



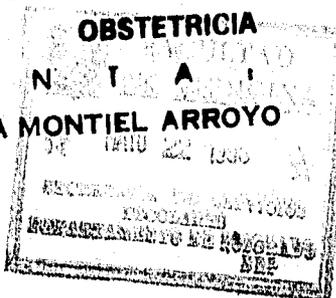
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

11217 97
2ij

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA
IMSS

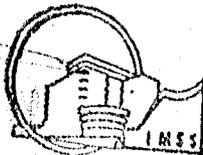
RESISTENCIA A LA INSULINA EN HIPERTENSION
GESTACIONAL NO PROTEINURICA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DRA. IVETTE CAROLINA MONTIEL ARROYO



ASESOR DR: SERGIO FIORELLI RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.



[Signature]
1995

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EMERGENZA 1996
"LUIS CASTELAZO AYALA"
IMSS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi madre Carolina Arroyo por su apoyo y comprensión
durante mis estudios.

A mi padre Rubén Montiel por su consejo y ejemplo que me
guiaron para la conclusión de mi carrera.

A mis hermanas Bilitana y Angélica Montiel por su ayuda
incondicional.

A mi tío Jesús Rodríguez por su amor, sus consejos y apoyo
cuando más los necesitaba.

Con profundo respeto y agradecimiento a mi director de tesis
Dr. Sergio Fiorelli por guiarme en este trabajo.

Para mis amigos Rosa Ma. Fuentes y Manuel Sieiro con
sincero cariño y agradecimiento.

Por último, no me queda más que agradecer a todas aquellas
personas que colaboraron desinteresadamente para llevar a cabo
la realización de mi tesis.

INDICE

INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODO	11
RESULTADOS	13
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	18
RESUMEN	19
CUADRO 1	21
GRAFICA 1	22
GRAFICA 2	23
GRAFICA 3	24
BIBLIOGRAFIA	25

INTRODUCCION

Existen múltiples trabajos de investigación que asocian enfermedades como hipertensión arterial, obesidad, síndrome de ovario poliquístico, acantosis nigricans, e hirsutismo (éstas tres últimas conforman el síndrome de Hair-an) con hiperinsulinismo. Es más, en la actualidad se conoce que una persona aparentemente sana con antecedentes familiares de diabetes o hipertensión en madre, padre o hermanos, que sea obesa o mayor de 35 años, cualquiera de estos factores es suficiente para tener altas probabilidades de presentar niveles séricos elevados de insulina como consecuencia de resistencia a la misma. Se desconoce la causa, pero se postula que la hiperinsulinemia produce mayor absorción de sodio a nivel renal lo que ocasiona expansión del volumen extravascular, incremento del gasto cardíaco y de la tensión arterial.

Por otra parte, la hiperinsulinemia reduce la función de la ATPasa e impide un adecuado funcionamiento de la bomba de sodio y potasio a nivel de membrana celular. La insulina es una hormona peptídica, de peso molecular de 6001, que está formada por dos subunidades, la alfa y la beta, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por dos puentes disulfuro que van de la cistina 7 y 20 de la cadena beta; además existe un puente de la cistina 6 a la 11 en la cadena alfa. (1)

Las diversas acciones de la insulina se inician por interacción con un receptor de membrana específica. Este receptor está codificado por un gen localizado en el cromosoma 12. Este gen tiene unas dimensiones de por lo menos 150 kb, y contiene un mínimo de 17 exones. La porción del DNA humano que codifica preside un receptor formado aproximadamente por 1 346 aminoácidos. En toda su longitud, el proreceptor de cadena única se rompe para proporcionar una subunidad Alfa y una subunidad Beta. El receptor de insulina madura es una glucoproteína heterotetramérica consistente en dos subunidades Alfa ($M_r = 135\ 000$) y dos subunidades Beta ($M_r = 95\ 000$) unidas por puentes de disulfuro para crear una estructura Beta-Alfa-Alfa-Beta. La subunidad Alfa es totalmente extracelular y contiene la zona de fijación de la insulina. La subunidad Beta es una proteína transmembranosa que tiene a su cargo la traducción de la señal. Datos actuales sugieren que la insulina se fija al receptor Alfa, y que esta interacción provoca un cambio de forma de la subunidad Beta del receptor de insulina que origina la activación de una cinasa proteínica latente que existe en la subunidad Beta. Esta cinasa activada causa fosforilación de estas proteínas, se admite que modula los efectos de la insulina sobre la función celular. (3, 5)

Recientes adelantos en biología molecular han permitido establecer la secuencia de todo el gen receptor de insulina en mujeres, con hiperandrogenismo ovárico, e identificar los cambios precisos del DNA.

El DNA preparado de líneas celulares de fibroblasto y de linfocito se amplificó utilizando la técnica de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). Segmentos amplificados específicos de DNA se clonaron en el fago M13 y se estudió su secuencia. El DNA amplificado reveló un cambio importante de bases (de TGG a TGG) a nivel del codon 1 200, que produjo la sustitución de triptófano por serina. El codon 1 200 está en una región de la subunidad Beta del receptor de insulina, que interviene en la expresión de la actividad de cinasa de tirosina por el receptor. Probablemente, el cambio de base a nivel del codon 1 200 provoca que el receptor de insulina, que ha perdido capacidad de cinasa de tirosina, ya no funcione. La pérdida de función del receptor de insulina origina una insuficiencia renal grave con hiperinsulinemia compensadora.

Yoshimasa y colaboradores (11) publicaron otro ejemplo en el cual una mutación puntiforme en el gen de receptor de insulina, consistente en la sustitución de serina por arginina en la zona de elaboración tetrabásica de la molécula del proreceptor. Debido a la mutación en la zona de este proceso, el propéptido no pudo romperse dando las subunidades maduras Alfa y Beta y no se sintetizó un receptor de insulina funcional. Esta pérdida de función de receptor insulínico provocó intensa resistencia a la misma.

La resistencia a insulina tiene un rol clave en la patogénesis de muchos padecimientos incluyendo obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad vascular aterosclerótica e hiperandrogenismo ovárico. (2)

En 1966, Welborn estudió 19 individuos con diagnóstico de hipertensión esencial y demostró que pacientes con presión sanguínea alta tienen concentraciones de insulina significativamente mayores en relación a la población normal. La hiperinsulinemia se presentó en sujetos con hipertensión tratados y no tratados. (8) Asociaciones clínicas y epidemiológicas entre insulina, resistencia a insulina y presión sanguínea son insuficientes para demostrar que el metabolismo anormal de carbohidratos es casualmente relacionado a la hipertensión humana.

Varios autores han encontrado que la insulina estimula la absorción tubular renal de sodio, demostrando antinatriuresis durante infusión de insulina en adolescentes con y sin resistencia a insulina. Si se presenta resistencia hay hiperinsulinemia.

Hay evidencia de que la resistencia a insulina, no la hiperinsulinemia, es la anomalía primaria relacionada con la insulina en la hipertensión humana, ya que la hiperinsulinemia ocurre como una respuesta a la resistencia a la insulina. Al haber resistencia a insulina se incrementa la lipólisis, lo cual aumenta los ácidos grasos libres que pasan a la circulación portal y sistémica.

Cuando hay resistencia a la insulina se reduce la actividad de la lipoproteinlipasa en músculo esquelético y adipocito. Esta lipoproteinlipasa es la responsable del metabolismo de los triglicéridos (TG), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. Por lo tanto, se incrementan los niveles de TG y VLDL y disminuyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

En condiciones normales aproximadamente 50% de las VLDL se metabolizan en hígado, mientras que el restante 50% se convierte en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Si existe resistencia a insulina, la conversión de VLDL a LDL se incrementa, con el consecuente aumento de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica.

En el músculo esquelético los ácidos grasos compiten con la utilización de glucosa como sustrato de energía, disminuye la toma de glucosa, entonces el incremento en los niveles de glucosa en personas insulino resistentes puede ocurrir por disminución en la utilización de glucosa y por aumento en la producción endógena. La extracción hepática reducida de insulina y la resistencia del músculo esquelético a la toma de glucosa dan el estado de hiperinsulinemia basal y postprandial. (12, 13, 14)

El embarazo es un estado fisiológico de resistencia a insulina, al igual que la adolescencia y la menopausia. El hecho de que el embarazo es un estado diabetogénico se conoce desde hace más de un siglo. El mecanismo posible de esta

diabetogenicidad no fue apreciado hasta que se reconoció que el embarazo se asocia con resistencia a la insulina. Estudios longitudinales durante el embarazo normal sugieren un incremento progresivo en la resistencia a la insulina conforme éste avanza. (15, 16)

Spellacy mostró un incremento significativo en la resistencia a insulina durante la curva de tolerancia intravenosa de glucosa a la mitad y al final del embarazo, comparando con los mismos sujetos examinados en el postparto. (16)

Fisher, demostró que la embarazada normal de las 38 a 40 semanas tiene un decremento de 80% en el índice de sensibilidad a la insulina, comparado con mujeres no embarazadas. (17)

Buchanan, con la técnica de modelo mínimo, encontró que la sensibilidad a la insulina en la embarazada normal de los 29 a 36 semanas, fue solo un tercio comparado con un grupo de mujeres no embarazadas, sanas con edad y peso similares. (18)

Catalano, en un estudio longitudinal evaluó 6 mujeres antes de la concepción, luego de las 12 a 14 semanas de gestación y posteriormente de las 34 a las 36 semanas, encontrando una disminución de la sensibilidad a la insulina de 39% de las 12 a 14 semanas y de 56% de las 34 a las 36 semanas de edad gestacional. (21, 19)

Se han desarrollado varios métodos para estimar la acción de la insulina en vivo y la resistencia a la misma en el hombre.

- A) El clamp euglucémico consiste en una infusión constante de insulina, mientras se mantiene euglucemia por infusión de una cantidad variable de glucosa.

La infusión de glucosa proporciona una observación cuantitativa del efecto biológico de insulina. Este método es puramente de investigación y no es práctico para aplicación clínica.

- B) El modelo mínimo consiste en una carga de glucosa intravenosa, seguida por determinaciones frecuentes de glucosa e insulina en plasma. Luego se realiza el cálculo de índice de sensibilidad a insulina por medio de la relación del área bajo la curva de insulina.

- C) La carga oral de glucosa es un método de más aplicación clínica, se determinan glucosa e insulina plasmática y el cálculo es igual al anterior.

- D) La relación glucosa-insulina plasmática en ayuno, puede estimar resistencia a insulina, sin embargo, aunque es técnicamente fácil, no se puede realizar en pacientes con defectos de la secreción de insulina, como las diabéticas, además no proporciona información del efecto

tisular periférico de la insulina solo de la relación entre hígado y célula beta. (2, 4, 15)

Por otra parte, de acuerdo con la definición de los trastornos hipertensivos del embarazo, hipertensión arterial gestacional es aquella que aparece después de la semana 20 de gestación, el parto o el puerperio inmediato sin edema generalizado y sin proteinuria, con retorno a la tensión normal a los 10 días siguientes al parto. (20)

La resistencia a la insulina se asocia con hipertensión esencial pero la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión en el embarazo no está bien determinada, sin embargo, se conoce que la hipertensión en el embarazo se asocia con un alto riesgo de desarrollar hipertensión esencial posteriormente.

Por lo anterior, el objetivo del estudio es el de investigar si las mujeres con hipertensión gestacional no proteinúrica muestran diferentes valores en los niveles séricos de insulina comparados con el de las mujeres sanas con embarazo.

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo es un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo, realizado en el período de diciembre de 1994 a noviembre del 95. Se incluyeron un total de 4 pacientes con hipertensión arterial gestacional no proteinuria y 10 pacientes sanas como grupo control. Las pacientes del grupo control se fueron canalizadas del Hospital General de Zona #8 y del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", de los Servicios de Embarazo de bajo riesgo. Las pacientes hipertensas se captaron del Servicio de toxemias del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".

A todas se les realizó prueba de tolerancia a la glucosa y determinación de insulina y péptido C, durante la basal, 1, 2 y 3 h. La medición de la glucosa fue mediante la glucosa oxidasa, de la insulina y péptido C mediante radioinmunoanálisis.

Se incluyeron primigestas y secundigestas menores de 30 años, delgadas (sobrepeso menor del 20%), entre 24 y 34 semanas de gestación con hipertensión gestacional no proteinúrica leve (diastólicas menor a 100 mmHg), y que aceptaran participar voluntariamente en el estudio.

No se incluyeron pacientes con carga genética de hipertensión o diabetes mellitus, obesidad, o que estuvieran bajo tratamiento farmacológico.

Debido a que el tipo de estudio es una encuesta próspectiva descriptiva para el análisis estadístico se realizó una prueba T paramétrica para diferencias de medias, en pequeños grupos, ya que el tamaño de la muestra fue menor de 30 pacientes. Se estudiaron dos grupos independientes con una distribución simétrica; la distribución de la probabilidad se investigó por medio de una prueba T con un valor T crítico de 1.7823.

RESULTADOS

Ambos grupos se encontraron sin diferencia significativa en cuanto promedio de edad (26 años para las pacientes sanas en promedio, y 25.5 para las hipertensas), estatura (sanas 1.52 cm en promedio y 1.54 en las hipertensas), semanas de gestación (31.8 semanas de gestación para las del grupo control y 30.5 en el grupo de hipertensión), ni en sobrepeso (Las pacientes control se encontraban con 113% del peso ideal en promedio y las hipertensas en 120%). Por lo tanto los grupos fueron comparables. (Cuadro 1)

Todas las pacientes en ambos grupos toleraron la curva de tolerancia a la glucosa. En ninguna se confirmó el diagnóstico de diabetes mellitus, no obstante, el grupo con hipertensión la glucemia basal fue ligeramente superior (90 mg/dl contra 80.3 mg/dl en el grupo control), sin existir diferencia estadísticamente significativa. También se encontró esta tendencia en glucemias de la hora (126 mg/dl contra 109 mg/dl), 108.25 contra 90.3 mg/dl, $p < 0.05$ 19.1 μ U/ml. En cuanto a la glucemia de las dos horas la diferencia si fue estadísticamente significativa siendo superior en el grupo de hipertensas (108.25 contra 90.3 mg/dl, $p < 0.05$). El resultado a las tres horas muestra la misma tendencia de valores superiores en el grupo de hipertensión, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (100.25 contra 90.2 mg/dl. Gráfica 1

Las mediciones de insulina plasmática no mostraron diferencia estadísticamente significativa en los niveles basales (19.1 $\mu\text{u/ml}$ en el grupo de hipertensión contra 15.06 $\mu\text{u/ml}$ en el grupo control). Sin embargo, los valores a la hora y a las dos horas fueron significativamente superiores para el grupo de hipertensión (114.6 contra 62.3 $\mu\text{u/ml}$ a la hora y 92.65 contra 34.05 $\mu\text{u/ml}$ a las dos horas, con $p < 0.05$).

La insulina plasmática medida a las tres horas no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, pero hay una franca tendencia a niveles superiores en el grupo con hipertensión (56.9 contra 26.85 $\mu\text{u/ml}$).

Gráfica 2.

Las mediciones del péptido C basales no mostraron una diferencia significativa entre los grupos (2.3 ng/dl en el grupo de hipertensión contra 2.27 ng/dl en el grupo control). En las mediciones realizadas a la hora se encontró una tendencia a valores superiores en el grupo de hipertensión que en el grupo control, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (6.65 contra 5.99 ng/dl). A las dos horas también se encontraron niveles séricos superiores en el grupo de hipertensión pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (6.28 contra

4.21 ng/dl). A las tres horas si se encontraron niveles séricos superiores en el grupo con hipertensión, (5.81 contra 3.0 ng/dl, $p < 0.05$). Gráfica 3

Todos los resultados previamente comentados se encuentran resumidos en el cuadro No 1 donde se muestran las tendencias y las diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSION

El estudio demuestra una tendencia franca a hiperinsulinemia en las pacientes con hipertensión gestacional, frente a las pacientes embarazadas sanas, lo mismo ocurrió con los niveles séricos de glucosa en la curva de tolerancia y en los niveles de péptido C. Aunque no todos los valores fueron estadísticamente significativos, algunos sí lo fueron como los de la insulina a la 1 y 2 horas, la glucemia a las dos horas y el péptido C medido a las 3 horas, como se muestra en el cuadro No 1.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, es pues demostrable un aumento en la insulina plasmática de las pacientes con hipertensión gestacional, y la hiperinsulinemia puede ser secundaria a un aumento en la producción per se, o a un estado de resistencia periférica a la misma; se deduce del hecho que a pesar de tener niveles séricos elevados de insulina, las glucemias también son superiores en el grupo de hipertensión.

La hiperinsulinemia conlleva a un aumento de absorción del Na en los túbulos renales, con un incremento en el volumen intravascular y en consecuencia un aumento en la tensión arterial. Este factor puede explicar, por lo menos en parte, la génesis de la hipertensión gestacional.

Fuera del embarazo las pacientes con hipertensión esencial presentan hiperinsulinismo. Este trabajo representa un modelo interesante ya que se está estudiando la asociación de hipertensión con hiperinsulinismo en pacientes previamente sanas que desarrollan hipertensión después de la semana 20, y se observa que es muy poco tiempo (4 y 10 semanas) ya tienen aumento en los niveles séricos de insulina, por lo que es posible, que por lo menos en este trabajo la hiperinsulinemia precede a la hipertensión.

La razón para que no todos los valores mostraran una diferencia estadísticamente significativa es probablemente el tamaño de la muestra, con pocos pacientes. Lo que implica que es necesario continuar el estudio hasta tener un número de pacientes adecuado, para que den validez al estudio.

Además convendría un seguimiento con nuevas mediciones de glucosa e insulina en las pacientes durante su embarazo y estudiar el comportamiento de la hipertensión al mismo tiempo. Además se debería continuar el estudio después del puerperio para tener un seguimiento completo.

Este es un estudio preliminar; se requerirá más estudios con mayor número de pacientes y talvez comparando otros trastornos hipertensivos del embarazo, como las pacientes con preeclampsia.

CONCLUSIONES

1. En las pacientes con hipertensión gestacional no proteinúrica se encuentra un estado de hiperinsulinismo con respecto a las mujeres embarazadas sin hipertensión.
2. El hiperinsulinismo encontrado en estas pacientes es consecuencia de una resistencia a la insulina, con niveles séricos de glucosa superiores a los encontrados en el grupo control y, por lo tanto con un aumento en la producción de insulina.
3. El estado de hiperinsulinismo puede ser causante de la hipertensión gestacional no proteinúrica, o al menos un factor importante en su génesis.
4. Los resultados obtenidos pueden ser debidos al pequeño tamaño de la muestra o error de muestreo.
5. Este trabajo es de los primeros en estudiar la asociación de hipertensión con hiperinsulinemia en un modelo de hipertensión esencial semejante al que se observa fuera del embarazo.

RESUMEN

Montiel Arroyo I., Fiorelli Rodríguez S.

RESISTENCIA A LA INSULINA EN HIPERTENSION GESTACIONAL NO PROTEINURICA.

Hospital de Gineco Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

El presente trabajo tiene como objetivo el demostrar que en las pacientes con hipertensión gestacional no proteinúrica existe un estado de hiperinsulinismo, el cual se asocia con hipertensión.

Para determinar si existe o no hiperinsulinismo se estudiaron dos grupos de pacientes embarazadas: el primer grupo formado por cuatro pacientes con hipertensión gestacional no proteinúrica entre las 24 y 34 semanas de gestación, y un grupo de 10 pacientes embarazadas sanas también entre las 24 y 34 semanas de gestación. Para evitar factores de riesgo conocidos para el desarrollo de hiperinsulinismo se incluyeron pacientes menores de 30 años sin antecedentes heredo familiares para diabetes o hipertensión y no obesas.

A todas las pacientes se les realizó curva de tolerancia a la glucosa y se determinaron niveles séricos basales, a la hora, y tres horas de glucosa, insulina y péptido C.

Los resultados mostraron tendencia al hiperinsulinismo de las pacientes con hipertensión con respecto a las embarazadas sanas. Además, tendencia a glucemia y péptido C más elevado en el grupo de embarazadas con hipertensión.

Con los resultados obtenidos se concluye que las pacientes con hipertensión gestacional no proteinúrica hay un estado de hiperinsulinismo, el cual es secundario a una resistencia periférica a la insulina.

También se concluye que el hiperinsulinismo puede ser la causa, o factor importante en la fisiopatología de la hipertensión gestacional no proteinúrica.

CUADRO 1

**COMPARACION DE RESULTADOS ENTRE MUJERES SANAS
CON EMBARAZO Y CON HIPERTENSION GESTACIONAL NO
PROTEINURICA**

CUADRO 1

CARACTERISTICAS	SANAS X	HIPERTENSAS X	SIGNIFICANCIA ESTADISTICA
Edad	26.00	25.50	NS
Semanas de gestación	31.80	30.50	NS
Estatura (cms.)	1.52	1.54	NS
Sobrepeso (%)	113.00	120.00	NS
Glucemia basal (mg/dl)	80.30	91.50	NS
Glucemia 1h	109.00	126.00	NS
Glucemia 2h	90.30	108.25	P < 0.05
Glucemia 3h	90.20	100.25	NS
Insulina basal (μ u/ml)	15.06	19.10	NS
Insulina 1h	62.32	114.60	P < 0.05
Insulina 2h	34.05	92.65	P < 0.05
Insulina 3h	26.85	56.90	NS
Péptido C basal (ng/dl)	2.27	2.30	NS
Péptido C 1h	5.99	6.65	NS
Péptido C 2h	4.21	6.28	NS
Péptido C 3h	3.00	5.81	P < 0.05

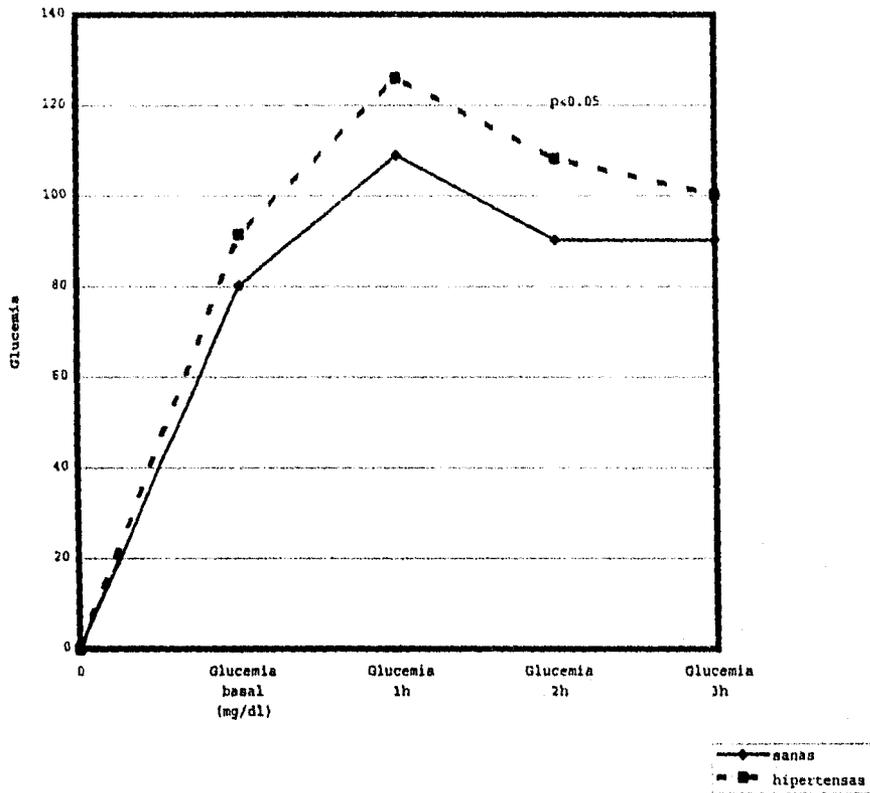
NS - No Significativo

Diseño Estadístico : Prueba T Paramétrica para diferencias de medias

GRAFICA 1

COMPARACION DE RESULTADOS PROMEDIO DE GLUCEMIA EN EMBARAZO DE MUJERES SANAS Y CON HIPERTENSION GESTACIONAL NO PROTEINURICA

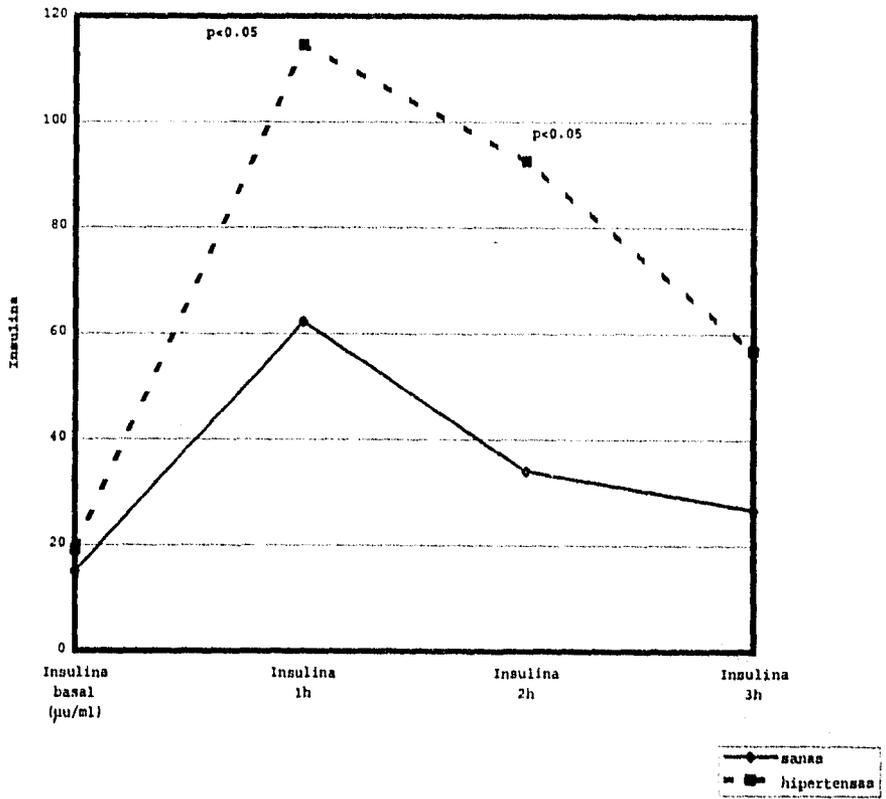
Gráfica 1.



GRAFICA 2

COMPARACION DE RESULTADOS PROMEDIO DE INSULINA EN EMBARAZO DE MUJERES SANAS Y CON HIPERTENSION GESTACIONAL NO PROTEINURICA

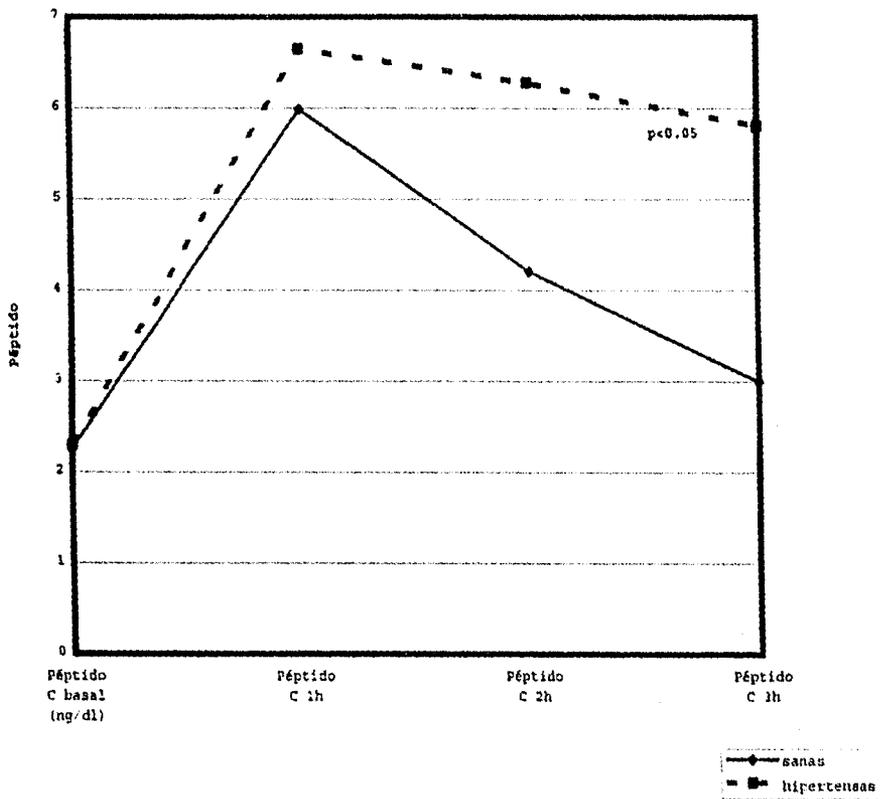
Gráfica 2.



GRAFICA 3

COMPARACION DE RESULTADOS PROMEDIO DE PEPTIDO C EN EMBARAZO DE MUJERES SANAS Y CON HIPERTENSION GESTACIONAL NO PROTEINURICA

Gráfica 3.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Williams, *Endocrinologia* 1991, 699-99
- 2.- Moller, *Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications.*
N. Engl J. Med, 1991, 325 (13): 938-48
- 3.- Kahn, C.R. and White, M.F., *The insulin receptor and the molecular mechanisms of insulin action.* *J. Clin invest* 1988, 82: 1151-56
- 4.- Caro, J.F., *Insulin resistance in obese and nonobese man.* *J. Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73 (4): 691-5
- 5.- Himsworth H., *Diabetes mellitus: a differentiation into insulin sensitive and insulin-insensitive types.* *Lancet* 1936 '1: 127-30
- 6.- D. Fraonzo R.A. *The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications.* *Diabetologia* 1981, 21: 165-71
- 7.- Ferrannini E., *Insulin resistance in essential hypertension.* *N Engl Med* 1987; 317: 350-57
- 8.- Weber, M.A., *Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension.* *Am J Med* 1991; 91 (supl 1A): 4-10
- 9.- Consins, L. *Insulin sensitivity in pregnancy-* *Diabetes* 1991; 40: 39-43

- 10.- Kühl, C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991; 40: 18-24
- 11.- Spellacy, W.N. Plasma insulin in normal mild pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92: 11-5
- 12.- Fisher P.M. The insulin response to glucose infusion normal human pregnancy. *Diabetologia* 1980; 19: 15-20
- 13.- Buchanan, T.A., Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1008-14
- 14.- Catalano, P.M., Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72