



ARTÍCULO DE REVISIÓN

EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y SU ROL POTENCIAL EN LA PATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO

Polycystic ovary syndrome and its potential role in the pathogenesis of pregnancy-induced hypertension

Leyla Margarita Kuzmar-Daza, M.D.*, Ivonne Díaz-Yamal, M.D.***, Luis Ernesto Pérez-Agudelo, M.D.***

Recibido: noviembre 28/06 - Revisado: agosto 13/07 - Aceptado: octubre 30/07

RESUMEN

La hipertensión inducida por el embarazo-HIE (que incluye preeclampsia e hipertensión gestacional) es una complicación común del embarazo, cuya patogénesis se mantiene incierta. Muchas manifestaciones del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) se han asociado con esta patología. Estas incluyen hipertensión, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, obesidad, y anomalías lipídicas. Otras anomalías presentes incluyen la elevación en los niveles de leptina, factor de necrosis tumoral (FNT), activador del plasminógeno tisular (APT), inhibidor del plasminógeno tisular-1 (IPT-1) y testosterona. El documentar estos hallazgos antes del inicio de la hipertensión en el embarazo sugiere que la resistencia a la insulina o sus anomalías asociadas, pueden tener un papel importante en la patogénesis de este desorden. Más aún, el identificar que estas manifestaciones del síndrome de resistencia a la insulina pueden persistir muchos años después de

la gestación, indica que estas mujeres tendrían mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en el futuro. Estas observaciones sugieren que las intervenciones dirigidas a disminuir la resistencia a la insulina podrían reducir tanto el riesgo de desarrollar hipertensión en el embarazo, como complicaciones cardiovasculares años más tarde.

Palabras clave: hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, síndrome de ovario poliquístico, resistencia a la insulina.

SUMMARY

Pregnancy-induced hypertension which includes both gestational hypertension and preeclampsia is a common and morbid pregnancy complication for which the pathogenesis remains unclear. Many features of polycystic ovary syndrome have been associated with this condition; these would include hypertension, hyper-insulinaemia, glucose intolerance, obesity and lipid abnormalities. Other accompanying abnormalities may include increased leptin levels, tissue necrosis factor, tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and testosterone.

Documenting these alterations before the onset of hypertension in pregnancy suggests that insulin resistance or associated abnormalities may play a role in this disorder's pathogenesis.

* Residente III nivel Gineco-obstetricia. Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia.

Correspondencia: cra 7ª No 18A-29 Barrio El Quirinal, Neiva. Tel: (8) 8756261 - 300 5647568. Correo electrónico: lkuzmar@yahoo.com

** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor Asistente, Coordinadora Unidad de Infertilidad y Endocrinología Reproductiva. Sección de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nueva Granada, Hospital Militar, Bogotá, Colombia.

*** Especialista en Ginecología y Obstetricia. Profesor Titular Infertilidad y Endocrinología Reproductiva. Sección de Obstetricia y Ginecología, Universidad Nueva Granada, Hospital Militar, Bogotá, Colombia.

Furthermore, recognising that insulin resistance syndrome features persist many years after pregnancy, amongst women having this condition, raises the possibility that these women may have an increased risk of future cardiovascular disease. These observations suggest that interventions to reduce insulin resistance may reduce the risk of hypertension in pregnancy and later-life cardiovascular complications.

Key words: pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, polycystic ovary syndrome, insulin resistance.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión, un desorden común que complica el embarazo (6-9%), continúa siendo una causa importante de mortalidad materna (15%) en los Estados Unidos de Norteamérica¹ y en el mundo.² Incluye varios desórdenes: preeclampsia (hipertensión proteinúrica), hipertensión gestacional (no proteinúrica), e hipertensión crónica con o sin preeclampsia sobregregada.³ Parece ser que la HIE es multifactorial e involucra factores tanto genéticos⁴ y de otra índole, como la resistencia a la insulina, la cual contribuiría al desarrollo de preeclampsia e hipertensión gestacional.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una endocrinopatía frecuente que afecta el 4 a 11% de las mujeres en edad reproductiva.⁵ La resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOP y juega un papel importante en la patogénesis del mismo,⁶ afecta tanto a mujeres obesas como no obesas.⁷ La obesidad, presente en el 50% de las mujeres con SOP, tiene un efecto aditivo o sinérgico sobre la resistencia a la insulina y las manifestaciones clínicas metabólicas de este síndrome.⁸

Hace más de 40 años,⁹ se postuló la relación existente entre SOP e HIE. Sin embargo, solo fue hasta hace pocos años cuando se desarrolló el interés en dilucidar el posible rol de la resistencia a la insulina característica del SOP en la patogénesis de la HIE.

La evidencia emergente sugiere que la resistencia a la insulina, que se ha asociado a hipertensión esen-

cial, puede tener un papel importante en el inicio de la HIE. Más aún, las anormalidades ligadas al SOP se observan con mayor frecuencia en las mujeres con HIE que en las mujeres normotensas.

Esta revisión de la literatura es sobre el papel del SOP en la HIE y discute las implicaciones clínicas de esta observación, se llevó a cabo en Pubmed, Medline y Embase con las palabras claves enunciadas previamente, incluyendo revisiones de la literatura, metaanálisis y ensayos clínicos controlados aleatorizados publicados hasta octubre del 2006. El término HIE se utiliza en este artículo representando la hipertensión de inicio en el embarazo, e incluye la preeclampsia y la hipertensión gestacional.

Terminología de hipertensión en el embarazo

Las definiciones de acuerdo con el *National High Blood Pressure Education Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy*,³ se muestran en la **tabla 1**.

La HIE se desarrolla durante la segunda mitad del embarazo (usualmente en el tercer trimestre) en el 3-5% de las mujeres previamente normotensas. En estas mujeres la hipertensión, típicamente se resuelve dentro de las seis semanas posparto, aunque permanezcan con la predisposición para desarrollar hipertensión esencial años más tarde. En ausencia de manifestaciones de enfermedad severa, discriminar entre preeclampsia e hipertensión gestacional puede ser difícil. Esta diferenciación se basa en la determinación de proteínas en orina. Es posible que la resistencia a la insulina juegue un papel importante en ambas.

Causas potenciales

Las causas de HIE son inciertas, incluyen anormalidades inmunes, genéticas y de placentación. Todas contribuyen a la disfunción endotelial característica de la preeclampsia. Algunos datos sugieren que las anormalidades en la placenta son la causa primaria de preeclampsia. Sin embargo, las observaciones de que muchas anormalidades metabólicas predisponen al desarrollo de preeclampsia y que dichas anorma-

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión en el embarazo**Preeclampsia**

Hipertensión que se desarrolla después de la semana 20 de gestación con proteinuria y/o edema

Eclampsia

Convulsiones que no pueden ser atribuidas a otras causas en una mujer con preeclampsia

Hipertensión gestacional (También llamada hipertensión transitoria del embarazo)

Hipertensión que se desarrolla después de la semana 20 de gestación sin otros signos de preeclampsia

Hipertensión crónica

Hipertensión antes de la semana 20 de gestación en ausencia de enfermedad trofoblástica neoplásica

Preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica

Preeclampsia que se desarrolla en una mujer con hipertensión preexistente

La hipertensión se define como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg; o elevación de la presión sanguínea sistólica ≥ 30 mmHg o de la presión diastólica ≥ 15 mmHg sobre los valores normales del primer trimestre. La proteinuria se refiere a proteínas en orina de 24 horas ≥ 300 mg o en tiras de proteínas ≥ 1 g/L

lidades también son observadas en las mujeres no embarazadas que han desarrollado preeclampsia, sugieren que estas manifestaciones en la madre deben ser tomadas en cuenta.

Resistencia a la insulina en el embarazo normal

La hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina se encuentran en un embarazo normal. La resistencia a la insulina se incrementa durante el embarazo, su pico se presenta en el tercer trimestre¹⁰ y rápidamente retorna a sus valores previos a la gestación después del parto.¹¹ Las bases de la resistencia a la insulina vistas en el embarazo normal no son bien entendidas. Varios cambios hormonales del embarazo han sido implicados incluyendo los niveles de cortisol, progesterona y estradiol.¹²

En las mujeres cuyos embarazos se complican con hipertensión, parece presentarse exageración en la resistencia a la insulina y en los cambios metabólicos asociados.

SOP y resistencia a la insulina

En 1935¹³ Stein y Leventhal describieron una entidad clínica consistente en trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad. La definición actual del SOP se basa en el Consenso de Róterdam de 1º de mayo del 2003, donde se define como ovarios con 12 folículos o más de 2-9 mm de diámetro, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y alteraciones menstruales con anovulación.¹⁴

La resistencia a la insulina es un hallazgo común en el SOP y juega un papel importante en la patogénesis del mismo.¹⁵ La fisiopatología de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP es indeterminada. La disminución del número de receptores de insulina o en la afinidad no parece existir en estas pacientes.¹⁶ Dunaif y cols. sugirieron un defecto posreceptor en la acción de la insulina.¹⁷ La activación del receptor de la insulina estimula la fosforilación de los residuos tirosina de los sustratos intracelulares del receptor de la insulina (*IRS-1*, *IRS-2*) para iniciar la transducción de la señal, la cual implica la activación de diferentes vías de señalización en cascada que incluyen la vía del fosfoinositol-3 quinasa (*PI-3K*) y la vía de la quinasa de proteína activada por mitógeno (*MAPK*). Se ha sugerido que la vía de la *MAPK* está involucrada en la regulación del crecimiento celular mientras que la vía de la *PI-3K* está involucrada en el metabolismo celular.¹⁸ El defecto específico detectado es la fosforilación de serina del receptor de insulina. Cuando se fosforila el residuo de serina del receptor, se inhibe la capacidad de fosforilación de los residuos de tirosina en el receptor de insulina. El incremento en la fosforilación de serina del receptor de insulina viene de un defecto genético. Al contrario de la alteración en la señalización metabólica, la vía mitogénica de la insulina mediada por la *MAPK* permanece intacta.¹⁹

La resistencia a la insulina también se ha relacionado con un aumento en la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (*TNF alfa*), el cual favorece la fosforilación de los residuos de serina. Otra causa de resistencia a la insulina podría ser la secreción incrementada de insulina por el páncreas, debido a una mutación genética.

Datos que ligan la resistencia a la insulina y HIE

La evidencia sugiere que tanto la preeclampsia como la hipertensión gestacional pueden asociarse con mayor grado de resistencia a la insulina que la observada en un embarazo normal. El inicio de la HIE tardíamente en el embarazo,¹² tiempo en el cual la resistencia a la insulina es máxima, respalda la posible asociación existente. Los mecanismos postulados mediante los cuales la resistencia a la insulina podría incrementar la presión sanguínea en el embarazo, como en la hipertensión esencial, incluyen la activación del sistema nervioso simpático,²⁰ retención renal de sodio,²¹ incremento en el transporte de cationes,²² y disfunción endotelial asociada.²³ Adicionalmente, el riesgo aumentado de preeclampsia y/o hipertensión gestacional se ha reportado en muchas condiciones relacionadas con la resistencia a la insulina elevada (**tabla 2**).

Tabla 2. Correlación de la resistencia a la insulina asociada con la hipertensión inducida por el embarazo

Condición	Biomarcadores
Diabetes gestacional	Hiperglucemia
Síndrome de ovario poliquístico	Hiperinsulinemia
Obesidad/ganancia excesiva de peso	Hiperlipidemia Elevación de triglicéridos Disminución HDL Incremento LDL Elevación FNT alfa Elevación IAP-1 Hiperleptinemia Elevación de la testosterona Disminución en la Pts

Biomarcadores asociados con resistencia a la insulina

Glucosa e insulina

Los criterios diagnósticos de hiperinsulinemia en la gestación son heterogéneos, debido a que las mediciones más exactas de la sensibilidad a la insulina son experimentales y difíciles de implementar, como las

obtenidas con el clamp euglicémico hiperinsulinémico y la determinación de glucosa estable en plasma. Sin embargo, la sensibilidad a la insulina durante el embarazo se puede estimar con métodos simples como la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), el modelo de evaluación de la homeostasis o el índice glucosa en ayunas/nivel de insulina. Algunos estudios han mostrado que la CTGO, es la herramienta más útil para medir indirectamente la sensibilidad a la insulina, y que es tan confiable para determinarla como el clamp euglicémico, por lo cual basados en sus resultados, se podrían tomar decisiones clínicas.¹⁹

El estudio tri-hospital de Toronto realizado en 3.637 mujeres sin diabetes gestacional mostró una relación directa entre el grado de intolerancia a los carbohidratos medido por los niveles de glucosa después de la administración oral de glucosa y riesgo de preeclampsia.²⁴ Se ha encontrado que la elevación de la insulina en ayunas y de la razón insulina/glucosa son predictores de HIE y de preeclampsia sola.²⁵

Lípidos y ácidos grasos libres

Las anormalidades lipídicas características de la resistencia a la insulina se acentúan en mujeres con preeclampsia establecida o hipertensión gestacional.²⁶ Estas anormalidades incluyen triglicéridos séricos y ácidos grasos libres altos y bajos niveles de colesterol HDL.²⁷ Más aún, algunos estudios sugieren que los niveles elevados de colesterol antes del embarazo o en el primer trimestre de gestación, predicen el desarrollo de preeclampsia.²⁸ Un mecanismo potencial mediante el cual la hiperlipidemia puede predisponer a hipertensión es alterando el balance de las prostaglandinas y causando vasoconstricción.²⁹

Otros biomarcadores asociados con resistencia a la insulina

Inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1) y antígeno del activador de plasminógeno tisular (Ag APT).

Los niveles plasmáticos de PAI-1 y de Ag APT se encuentran incrementados en mujeres con resistencia a la insulina aumentada y se correlacionan directamente

con los niveles de insulina en ayunas en mujeres con tolerancia a la glucosa normal o alterada, independientemente de la obesidad¹⁵ y su elevación es proporcional a la magnitud de la proteinuria.³⁰

Consistente con la elevación de la resistencia a la insulina, característica del embarazo, los niveles de IAP-1 se elevan durante el tercer trimestre del embarazo normal.³¹ Es posible que el IAP-1 se encuentre relacionado con los depósitos de fibrina y la lesión vascular características de la preeclampsia.⁶

Leptina

En el embarazo normal, los niveles de leptina se incrementan 2 a 3 veces, encontrándose su pico en el segundo trimestre.³² Hay datos que indican que los niveles de leptina se encuentran relacionados con los niveles de IAP-1, en mujeres no embarazadas, independientemente del índice de masa corporal (IMC), lo que sugiere una relación potencial entre este marcador y las alteraciones en la coagulación características de preeclampsia.³³

Factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa)

En un embarazo normal, el FNT alfa se encuentra bajo en el primer trimestre y subsecuentemente se eleva a lo largo de la gestación.³⁴

El FNT alfa puede alterar la señal de insulina, inhibiendo la lipoproteinlipasa, induciendo IAP-1, contribuyendo directamente a la disfunción endotelial, y así, a la patogénesis de la HIE.³⁵

Testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (GTHS)

El SOP, asociado con resistencia a la insulina, testosterona elevada y bajos niveles de GTHS, se ha relacionado con incremento en el riesgo de HIE, aun en ausencia de obesidad.³⁶ La elevación de los andrógenos se puede explicar en parte por el incremento de inhibina A, que también se ha descrito en pacientes con preeclampsia.³⁷

Los andrógenos afectan el balance de las prostaglandinas y disminuyen la síntesis de prostaciclina,

llevando a un aumento en la agregación plaquetaria.³⁸ Estas dos características son propias de la preeclampsia.

Implicaciones durante el embarazo

Aunque las asociaciones observadas entre resistencia a la insulina e HIE no prueban una relación causal, estas observaciones llevan a la posibilidad de establecer estrategias de prevención antes y durante el embarazo. El limitar la ganancia de peso en mujeres ya en embarazo y obesas puede ser de valor, porque ésta durante la gestación es otro predictor de preeclampsia. Incrementar los niveles de actividad física es una intervención que mejora la sensibilidad a la insulina, que se asocia con reducción en el riesgo de HIE.³⁹ Existen datos que indican que dietas bajas en índice glucémico o con alto contenido de fibra pueden mejorar la resistencia a la insulina, por lo que es posible que estas dietas reduzcan el riesgo de HIE.⁴⁰

Implicaciones tardías

La presencia de hiperinsulinemia en una mujer no embarazada años después del diagnóstico de preeclampsia, indica que esa mujer tiene mayor riesgo de sufrir enfermedades asociadas relacionadas con la resistencia a la insulina, incluyendo diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y enfermedad coronaria.²⁶

Es posible que intervenciones encaminadas a mejorar la sensibilidad a la insulina reduzcan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular en mujeres con esta historia.⁴¹ Las estrategias que se recomiendan actualmente en mujeres con historia de DG pudiesen similarmente tener importancia en el manejo de pacientes con historia de HIE, incluyendo abolición de obesidad, de ganancia de peso y mediaciones que mejoren la sensibilidad a la insulina.⁴² La evaluación de la eficacia de estas intervenciones, así como el uso de sensibilizadores de insulina, requieren estudios formales.

CONCLUSIONES

La asociación entre resistencia a la insulina y preeclampsia e hipertensión gestacional sugiere que la

HIE es parte del espectro Síndrome de resistencia a la insulina presente en el SOP. El desarrollo de HIE se puede relacionar con la resistencia a la insulina característica del embarazo avanzado, por lo cual la gestación enmascararía una tendencia de base a la resistencia a la insulina y desórdenes asociados, que se manifestarían tardíamente en la vida. La monitorización cercana de mujeres con factores de riesgo para resistencia a la insulina durante el embarazo y el seguimiento a largo plazo de las mujeres con historia de HIE, puede llevar a realizar intervenciones exitosas, específicamente dirigidas a reducir la resistencia a la insulina.

REFERENCIAS

1. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-67.
2. Villar J, Say L, Shennan A, Lindheimer M, Duley L, Conde-Agudelo A, et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(Suppl 1):S28-41.
3. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1691-712.
4. Cooper DW, Brennecke SP, Wilton AN. Genetics of pre-eclampsia. *Hypertens Preg* 1993;12:1-23.
5. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azzis R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
6. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
7. Toprak S, Yönm A, Cakir B, Gler S, Azal O, Ozata M, et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001;55:65-70.
8. Hoeger K. Obesity and weight loss in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:85-97.
9. Burt RL. Peripheral utilization of glucose in pregnancy, II: preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1955;6:51-4.
10. Köhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40:18-24.
11. Yen SS. Endocrine regulation of metabolic homeostasis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973;16:130-47.
12. Barbieri RL. Endocrine disorders in pregnancy. En: Yen SCC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology*; 1999. p.123-27.
13. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
14. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;9:505-14.
15. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, Tofler GH, Singer DE, Murphy Y, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283:221-8.
16. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:356-9.
17. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
18. Saltiel AR. Diverse signaling pathways in the cellular actions of insulin. *Am J Physiol* 1996;270:E375-85.
19. Catalano PM, Kirwan JP. Clinical utility and approaches for estimating insulin sensitivity in pregnancy. *Semin Perinatol* 2002;26:181-9.
20. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
21. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975;55:845-55.
22. Doria A, Fioretto P, Avogaro A, Carraro A, Morocutti A, Trevisan R, et al. Insulin resistance is associated with high sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Am J Physiol* 1991;261:E684 -91.
23. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 1994;330:1431-8.

24. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kensole AB, Ritchie JW, Farine D, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-56.
25. Roberts RN, Henriksen JE, Hadden DR. Insulin sensitivity in preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1095-100.
26. Leung TN, Wam CWK, To KF, Haines CJ. Changes in concentrations of lipoprotein (a) and other lipids and lipoproteins in pregnancies complicated by pregnancy-induced hypertension or intrauterine growth retardation. *Hypertens Pregnancy* 1998;17:157-68.
27. Kaaja R, Tikkanen MJ, Vinikka L, Ylikokkala O. Serum lipoproteins, insulin, and urinary prostanoids metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 1995;85:353-6.
28. Thadani 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;94:543-50.
29. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700-8.
30. Bel L, Santos-Silva A, Rumley A, Lowe G, Pereira-Leite L, Quintanilha A, et al. Elevated tissue plasminogen activator as a potential marker of endothelial dysfunction in pre-eclampsia: correlation with proteinuria. *BJOG* 2002;109:1250-5.
31. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state combined with reactive fibrinolysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;73:31-6.
32. Sattar N, Greer IA, Pirwani I, Gibson J, Wallace AM. Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:278-83.
33. Söderberg S, Olsson T, Eliasson M, Johnson O, Ahrén B. Plasma leptin levels are associated with abnormal fibrinolysis in men and postmenopausal women. *J Intern Med* 1999;245:533-43.
34. Daher S, Fonseca F, Ribeiro OG, Musatti CC, Gerbase-DeLima M. Tumor necrosis factor during pregnancy and at the onset of labor and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:77-9.
35. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995;95:2409-15.
36. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients: complications and outcome. *J Reprod Med* 1997;42:501-5.
37. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997;349:1285-8.
38. Wakasugi M, Noguchi T, Kazama YI, Kanemaru Y, Onaya T. The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI₂) by vascular tissues. *Prostaglandins* 1989;37:401-10.
39. Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-52.
40. Salmerón J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997;277:472-7.
41. Seely EW. Hypertension in pregnancy: a potential window into long-term cardiovascular risk in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1858-61.
42. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1749-56.

Conflicto de intereses: ninguno declarado.