de consentimento livre e esclarecido, declaro que fui informada, de forma clara e detalhada, dos objetivos, da justificativa, dos procedimentos aos quais serei submetida, dos desconfortos e benefícios do presente projeto de pesquisa.

Fui, igualmente, informada da garantia de receber respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida a cerca dos procedimentos, riscos e benefícios. Tenho consentimento de deixar de participar, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo a continuação do meu tratamento; e da segurança de que não serei identificada e que se manterá o caráter confidencial das informações.

Porto Alegre,

(Nome e assinatura do paciente ou responsável legal)

(Pesquisador – Edimárlei Gonsales Valério) Fone para contato: 33324646

(Pesquisador responsável – José Geraldo L. Ramos) Fone: 21018117

Anexo 2 - Instrumento de Pesquisa

Dados maternos:

Nome:

Data:

Prontuário:

Idade materna:

Idade gestacional:

Peso:

Tabagismo:

Altura:

IMC:

Paridade: GESTA:

PARA:

CESÁREAS:

ABORTOS:

Colesterol-HDL:

Triglicerídeos:

Glicemia materna:

Insulinemia materna:

HOMA-IR materno:

QUICKI-IS materno:

IGF-1:

Critério de gravidade (nos casos):

Plaquetas:

TGO:

Bilirrubinas:

LDH:

Creatinina:

Dados fetais (sangue do cordão umbilical):

Prontuário:

Solicitação:

Data nascimento:

Idade gestacional:

Peso:

Perímetro cefálico:

Circunferência abdominal:

Glicemia fetal:

Insulinemia fetal:

HOMA-IR fetal:

QUICKI-IS fetal:

Proteína C reativa