

## **Dislipidemia en el síndrome de preeclampsia**

### ***Dyslipidemia in preeclampsia syndrome***

Dr. Pedro E. Miguel Soca<sup>✉</sup>, Dra. Leticia Salinas Ojeda y Lic. Isell Corella del Toro

Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 13 de diciembre de 2012

Aceptado: 20 de enero de 2013

**Palabras Clave:** Preeclampsia, Dislipidemia, Factores de riesgo, Embarazo

**Key words:** Preeclampsia, Dislipidemia, Risk factors, Pregnancy

#### **Señor Editor:**

Hemos leído el interesante trabajo de Herrera-Villalobos *et al.*<sup>1</sup> quienes demostraron que la dislipidemia es un factor de riesgo de preeclampsia. La investigación de corte transversal en 50 mujeres embarazadas, tiene como limitante, que no describe el diseño muestral en su conjunto: método de muestreo, criterios de inclusión/exclusión y universo de partida.

Del total de pacientes, el 76 % presentaba sobrepeso u obesidad, lo que puede estar relacionado con los resultados obtenidos. La obesidad central, reflejada por la circunferencia abdominal, es un indicador confiable y no costoso de aterosclerosis, riesgo cardiovascular y síndrome metabólico<sup>2-3</sup>. Esta grasa visceral es resistente a la insulina, lo que provoca un aumento del flujo de ácidos grasos al hígado por vía portal con dos consecuencias inmediatas: se produce esteatosis hepática por incremento de la síntesis de triglicéridos y aumenta la formación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés), lo que incre-

menta las concentraciones sanguíneas de triglicéridos<sup>4</sup>.

La hipertrigliceridemia se favorece también por una baja actividad de la lipasa de lipoproteína, enzima endotelial dependiente de la insulina, que elimina, de la circulación, a los quilomicrones (transportadores de los triglicéridos de la dieta) y a las VLDL, y cuya actividad se encuentra baja en pacientes con resistencia a la insulina<sup>5</sup>.

La hipertrigliceridemia repercute en el patrón de lipoproteínas al incrementar la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol, enzima que transfiere triglicéridos desde las VLDL hasta las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) y ésteres de colesterol en sentido contrario, lo que provoca que las HDL se enriquezcan en triglicéridos y las VLDL en colesterol. Estas últimas son más aterógenas y tienden a formar lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), pequeñas y densas, y que son también más peligrosas por su tendencia a infiltrar la íntima de las paredes arteriales, a sufrir oxidación y a ser eliminadas por mecanismos de receptores de desecho de los macrófagos, y no por los mecanismos normales de eliminación a través de los receptores de LDL<sup>6</sup>.

<sup>✉</sup> PE Miguel Soca

Ave. Lenin Nº 4, esquina a Aguilera, Holguín 80500  
Holguín, Cuba.

Correo electrónico: soca@ucm.hlg.sld.cu

Por su parte, las HDL con gran contenido de triglicéridos son eliminadas con mayor facilidad por la lipasa hepática, lo que reduce sus concentraciones plasmáticas y provoca un aumento del riesgo de aterosclerosis. El principal efecto cardioprotector de estas lipoproteínas radica en el transporte inverso de colesterol, pues trasladan al hígado el exceso de colesterol desde los tejidos y paredes arteriales, lo que facilita su excreción biliar y explica el mayor riesgo cardiovascular de los pacientes con concentraciones bajas de HDL en sangre<sup>5,7</sup>. Sin embargo, en la investigación analizada<sup>1</sup>, no hubo diferencias significativas entre los valores medios de HDL entre las mujeres normotensas y las pacientes con preeclampsia, lo que pudiera deberse a otros factores no contemplados en el estudio y a que las pacientes eran jóvenes en edad fértil.

El incremento de las cifras de presión arterial se explica por el papel del ácido úrico y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS)<sup>8</sup>. Aunque la elevación del ácido úrico se considera secundaria a la obesidad y el estrés, algunos estudios sugieren que este compuesto puede tener un papel causal porque el bloqueo de la enzima uricasa en animales hiperuricémicos desarrolla hipertensión arterial (HTA). Un mecanismo que desarrolla esta enfermedad en ratas hiperuricémicas es la estimulación del RAS y la disminución de la síntesis endotelial del óxido nítrico<sup>8</sup>. Además de su potente acción vasoconstrictora, la angiotensina II incrementa la resistencia vascular sistémica a través de la estimulación del sistema nervioso simpático y aumenta el volumen de sangre por retención de sal y agua, secundaria a la producción de aldosterona y de la estimulación de la hormona anti-diurética.

La angiotensina II también tiene un efecto proaterogénico al dañar el endotelio vascular, incrementar el estrés oxidativo, favorecer la proliferación endotelial de las células musculares lisas y de los monocitos, activar las plaquetas e inhibir la fibrinólisis, además de incrementar la resistencia a la insulina por acción directa sobre sus receptores<sup>8</sup>.

Los factores maternos implicados en la HTA del embarazo son bien descritos por Herrera-Villalobos *et al.*<sup>1</sup>, estos autores se refieren al índice aterogénico como la relación colesterol total/HDL-colesterol, cuya elevación  $\geq 4$  incrementa el riesgo de aterosclerosis y de enfermedad coronaria; sin embargo otros autores describen otros índices como la relación LDL-coleste-

rol/HDL-colesterol y triglicéridos/HDL-colesterol, también útiles en la valoración del riesgo cardiovascular<sup>9</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Herrera-Villalobos JE, Sil Jaimes PA, Pinal González FM, Garduño Alanís A, Santamaría Benhumea AM, Rueda Villalpando JP. Índice aterogénico como factor de riesgo para el síndrome de preeclampsia. CorSalud [Internet]. 2012 [citado 11 Dic 2012];4(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2012/v4n4a12/es/iaterogenico.pdf>
2. Castellanos González M, Benet Rodríguez M, Morejón Giraldoni AF, Colls Cañizares Y. Obesidad abdominal, parámetro antropométrico predictivo de alteraciones del metabolismo. Finlay [Internet]. 2011 [citado 10 Dic 2012];1(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/issue/view/7/showToc>
3. Tarragó Amaya E, Miguel Soca PE, Cruz Lage LA, Santiesteban Lozano Y. Factores de riesgo y prevención de la cardiopatía isquémica. Correo Científico Médico [Internet]. 2012 [citado 10 Dic. 2012];16(2): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/505/69>
4. Miguel Soca PE. Evaluación de la resistencia a la insulina. Aten Primaria. 2010;42:489-90.
5. Miguel Soca PE, Ortigoza Garcell RI. Riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2012 [citado 12 Dic 2012];18(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/204/228>
6. Terán-García M, Després JP, Tremblay A, Bouchard C. Effects of cholesterol ester transfer protein (CETP) gene on adiposity in response to long-term overfeeding. Atherosclerosis. 2008;196(1):455-60.
7. Miguel Soca PE. El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos sedentarios. Acimed [Internet]. 2009 [citado 11 Dic 2012];20(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/aci/v20n2/aci07809.pdf>
8. Miguel Soca PE. La hipertensión arterial en el síndrome metabólico. Hipertensión. 2010; 27(4): 175-6.
9. Santiago Martínez Y, Miguel Soca PE, Ricardo Santiago A, Marrero Hidalgo MM, Peña Pérez I. Carac-

terización de niños y adolescentes obesos con síndrome metabólico. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2012 [citado 9 Dic 2012];84(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n1/ped02112.pdf>

## Dislipidemia en el síndrome de preeclampsia.

### Respuesta

### *Dyslipidemia in preeclampsia syndrome. Reply*

#### Señor Editor:

Agradecemos el interés mostrado por Miguel Soca y colaboradores en su carta referida a nuestro artículo, que nos motivó a emitir algunos comentarios.

El estudio fue transversal, realizado en dos hospitales de alta especialidad, el diseño muestral fue no probabilístico, secuencial por oportunidad y conveniencia, y a las pacientes se les realizó entrevista con seguimiento para el análisis de identificación de factores de riesgo y su relación con la preeclampsia. Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: primigesta o multigesta, con edad entre 14 y 39 años, en el tercer trimestre de un embarazo normo-evolutivo; y de exclusión: antecedente de tabaquismo, enfermedad concomitante (como diabetes mellitus, intolerancia a carbohidratos, hipertensión arterial crónica, enfermedad tiroidea, cardiopatías, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, nefropatías, diabetes gestacional, obesidad mórbida), pacientes en trabajo de parto o puerperio inmediato fisiológico o quirúrgico, y pacientes que al momento de su ingreso tuvieran tratamiento con esteroides (esquema de madurez pulmonar fetal, con diagnóstico complementario de ruptura prematura de membranas). Los criterios de eliminación fueron: no contar con el expediente clínico completo para la realización del estudio, diagnóstico de diabetes gestacional durante el transcurso del estudio, presentar hipertensión arterial, diabetes o enfermedades concomitantes durante el puerperio inmediato, y no tener firmada la carta de consentimiento informado.

Existen diferentes matices en la presentación clínica y bioquímica de pacientes con síndrome de preeclampsia, lo que ha llevado a ampliar la investigación en diversos factores de riesgo, en este caso el índice aterogénico, determinado en nuestro estudio como la relación entre el colesterol total y el de las lipoproteínas de alta densidad (*cHDL*, por sus siglas en inglés) es, según Acevedo et al.<sup>1</sup>, la ecuación que tiene mayor

correlación para la valoración del riesgo cardiovascular.

Se sabe que la obesidad central, reflejada en la circunferencia abdominal, es un indicador confiable de aterosclerosis, riesgo cardiovascular y síndrome metabólico; sin embargo, aunque es un marcador útil que se asocia con el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria, en el caso de la mujer embarazada no es aplicable, además el índice de masa corporal (IMC) no es el mejor indicador de obesidad asociada a resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes, lo que explica las diferencias encontradas en el IMC en las mujeres que desarrollan hipertensión en el embarazo y las gestantes normotensas<sup>2</sup>. Por otro lado, a pesar de que el IMC influye en la elevación de los lípidos, en nuestro estudio se decidió no realizar el análisis estadístico que comparara el grupo de normotensas con el de preeclampsia de acuerdo al IMC, pues ambos grupos están compuestos por embarazadas con sobrepeso u obesidad y probablemente los resultados no serían modificados, además también podría haber influido el reducido tamaño muestral.

Toda paciente embarazada presenta cierto grado de resistencia a la insulina; sin embargo, no todas desarrollan complicaciones por esta causa, existen estudios con puntos de corte asociados a la preeclampsia y resistencia a la insulina  $\geq 2$ , y con el uso del índice de HOMA (siglas en inglés de *homeostasis model assessment*)  $\geq 2$  ó 3, para identificar el grado de asociación entre la resistencia a la insulina y la preeclampsia<sup>3,4</sup>.

Como potenciales mecanismos aterogénicos en la resistencia a la insulina se consideran<sup>5</sup>:

#### Efectos directos

- Aumento de la matriz vascular
- Proliferación y migración de músculo liso
- Disminución de la producción endotelial de óxido nítrico
- Aumento en la actividad del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (*LDL*, por sus siglas en inglés) en las células musculares lisas arteriales y macrófagos.

**Efectos indirectos:** Síndrome Metabólico

- Aumento de la presión arterial
- Dislipidemia aterogénica
- Disminución de *cHDL*
- Aumento de triglicéridos
- *LDL* pequeñas y densas
- Hipertrigliceridemia posprandial
- Intolerancia a la glucosa
- Obesidad central
- Estado procoagulante.

**Asociación no causal:**

- Consecuencia de enfermedad vascular y disfunción endotelial
- Coincidencia de obesidad

La causa de la hipertensión inducida por el embarazo no ha sido determinada por completo y se han sugerido múltiples mecanismos para explicar el proceso que conlleva a su desarrollo. La disfunción endotelial se considera una característica en la fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo, y el síndrome de resistencia a la insulina ha sido señalado como uno de los factores promotores de esta alteración. La hiperinsulinemia promueve la liberación de ácidos grasos libres por parte del adipocito y su posterior transformación a *LDL* oxidada, lo que favorece el incremento del estrés oxidativo, el cual se relaciona con la inactivación del óxido nítrico y la disfunción endotelial. Así mismo, el tejido adiposo visceral responde a la liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias, como es el caso del factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6, las que favorecen a su vez la disfunción endotelial. Se ha demostrado que las pacientes con preeclampsia presentan mayores concentraciones de estas citoquinas y proteína C reactiva, marcadores que también se han descrito en pacientes con enfermedades cardiovasculares relacionadas con la resistencia a la insulina<sup>1</sup>.

En el embarazo normal hay un aumento de los niveles de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. Las características anormales de los lípidos en la resistencia a la insulina están acentuadas en mujeres con preeclampsia o con antecedentes de esta, o hipertensión gestacional. Estas anomalías incluyen niveles plasmáticos altos de triglicéridos, ácidos grasos libres, y niveles séricos más bajos de *cHDL*; sin embargo, en nuestro estudio no se observó una diferencia estadísticamente significativa de estos últimos valores debido probablemente al tamaño de la muestra estudiada. Algunos estudios sugieren que estos

niveles más altos de colesterol se encuentran antes o en el primer trimestre del embarazo y son predictores del desarrollo de preeclampsia. Estudios similares<sup>6,7</sup> informan niveles más altos de colesterol en la etapa temprana del tercer trimestre del embarazo, en mujeres que posteriormente se diagnostican con preeclampsia o hipertensión gestacional, en comparación con las embarazadas normotensas. También se han observado niveles altos de triglicéridos y de ácidos grasos libres<sup>6</sup>, y se ha demostrado un incremento del riesgo cardiovascular<sup>7,8</sup>.

Tradicionalmente entendemos que la función principal del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es la regulación de la secreción de aldosterona, la vasoconstricción y la retención de sodio y agua. Este concepto nos ayuda a entender el control, de la presión arterial de manera lineal, es decir la producción de renina-angiotensina ocasiona una elevación de la presión arterial; sin embargo, el embarazo es una excepción a esta regla. En la gestación normal el gasto cardíaco se incrementa de manera muy temprana a las 5-6 semanas, y aumenta en un 20 %, con una caída secundaria de la osmolaridad plasmática y de las resistencias vasculares sistémicas y un incremento en la actividad del SRAA, para la retención de agua y sodio con el consecuente incremento del volumen circulante. Según Hernández Pacheco<sup>9</sup>, desde 1975 Ronald W estudió el SRAA en el embarazo, y concluyó que existe un aumento de los tres componentes de este sistema en el embarazo normal, que se mantienen altos durante los tres trimestres; para 1995, Phyllis August continuó estos estudios y demostró el aumento de los niveles de renina en el embarazo normoevolutivo. Al Kadi *et al.*<sup>10</sup>, en 2005, realizaron un estudio donde midieron la actividad de renina y angiotensinógeno en etapas tempranas del embarazo; así como en la fase folicular previa a la gestación, donde confirmaron la elevación de la actividad del SRAA de manera muy temprana, dato interesante que confirma que existe una elevación en la actividad del SRAA como una prolongación de la fase lútea del ciclo menstrual. Y en ese mismo estudio encontraron niveles altos de renina y angiotensinógeno hasta la semana 36 del embarazo. ¿Cómo se interpreta esta discordancia?, entonces ¿por qué las mujeres embarazadas no son hipertensas?

La respuesta es la presencia de la angiotensina (1-7), sus principales funciones incluyen la activación de mecanismos que generan vasodilatación periférica y

efectos antitroficos, amplifica los efectos vasodilatadores de la bradicinina, reduce la liberación de norepinefrina y activa el sistema vasodilatador del óxido nítrico – GMP cíclico, además de estimular el sistema de prostaciclina-bradicinina-óxido nítrico. La enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) parece ser el punto de divergencia entre las funciones vasodilatadoras de la angiotensina (1-7) y vasoconstrictoras de la angiotensina II. Las concentraciones de ECA-1 y ECA-2 dictan las funciones vasodilatadora o vasoconstrictora del SRAA, y la ECA-2 parece tener mayor habilidad para la conversión de angiotensina II a angiotensina (1-7)<sup>9,10</sup>.

De esta manera, actualmente entendemos que la activación del SRAA, ocurre de manera temprana en el embarazo normal en respuesta a la adaptación hemodinámica; sin embargo, la poca respuesta vascular a los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II parece deberse al efecto contrarregulador de la producción de bradicinina, óxido nítrico y prostaciclina, además de que el propio sistema tiene como mecanismo el de la angiotensina (1-7) para perpetuar la caída de las resistencias vasculares sistémicas durante todo el embarazo<sup>9</sup>.

Se agradece el enriquecimiento del artículo, y la apertura a nuevas ramas de la investigación en el síndrome de preeclampsia, así como la invitación al trabajo en equipo, ya que continuamos con esta línea de investigación que nos ha permitido terminar un artículo de revisión de la literatura, donde podemos considerar que la preeclampsia es un síndrome metabólico del embarazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arnaíz P, Berríos X, *et al*. Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chile*. 2012;140(8):969-76.
2. Sierra-Laguado J, García RG, Celedon J, Pradilla LP, López-Jaramillo P. Determinación del índice de resistencia a la insulina mediante HOMA y su rela-

ción con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Col Cardiol*. 2006;12(7):459-65.

3. Girouard J, Giguere Y, Moutquin JM, Forest JC. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hipertensión*. 2007;49(5):1056-62.
4. Herrera Villalobos JE, Sil Jaimes PA, Pinal González FM, Garduño Alanís A, Santamaría Benhumea AM, Rueda Villalpando JP. Asociación del índice de HOMA en hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Esc Med*. 2012;26(2):2-6.
5. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(10):388-95.
6. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: A manifestation of the insulin resistance Syndrome? *Hypertension*. 2001;37(2):232-9.
7. Lampinen KH, Rönneback M, Groop PH, Kaaja RJ. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy. *Hypertension*. 2008;52(2):394-401.
8. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: Un nuevo nexo entre la obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2005;124(10):388-95.
9. Hernández Pacheco JA, Estrada Altamirano A. Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el embarazo. 1ra ed.. México: Prado; 2009.
10. Al Kadi H, Nasrat H, Broughton Pipkin F. A prospective, longitudinal study of the renin-angiotensin system, prostacyclin and thromboxane in the first trimester of normal human pregnancy: association with birthweight. *Hum Reprod*. 2005;20(11):3157-62.

Dr. Javier E. Herrera Villalobos.

Unidad de Medicina Crítica en Obstetricia del Hospital Materno Infantil del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Unidad de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz".

Correo electrónico: [je\\_herrera44@hotmail.com](mailto:je_herrera44@hotmail.com)

## Dyslipidemia in preeclampsia syndrome

### *Dislipidemia en el síndrome de preeclampsia*

Pedro E. Miguel Soca , MD; Leticia Salinas Ojeda, MD; and Isell Corella del Toro, BN

Department of Physiological Sciences. University of Medical Sciences of Holguín. Holguín, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

#### ARTICLE INFORMATION

Received: December 13, 2012

Accepted: January 20, 2013

**Key words:** Preeclampsia, Dislipidemia, Risk factors, Pregnancy

**Palabras Clave:** Preeclampsia, Dislipidemia, Factores de riesgo, Embarazo

#### To the Editor:

We read the interesting study by Herrera-Villalobos *et al.*<sup>1</sup> who demonstrated that dyslipidemia is a risk factor for preeclampsia. The cross-sectional research in 50 pregnant women has some limitations as it does not describe the whole sample design: sampling method, inclusion/exclusion criteria and universe at baseline.

Of all patients, 76% were overweight or obese, which may be related to the results obtained. Central obesity, as reflected by waist circumference, is a reliable and inexpensive indicator of atherosclerosis, cardiovascular risk and metabolic syndrome<sup>2-3</sup>. This visceral fat is resistant to insulin, resulting in increased flux of fatty acids to the liver via the portal vein with two immediate consequences: hepatic steatosis occurs due to the increase of triglycerides synthesis and the formation of very low density lipoproteins

(VLDL) also increases, which in turns increases blood levels of triglycerides<sup>4</sup>.

Hypertriglyceridemia is also favored by low activity of lipoprotein lipase, an insulin-dependent endothelial enzyme, which removes chylomicrons from circulation (transporters of dietary triglycerides) and VLDL, and whose activity is low in patients with insulin resistance<sup>5</sup>.

Hypertriglyceridemia affects the pattern of lipoproteins by increasing the activity of cholesterol ester transfer protein, an enzyme that transfers triglycerides from VLDL to the high density lipoproteins (HDL) and cholesterol esters in the opposite way, which causes HDL to become enriched with triglycerides and VLDL with cholesterol. The latter are more atherogenic and tend to form small and dense low-density lipoproteins (LDL) which are also more dangerous because of their tendency to infiltrate the intima of the arterial walls, to suffer oxidation and to be removed by receptors mechanisms of macrophage disposal and not by normal removal mechanisms through LDL receptors<sup>6</sup>.

Meanwhile, HDL with large triglyceride content is more easily removed by hepatic lipase, which reduces plasma levels and causes an increased risk of atheros-

 PE Miguel Soca

Ave. Lenin Nº 4, esquina a Aguilera, Holguín 80500  
Holguín, Cuba.

E-mail address: [soca@ucm.hlg.sld.cu](mailto:soca@ucm.hlg.sld.cu)



clerosis. The main cardioprotective effect of these lipoproteins lies in the reverse transport of cholesterol as they move the excess of cholesterol from the arterial walls and tissues to the liver, facilitating its biliary excretion and it explains the higher cardiovascular risk in patients with low levels of HDL in blood<sup>5,7</sup>. However, in the research analyzed<sup>1</sup>, there were no significant differences between the mean values of HDL between normotensive women and preeclampsia patients, which could be due to other factors not included in the study and also that patients were young of child-bearing age.

The increase in blood pressure figures is due to the role of uric acid and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)<sup>8</sup>. Although the elevation of uric acid is considered secondary to obesity and stress, some studies suggest that this compound may have a causal role because the blocking of uricase enzyme in hyperuricemic animals develops hypertension. A mechanism that develops this disease in hyperuricemic rats is RAAS stimulation and decreased endothelial synthesis of nitric oxide<sup>8</sup>. In addition to its powerful vasoconstrictive effect, angiotensin II increases the systemic vascular resistance via stimulation of the sympathetic nervous system and increases blood volume due to the retention of salt and water secondary to aldosterone production and the stimulation of antidiuretic hormone.

Angiotensin II also has a proatherogenic effect by damaging the vascular endothelium, increasing oxidative stress, favoring the endothelial proliferation of smooth muscle cells and monocytes, activating platelets and inhibiting fibrinolysis, besides increasing the resistance to insulin by direct action on its receptors<sup>8</sup>.

Maternal factors involved in hypertension during pregnancy are well described by Herrera-Villalobos *et al.*<sup>1</sup>. These authors refer to the atherogenic index as the total cholesterol/HDL-cholesterol ratio, whose elevation  $\geq 4$  increases the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. However, other authors describe other indexes as the LDL-cholesterol/HDL-cholesterol and triglycerides/HDL-cholesterol ratios, also useful in the assessment of cardiovascular risk<sup>9</sup>.

## REFERENCES

1. Herrera-Villalobos JE, Sil Jaimes PA, Pinal González FM, Garduño Alanís A, Santamaría Benhumea AM, Rueda Villalpando JP. Índice aterogénico como factor de riesgo para el síndrome de preeclampsia. CorSalud [Internet]. 2012 [citado 11 Dic 2012];4(4): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/cors/pdf/2012/v4n4a12/es/iaterogenico.pdf>
2. Castellanos González M, Benet Rodríguez M, Morejón Giraldoni AF, Colls Cañizares Y. Obesidad abdominal, parámetro antropométrico predictivo de alteraciones del metabolismo. Finlay [Internet]. 2011 [citado 10 Dic 2012];1(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/issue/view/7/showToc>
3. Tarragó Amaya E, Miguel Soca PE, Cruz Lage LA, Santiesteban Lozano Y. Factores de riesgo y prevención de la cardiopatía isquémica. Correo Científico Médico [Internet]. 2012 [citado 10 Dic. 2012];16(2): [aprox. 16 p.]. Disponible en: <http://www.revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/505/69>
4. Miguel Soca PE. Evaluación de la resistencia a la insulina. Aten Primaria. 2010;42:489-90.
5. Miguel Soca PE, Ortigoza Garcell RI. Riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2012 [citado 12 Dic 2012];18(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/204/228>
6. Terán-García M, Després JP, Tremblay A, Bouchard C. Effects of cholesterol ester transfer protein (CETP) gene on adiposity in response to long-term overfeeding. Atherosclerosis. 2008;196(1):455-60.
7. Miguel Soca PE. El síndrome metabólico: un alto riesgo para individuos sedentarios. Acimed [Internet]. 2009 [citado 11 Dic 2012];20(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/aci/v20n2/aci07809.pdf>
8. Miguel Soca PE. La hipertensión arterial en el síndrome metabólico. Hipertensión. 2010; 27(4): 175-6.
9. Santiago Martínez Y, Miguel Soca PE, Ricardo Santiago A, Marrero Hidalgo MM, Peña Pérez I. Caracterización de niños y adolescentes obesos con síndrome metabólico. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2012 [citado 9 Dic 2012];84(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n1/ped02112.pdf>

## **Dyslipidemia in preeclampsia syndrome. Reply**

### ***Dislipidemia en el síndrome de preeclampsia.***

#### **Respuesta**

#### **To the Editor:**

We appreciate the letter from Miguel Soca *et al.* and their interest in our article; and it has encouraged us to give some comments.

The cross-sectional study was conducted in two highly specialized hospitals. The sample design was non-probabilistic and sequential, according to opportunity and convenience. The patients were interviewed and underwent a follow-up for the identification of risk factors and their relation to preeclampsia. The following inclusion criteria were taken into consideration: primigravid or multigravid, aged between 14 and 39 years, in the third quarter of a pregnancy with a normal evolution. Also the following exclusion criteria were considered: smoking history, comorbidities (such as diabetes mellitus, intolerance to carbohydrates, chronic hypertension, thyroid disease, heart disease, antiphospholipid antibody syndrome, systemic lupus erythematosus, renal disease, gestational diabetes, morbid obesity), patients in labor or immediate postpartum (physiologic or surgical), and patients who were under steroid treatment at admission (fetal lung maturity scheme, with complementary diagnosis of premature rupture of membranes). And the elimination criteria: not having the full clinical record for the study, diagnosis of gestational diabetes during the course of the study, having high blood pressure, diabetes or comorbidities during the immediate postpartum period, and not having signed the informed consent letter.

There are different nuances in the clinical and biochemical presentation of patients with preeclampsia syndrome. This has led to extending the study on various risk factors, in this case the atherogenic index, which is determined in the study as the ratio of total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol (cHDL). According to Acevedo *et al.*<sup>1</sup>, this is the equation that has higher correlation for cardiovascular risk assessment.

It is known that central obesity, shown by the abdominal circumference, is a reliable indicator of athero-

rosclerosis, cardiovascular risk and metabolic syndrome; however, although it is a useful marker which is associated with the risk of coronary disease, in the case of the pregnant woman it is not applicable. Also, the body mass index (BMI) is not the best indicator of obesity associated with insulin resistance and cardiovascular risk in this type of patients, which explains the differences in BMI in women who develop hypertension in pregnancy and normotensive pregnant women<sup>2</sup>. Furthermore, although the BMI has an influence on the elevation of lipids, it was decided not to performed in our study the statistical analysis that compares the normotensive group with the preeclampsia group according to BMI, since both groups consist of pregnant overweight or obese women and the results may not be modified. The small sample size could also have an influence.

All pregnant patients have some degree of insulin resistance; however, not all of them have complications for this reason. There are studies with cut-off points associated with preeclampsia and insulin resistance  $\geq 2$ , and with HOMA index (homeostasis model assessment)  $\geq 2$  or 3 to identify the degree of association between insulin resistance and preeclampsia<sup>3,4</sup>.

The following points are considered as potential atherogenic mechanisms of insulin resistance<sup>5</sup>:

#### **Direct effects**

- Increased vascular matrix
- Proliferation and migration of smooth muscle
- Decreased endothelial nitric oxide production
- Increased activity of the low density lipoprotein (LDL) receptor in arterial smooth muscle cells and macrophages.

#### **Indirect effects: Metabolic Syndrome**

- Increase in blood pressure
- Atherogenic dyslipidemia
- Decreased cHDL
- Increased triglycerides
- Small dense LDL
- Postprandial hypertriglyceridemia
- Glucose intolerance
- Central obesity
- Procoagulant state

#### **Non-causal association:**

- Consequence of vascular disease and endothelial



dysfunction

- Coincidence of obesity

The cause of pregnancy-induced hypertension has not been fully determined and multiple mechanisms have been suggested to explain the process leading to its onset. Endothelial dysfunction is considered a hallmark in the pathophysiology of pregnancy-induced hypertension, and the insulin resistance syndrome has been identified as one of the factors promoting this disorder. Hyperinsulinemia promotes the release of free fatty acids by the adipocyte and its subsequent transformation to oxidized LDL, which favors the increase of the oxidative stress, which in turn is associated with inactivation of nitric oxide and endothelial dysfunction. Likewise, visceral adipose tissue responds to the release of a number of proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6, which also favor endothelial dysfunction. It has been shown that patients with preeclampsia have higher concentrations of these cytokines and C-reactive protein, markers that have also been described in patients with cardiovascular diseases associated with insulin resistance<sup>1</sup>.

In normal pregnancy, there are increased levels of cholesterol, triglycerides and free fatty acids. The abnormal characteristics of lipids in insulin resistance are accentuated in women with preeclampsia or a history of this, or gestational hypertension. These abnormalities include high plasma levels of triglycerides, free fatty acids, and lower serum levels of cHDL. However, in our study there was no statistically significant difference in the latter values, probably due to the sample size. Some studies suggest that these high cholesterol levels appear before, or during the first trimester of pregnancy, and are predictors of preeclampsia. Similar studies<sup>6,7</sup>, reported higher cholesterol levels early in the third trimester of pregnancy in women who subsequently were diagnosed with preeclampsia or gestational hypertension, compared with normotensive pregnant women. High levels of triglycerides and free fatty acids have also been found<sup>6</sup>, and an increased cardiovascular risk has been shown<sup>7,8</sup>.

Traditionally, it has been understood that the primary role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is the regulation of aldosterone secretion, vasoconstriction and retention of sodium and water.

This concept helps us to understand the control of blood pressure in a linear fashion, that is to say, the production of renin-angiotensin causes an increase of blood pressure; however, pregnancy is an exception to this rule. In normal pregnancy, cardiac output increases very early at 5-6 weeks, and increases by 20%, with a secondary fall of plasma osmolality and of systemic vascular resistance and an increase in the activity of the RAAS, for a retention of water and sodium with a consequent increase of the circulating volume. According to Hernández Pacheco<sup>9</sup>, in 1975, Ronald W. studied the RAAS in pregnancy and concluded that in normal pregnancy there is an increase of the three components of this system, which remain high during the three trimesters. In 1995, Phyllis August continued these studies and demonstrated the existence of increased renin levels in pregnancies with a normal evolution. Al Kadi *et al.*<sup>10</sup>, in 2005, conducted a study where they measured the activity of renin and angiotensinogen in early pregnancy, as well as in the follicular phase before pregnancy, which confirmed the very early elevation of RAAS activity; an interesting fact that confirms the increase in RAAS activity as an extension of the luteal phase of the menstrual cycle. In the same study, they found high levels of renin and angiotensinogen until 36 weeks of pregnancy. How to interpret this discrepancy? Then, why pregnant women do not have high blood pressure?

The answer is the presence of angiotensin (1-7). Its main functions includes the activation of mechanisms that generate peripheral vasodilatation and antitrophic effects, amplifies the vasodilator effects of bradykinin, reduces the release of norepinephrine and activates the vasodilator system of nitric oxide – cyclic GMP. In addition, it stimulates the prostacyclin-bradykinin-nitric oxide system. The angiotensin-converting enzyme-2 (ACE-2) seems to be the point of divergence between the vasodilator function of angiotensin (1-7) and vasoconstrictor function of angiotensin II. The concentrations of ACE-1 and ACE-2 determine the vasodilator or vasoconstrictor functions of RAAS, and ACE-2 seems to have greater ability to convert angiotensin II into angiotensin (1-7)<sup>9,10</sup>.

Thus, it is currently understood that RAAS activation occurs early in a normal pregnancy in response to hemodynamic adaptation; however, poor vascular response to the vasoconstrictor effects of angiotensin II seems to be due to the counter-regulator effect of

bradykinin, nitric oxide and prostacyclin production. Besides that, the system itself has as its mechanism that of angiotensin (1-7) to perpetuate the decline in systemic vascular resistance throughout pregnancy<sup>9</sup>.

We are grateful for the enrichment of the article, and the openness to new paths of research in preeclampsia syndrome, also for the invitation to work as a team, as we continue with this line of research and are about to finish a review, where we can consider preeclampsia as a pregnancy metabolic syndrome.

## REFERENCES

1. Acevedo M, Krämer V, Tagle R, Corbalán R, Arnaíz P, Berríos X, *et al.* Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Rev Med Chile.* 2012;140(8):969-76.
2. Sierra-Laguado J, García RG, Celedon J, Pradilla LP, López-Jaramillo P. Determinación del índice de resistencia a la insulina mediante HOMA y su relación con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Col Cardiol.* 2006;12(7):459-65.
3. Girouard J, Giguere Y, Moutquin JM, Forest JC. Previous hypertensive disease of pregnancy is associated with alterations of markers of insulin resistance. *Hipertensión.* 2007;49(5):1056-62.
4. Herrera Villalobos JE, Sil Jaimes PA, Pinal González FM, Garduño Alanís A, Santamaría Benhumea AM, Rueda Villalpando JP. Asociación del índice de HOMA en hipertensión inducida por el embarazo. *Rev Esc Med.* 2012;26(2):2-6.
5. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005;124(10):388-95.
6. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: A manifestation of the insulin resistance Syndrome? *Hypertension.* 2001;37(2):232-9.
7. Lampinem KH, Rönnback M, Groop PH, Kaaja RJ. A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy. *Hypertension.* 2008;52(2):394-401.
8. Palomer X, Pérez A, Blanco-Vaca F. Adiponectina: Un nuevo nexo entre la obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2005;124(10):388-95.
9. Hernández Pacheco JA, Estrada Altamirano A. Diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el embarazo. 1ra ed.. México: Prado; 2009.
10. Al Kadi H, Nasrat H, Broughton Pipkin F. A prospective, longitudinal study of the renin-angiotensin system, prostacyclin and thromboxane in the first trimester of normal human pregnancy: association with birthweight. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3157-62.

Javier E. Herrera Villalobos, MD

Critical Care Unit in Obstetrics at Maternity Hospital of Social Security Institute of Mexico State, and Research Unit at Mónica Pretelini Sáenz Maternal-Perinatal Hospital.

E-mail address: [je\\_herrera44@hotmail.com](mailto:je_herrera44@hotmail.com)