

11217
69
29



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

División de Estudios de Posgrado
Hospital de Ginecoobstetricia
"Luis Castelazo Ayala" 1996 ☆

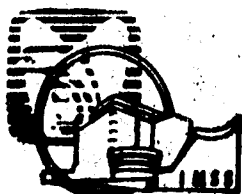


RESISTENCIA A INSULINA EN
HIPERTENSION GESTACIONAL



T E S I S
para obtener la especialidad de ENSEÑANZA
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
p r e s e n t a

DRA. JULIA HURTADO ROBLES



Asesor de Tesis: Dr. Sergio Fiorelli Rodriguez



México, D. F.

Enero 1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1996



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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

A Vinicio:

mi esposo, por su amor y comprensión;

A Mariana y Julia Estefania:

mis hijas, la razón de mi vida;

A mis padres:

por darme la vida;

**Un profundo agradecimiento a la Q.F.B. Susana Murrieta Necochea y
a Q.F.B. Alma Hernández Yepes, sin su colaboración no habría sido
posible la elaboración de este trabajo.**

Un profundo agradecimiento a la Q.F.B. Susana Murrieta Necochea y a Q.F.B. Alma Hernández Yepes, sin su colaboración no habría sido posible la elaboración de este trabajo.

Hurtado J. Fiorelli S. Resistencia a insulina en hipertensión gestacional. Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala". Enero 1993

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico de resistencia a insulina porque hay un incremento progresivo en la secreción de esta hormona (conforme el embarazo avanza) para mantener euglucemia, como ya se ha demostrado en varios estudios .

La resistencia a insulina tiene un rol clave en la génesis de padecimientos como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad vascular aterosclerótica e hiperandrogenismo ovárico. Debido a la asociación entre resistencia a insulina e hipertensión arterial crónica, es importante estudiar si las pacientes con hipertensión gestacional, no obesas y sin otros factores de riesgo para intolerancia a carbohidratos, tienen mayor resistencia a insulina en comparación con las embarazadas sanas.

La hipertensión gestacional es aquella que aparece después de la semana 20 de gestación, parto o puerperio y que no se acompaña de proteinuria. Su origen aún se desconoce, pero su fisiopatología es diferente a las pacientes con preeclampsia, pues en este síndrome se ha demostrado vasospasmo agudo y productos de lisis de la pared vascular.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 100g a 8 mujeres con hipertensión gestacional y a 11 embarazadas sanas, como grupo control. Las pacientes de ambos grupos fueron primigestas y secundigestas menores de 30 años , sin obesidad, entre 24 y 34 semanas, con hipertensión gestacional leve (cifras menores de 150/100mmHg), y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio. Se determinaron insulina y glucosa basales, a la 1,2,y 3 horas consecutivas. Se excluyeron 2 pacientes hipertensas, debido a que durante el curso de la gestación desarrollaron preeclampsia. No se incluyeron pacientes con carga genética directa de diabetes mellitus, de hipertensión arterial u obesidad, o bien, que tuvieran algún tratamiento farmacológico, excepto vitaminas. Para el análisis estadístico, se realizó una prueba T paramétrica para diferencias de medias en pequeños grupos.

RESULTADOS

En todos los valores de glucemia de las pacientes hipertensas, se observó incremento comparado con el grupo control, aunque sólo el de las 2 horas fue estadísticamente significativo.

En cuanto a los valores de insulina, también se incrementaron en las tres determinaciones de las pacientes hipertensas, con significancia estadística el de 1 y 2 horas.

CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que las pacientes con hipertensión gestacional tienen hiperinsulinismo respecto a las embarazadas sanas, entre las 24 y las 34 semanas.

El hiperinsulinismo puede ser causa de hipertensión gestacional, o al menos, un factor importante en su génesis. Se requiere conocer valores de insulina antes del embarazo, durante el mismo, y posterior a su resolución, para poder apoyar tal hipótesis.

INTRODUCCION

La insulina es la hormona central de regulación, de peso molecular 6000, péptida. Está formada por dos subunidades, alfa y beta, de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por dos puentes disulfuro que van de la cistina 7 y 20 de la cadena alfa a la cistina 7 y 19 de la cadena beta; además existe un puente de la cistina 6 a la 11 en la cadena alfa. Esta última ligadura covalente es de gran importancia, ya que en ella se encuentra el sitio bioactivo de dicha molécula.

Las diversas acciones de la insulina se inician por interacción con un receptor de membrana específico. Este receptor está codificado por un gen localizado en el cromosoma 19. Es una unidad heterotetramérica compuesta por dos subunidades alfa y dos subunidades beta unidas por puentes disulfuro. Las subunidades alfa son extramembranales, y tiene el sitio de unión para la insulina con alta afinidad y especificidad. Las subunidades beta tienen una porción intracelular, otra transmembranal y otra extramembranal, y son proteincinasas capaces de fosforilarse y fosforilar a otros sustratos como residuos de tirosina y su activación es necesaria en el mecanismo de acción de la insulina para muchos tejidos. Existe un número variable de receptores en los tejidos del organismo, encontrándose en mayor proporción en hígado, tejido adiposo y músculo esquelético.(1,2,3).

La unión de la insulina a la subunidad alfa del receptor genera cambios estructurales que permiten que la subunidad beta se autofosfore sobre residuos de tirosina. La autofosforilación de la subunidad beta activa al receptor para fosforilación de otros sustratos. Además la traslocación de las vesículas de transportadores de glucosa a la superficie celular también es un proceso ligado a la fosforilación.(4).

La insulina estimula el transporte de glucosa por las células dependientes, glucogenogénesis, lipogénesis, reabsorción tubular renal de sodio y agua, actividad de la bomba $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+ \rightarrow \text{ATPasa}$ y $\text{Ca}^{++} \rightarrow \text{ATPasa}$, y crecimiento del músculo liso vascular. Inhibe la glucogenolisis, lipolisis, glucogenogénesis y cetogénesis. (1).

RESISTENCIA A LA INSULINA

Es un estado metabólico en el cual las concentraciones fisiológicas de insulina producen una respuesta biológica menor.(1,2). En 1936 Himsworth, fue el primero en demostrar pacientes con diabetes "Insensibles a Insulina" y sugirió que los diabéticos deberían dividirse en dos grupos, sensibles a insulina e insensibles a insulina. Cuarenta años después de la descripción original de Himsworth, en 1984 el Grupo Nacional de Diabetes llega a la misma conclusión.(5,6). La resistencia a insulina tiene un rol clave en la génesis de muchos padecimientos incluyendo obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, enfermedad vascular aterosclerótica e hiperandrogenismo ovárico.(1).

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.(7).

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. Sin embargo, investigaciones de laboratorio elucidan varios mecanismos posibles por los cuales la insulina afecta la presión sanguínea.

Algunos 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 a insulina hay hiperinsulinemia secundaria y los riñones pueden responder con reducción de la excreción de sodio. (8,9). Otro mecanismo por el cual la insulina puede elevar la presión sanguínea, es su capacidad para estimular el sistema nervioso simpático, con la consecuente redistribución del flujo sanguíneo de la periferia a los

órganos internos, incrementando la contractilidad del miocardio, y elevación de la presión sanguínea.(10)

El transporte celular de cationes alterado es otro mecanismo por el cual la insulina puede afectar la presión sanguínea. La bomba $\text{Na}^+ \rightarrow \text{K}^+ \rightarrow \text{ATPasa}$ es sensible a la insulina, cuando se reduce sensibilidad del tejido a la insulina, la actividad de la bomba también se disminuye. La concentración intracelular de sodio elevada puede incrementar la de calcio intracelular. La insulina incrementa la actividad de la bomba $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{ATPasa}$ en la membrana plasmática por varios mecanismos: a) por incremento en el contenido de calmodulina, b) por aumento en la fosforilación de la calmodulina, c) por incremento de la afinidad de la calmodulina por el calcio, o d) por incremento de la expresión de gen de $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{ATPasa}$. La bomba $\text{Ca}^{2+} \rightarrow \text{ATPasa}$ es responsable, en parte, de mantener el nivel óptimo de calcio, la resistencia a insulina puede incrementar el calcio intracelular, lo cual hace más sensible la membrana a las aminas presoras. Además la insulina hipertrofia el músculo liso vascular.(11).

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 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. Los ácidos grasos libres inhiben la insulina circulante y estimulan la gluconeogénesis hepática, también estimulan la síntesis hepática de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (TG y VLDL, respectivamente). Cuando hay resistencia a insulina se reduce la actividad de la lipoproteinlipasa en músculo esquelético y adipocito. Esta lipoproteinlipasa es la responsable del metabolismo de TG, VLDL y quilomicrones. Entonces, los niveles de TG aumentan por la producción hepática con un metabolismo disminuido de VLDL, y por lo tanto las lipoproteínas de alta densidad (HDL) caen en paralelo. En condiciones normales aproximadamente 50% de la VLDL se metabolizan en hígado, mientras que el 50% restante se convierte en lipoproteínas de baja densidad (LDL). Si hay resistencia a insulina la conversión de VLDL a LDL se incrementa, con el consecuente aumento de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica. En músculo esquelético los ácidos grasos compiten con la utilización de la glucosa como sustrato de energía, disminuye la toma de glucosa. Sin embargo, en estado de insulopenia, como en la diabetes mellitus dependiente de insulina, los ácidos grasos han mostrado ser un estímulo endógeno de producción de glucosa. Entonces el incremento en los niveles de glucosa en personas insulinoresistentes puede ocurrir por disminución de 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 posprandial.(11,12,13).

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 insulina. Durante el embarazo normal, hay incremento progresivo en la secreción de insulina materna para mantener euglucemia. Estudios longitudinales durante el embarazo normal sugieren un incremento progresivo en la resistencia a insulina, conforme el mismo avanza.(14,15). 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, comparado con los mismos sujetos examinados en el posparto.(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 las 29 a las 36 semanas, fue sólo un tercio comparado con un grupo de mujeres no embarazadas, sanas con edad y peso similares.(18,19). Ryan con la técnica de clamp euglucémico de 40 mU/m²/min, evaluó la sensibilidad a insulina en mujeres no embarazadas sanas comparado con un grupo de embarazadas normales de 33 a 39 semanas, dos de quienes repitió en estudio en el posparto. Encontró que las embarazadas tuvieron infusiones de glucosa 33% menores que en las no embarazadas. Las mujeres que estudió en el puerperio, la infusión de glucosa retornó a los niveles vistos en las no

embarazadas (20). Catalano en un estudio longitudinal evaluó 6 mujeres antes de la concepción, luego de las 12 a las 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 las 14 semanas y de 56% de las 34 a las 36 semanas de edad gestacional (21).

Por otra parte, de acuerdo con la definición de los trastornos hipertensivos del embarazo (22), la hipertensión gestacional es aquella que aparece después de la semana 20 de gestación, parto o puerperio y que no se acompaña de proteinuria. El término gestacional denota que la hipertensión aparece durante el embarazo y posteriormente desaparece. Su origen se desconoce, pero su fisiopatología es diferente a las pacientes con preeclampsia, debido a que en éste síndrome se ha demostrado vasoespasmo agudo y productos de lisis de la pared vascular.

Se han desarrollado varios métodos para estimar la acción de la insulina in vivo, y la resistencia a la misma en el hombre. a) el clamp euglicémico consiste en una infusión constante de insulina, mientras se mantiene euglicemia por infusión de una cantidad variable de glucosa. La infusión de glucosa proporciona una observación cuantitativa del efecto biológico de la 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 insulina y glucosa en plasma. Luego se realiza el cálculo del 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 plasmáticas y el cálculo es igual al anterior. d) La relación simplista glucosa/insulina plasmáticas 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 los diabéticos, además no proporciona información del efecto tisular periférico de la insulina, sólo de la relación entre hígado y célula beta. La razón glucosa (mg/dL) / insulina (mU/ml) menor de 6 es característico de sujetos con obesidad, diabetes, hipertensión, antecedentes hereditarios directos de hipertensión y diabetes.

Por todo lo anterior es necesario investigar si las mujeres con hipertensión gestacional muestran diferencia en los valores de insulina comparado con los valores de las embarazadas sanas.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo es un estudio prospectivo, transversal, observacional y descriptivo realizado en el periodo de enero de 1992 a febrero de 1993.

Se incluyeron 8 mujeres con hipertensión gestacional y 11 embarazadas sanas como grupo control. Se excluyeron 2 pacientes hipertensas debido a que durante la evolución de la gestación desarrollaron preeclampsia. Las mujeres con hipertensión se captaron en los Servicios de Medicina Interna, Perinatología y Toxemia del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala", del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), y las pacientes del grupo control de los Servicios de Embarazo de Bajo Riesgo del Hospital General de Zona No. 8 y Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala", (IMSS).

A todas se les realizó prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 100g, y determinaciones de insulina, durante la basal, 1,2 y 3 horas. La medición de glucosa fue mediante la glucosa oxidasa y de la insulina mediante radioinmunoanálisis.

Las pacientes de ambos grupos fueron primigestas y secundigestas menores de 30 años, sin obesidad (sobrepeso menor del 20%), entre 24 y 34 semanas, con hipertensión gestacional leve (cifras menores de 150/100mmHg), y que aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

No se incluyeron pacientes con carga genética directa de diabetes mellitus o de hipertensión arterial, obesas (sobrepeso mayor de 20%), o que estuvieran con algún tipo de tratamiento farmacológico, excepto vitaminas.

Debido a que el tipo de estudio es una encuesta prospectiva 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 probabilidad se investigó por medio de una prueba T con un valor crítico de 1.7823.

RESULTADOS

VALORES DE GLUCEMIA E INSULINA ENTRE EMBARAZADAS SANAS Y MUJERES CON HIPERTENSIÓN GESTACIONAL

	SANAS	HIPERTENSAS	SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA
	\bar{X}	\bar{X}	
Edad	26	25	NS
Estatura (cm)	1.52	1.54	NS
Semanas de gestación	31.8	30	NS
Sobrepeso (%)	13	20	NS
Glucemia basal (mg/dl)	81	92	NS
Glucemia 1 hora	109.50	128	NS
Glucemia 2 horas	91	109	p < 0.05
Glucemia 3 horas	89.8	101	NS
Insulina basal (Mg/ml)	15.16	19	NS
Insulina 1 hora	63	116	p < 0.05
Insulina 2 horas	34	93	p < 0.05
Insulina 3 horas	26.50	57	NS

\bar{X} =media

NS= No significativo

Diseño estadístico: Prueba T paramétrica para diferencias de medias

Como se puede observar en el cuadro, no existe diferencia significativa en cuanto a edad, talla, semanas de gestación, ni sobrepeso (gráfica 1 a 4).

Todos los valores de glucemia de las pacientes con hipertensión gestacional fueron mayores que los de las embarazadas sanas, aunque solo en el de las 2 horas hubo diferencia significativa (gráfica 5).

En cuanto a la insulina, sí se presentó diferencia significativa, pues en las dos primeras determinaciones (1 y 2 h) fue mucho mayor al grupo control (gráfica 6).

DISCUSIÓN

Muchos han sido los estudios publicados hasta el momento en los que se demuestra resistencia a insulina durante la gestación. Spellacy, Buchanan, Ryan, Catalano (entre otros) con diferentes técnicas han encontrado disminución de la sensibilidad a la insulina conforme el embarazo progresa.

Welbom en 1966, estudió sujetos con hipertensión esencial y demostró que tienen concentraciones de insulina significativamente mayores en relación a la población normal. Es evidente que la resistencia a insulina, no la hiperinsulinemia, es la anomalía primaria relacionada con la insulina en la hipertensión crónica, ya que la hiperinsulinemia ocurre como una respuesta a la resistencia a insulina, como ya lo han demostrado De Fronzo, Rocchini, Modan, Weber y Ferrannini.

Este estudio es el primero (a nivel internacional) que contempla la asociación entre resistencia a insulina e hipertensión gestacional; se han realizado sobre resistencia a insulina y preeclampsia, en los que se observó mayor resistencia, pero sabemos que la fisiopatología es totalmente distinta, ya que hay vasoespasmo agudo y productos de lisis de la pared vascular. Además de que en nuestro trabajo no se incluyeron pacientes con factores de riesgo para resistencia a insulina, como lo son obesidad, carga genética directa de diabetes mellitus, hipertensión arterial u obesidad.

Por todo lo anterior sería interesante realizar un estudio longitudinal que contemple diferencia de glucosa e insulina en la mujer antes de la concepción, entre la concepción y la semana 20, de la semana 21 a la evolución del embarazo, y posterior al puerperio; para comparar dichos resultados: es posible que el comportamiento sea de mayor resistencia entre la edad de 20 a 40 semanas debido a los cambios hormonales, principalmente los conocidos con resistencia a la insulina, en las mujeres que desarrolla hipertensión gestacional no proteinúrica.

Gráfico 1

EDAD EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS GESTACIONALES

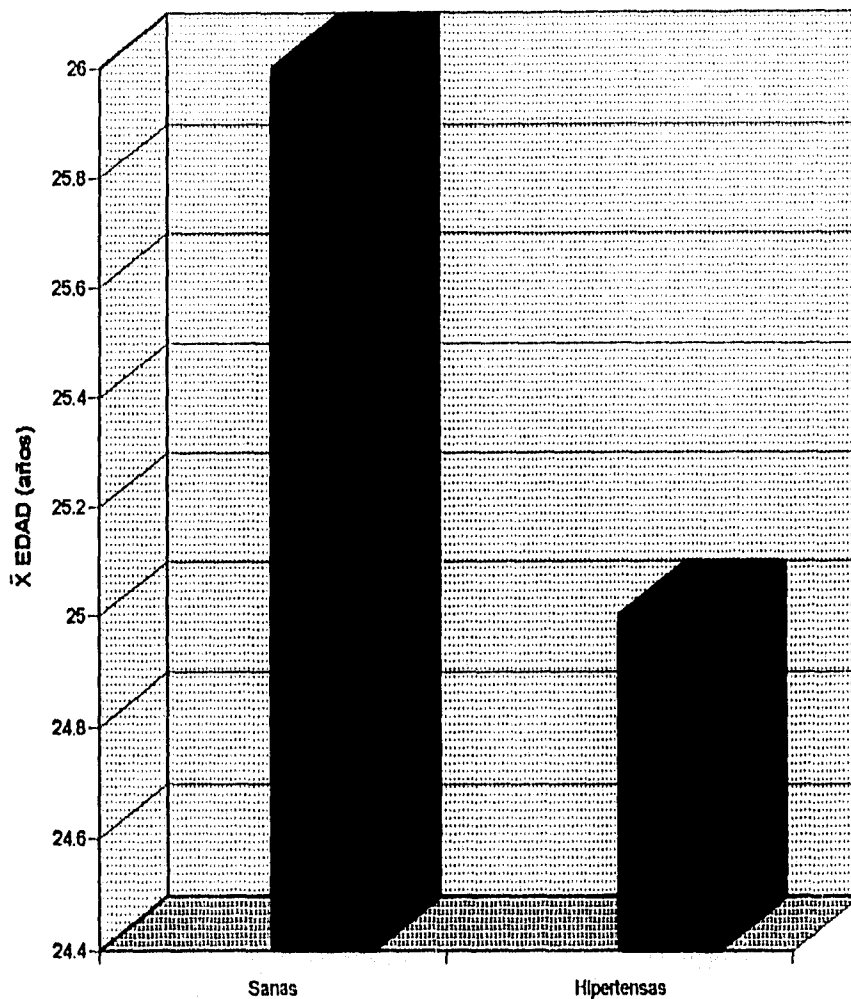
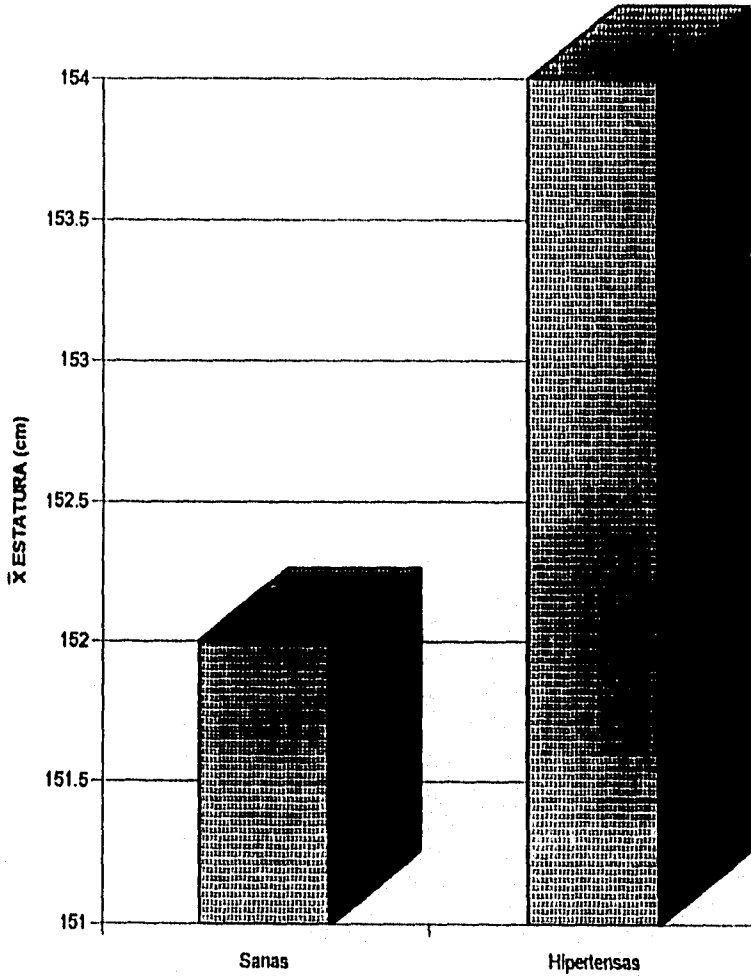


Gráfico 2

ESTATURA EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS GESTACIONALES



ESTA TESIS NO DEBE
VALER DE LA BIBLIOTECA

Gráfico 3

**EDAD GESTACIONAL EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS
GESTACIONALES**

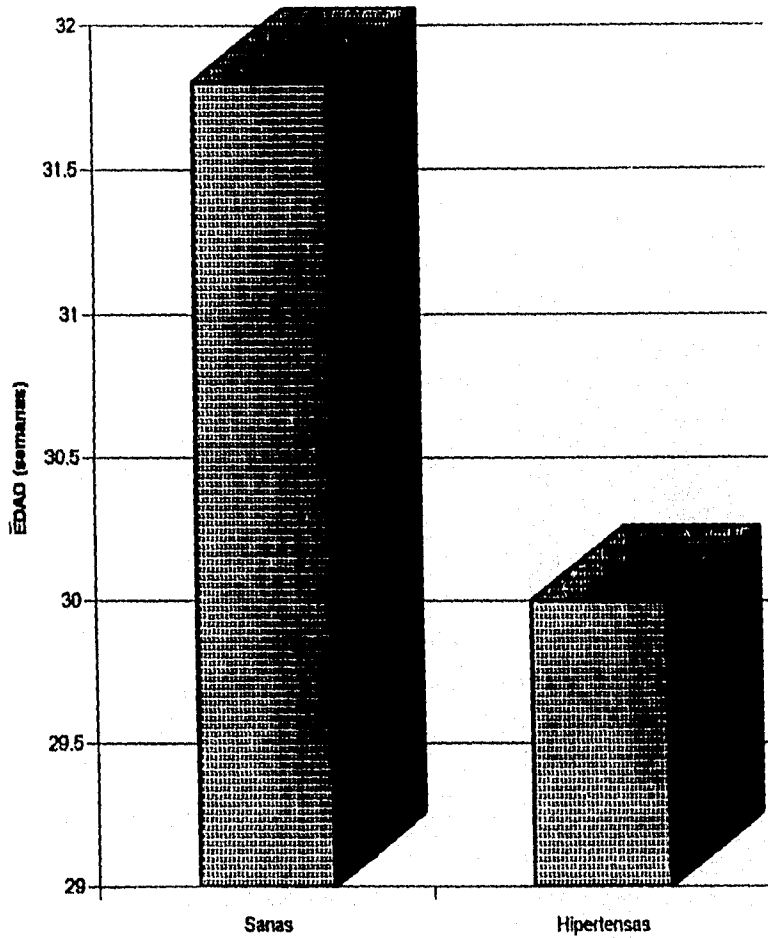


Gráfico 4

SOBREPESO EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS GESTACIONALES

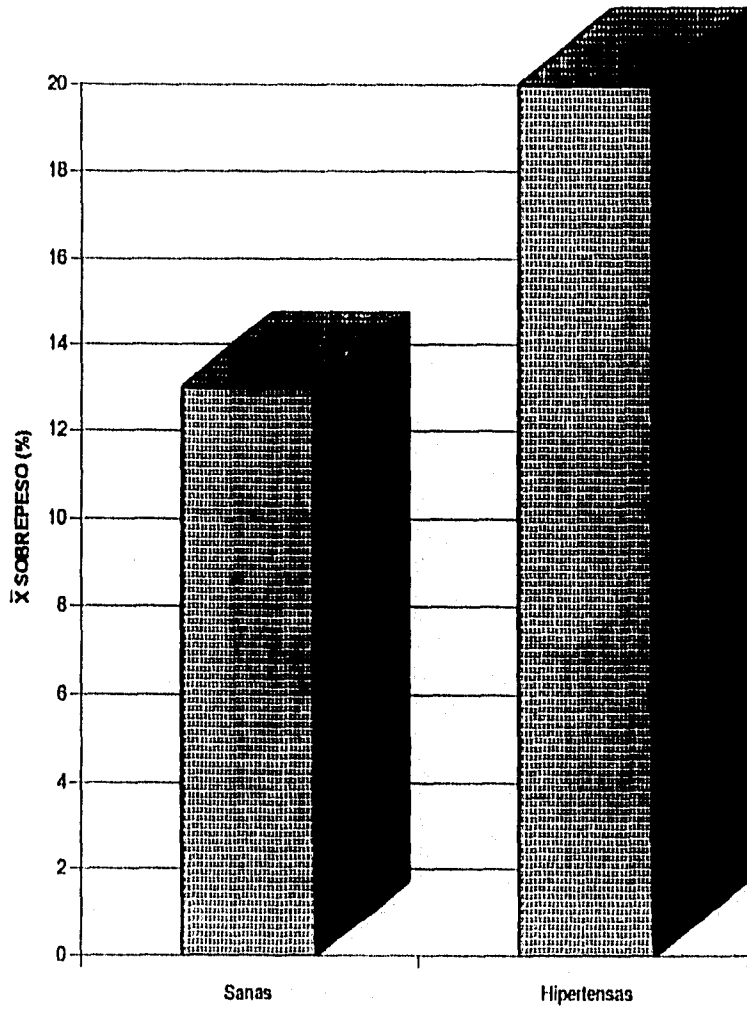


Gráfico 5

GLUCOSA EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS GESTACIONALES

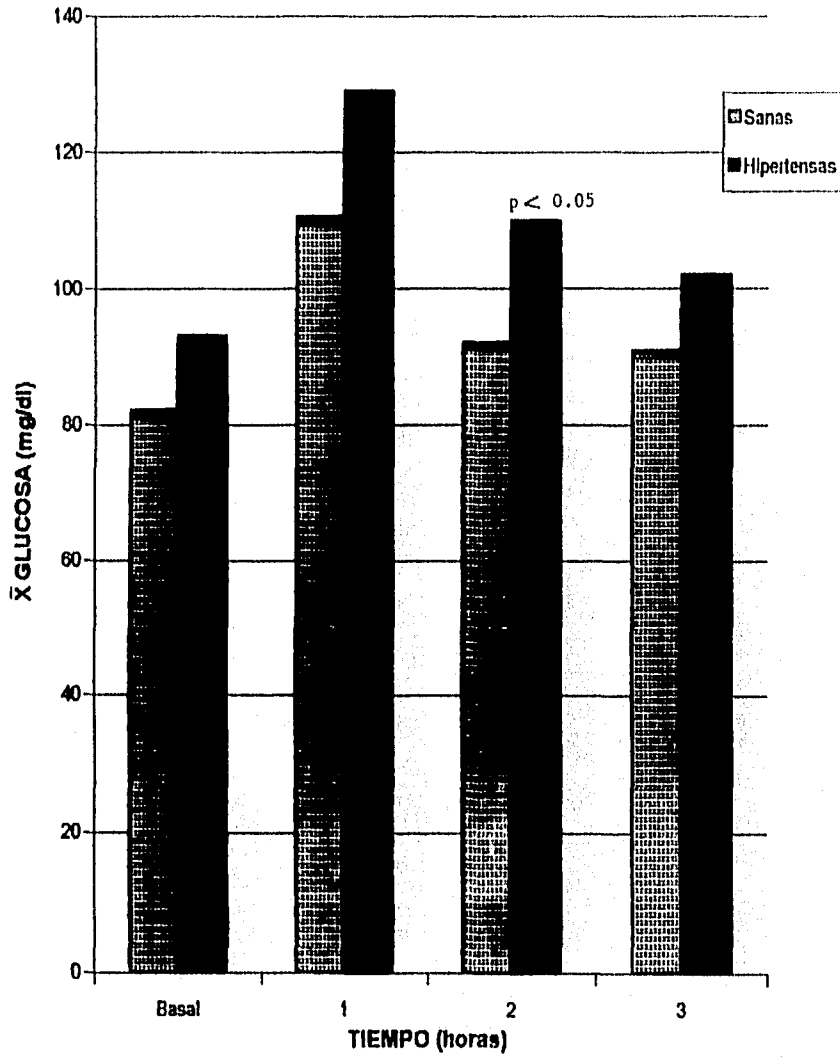
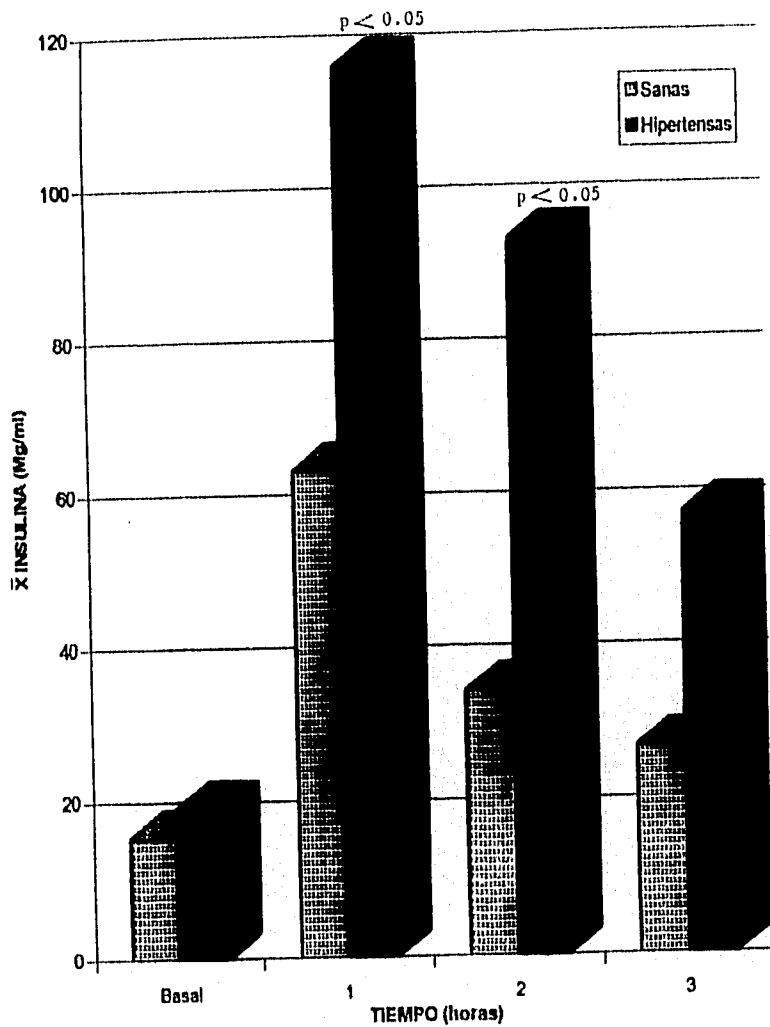


Gráfico 6

INSULINA EN EMBARAZADAS SANAS E HIPERTENSAS GESTACIONALES



CONCLUSIONES

1. El presente estudio demostró que las pacientes con hipertensión gestacional presentan hiperinsulinismo con respecto a las embarazadas sanas, entre las 24 y 34 semanas.
2. El hiperinsulinismo tuvo significancia estadística a la primera y segunda hora posterior a la prueba de tolerancia a la glucosa con carga oral de 100g.
3. El hiperinsulinismo puede ser causa de la hipertensión arterial, o al menos un factor importante en su génesis. Se requiere conocer los valores de insulina antes del embarazo, durante el mismo y posterior a su resolución para poder apoyar tal hipótesis.
4. Los niveles de glucemia en las pacientes con hipertensión gestacional, se encontraron más elevados, en comparación con las embarazadas sanas, aunque no se observó significancia estadística, excepto a las dos horas. Este hallazgo es interesante, debido a que es un estudio transversal (un corte) y es probable que durante la evolución de la gestación, estas pacientes desarrollen diabetes gestacional.
5. Se observó correlación entre los niveles de glucemia e insulina a las dos horas; ambos presentaron significancia estadística comparados con el grupo control.
6. Se requieren estudios posteriores con mayor número de muestra y compararlos con otros trastornos hipertensivos asociados al embarazo, como hipertensión crónica y preeclampsia.
7. Los resultados obtenidos pueden deberse al pequeño tamaño de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

1. Moller. Insulin resistance-mechanims, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325 (13):938-48.
2. Kahn,C.R. and White, M.F. The insulin receptor and the molecular mechanims of insulin action. *J Clin Invest* 1988; 82:1151-1156.
3. Caro, J.F. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(4):691-5.
4. Pillay,T.S. and Macgoba N.W. Molecular mechanims of insulin resistance. *S Afr Med J* 1991; 79: 607-13.
5. Himsworth H. Diabetes mellitus: a differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936; 1:127-30.
6. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
7. Reaven G. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14 (supl 4):33-38.
8. De Fronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a reviw with clinical implications. *Diabetologia* 1981; 21:165-71.
9. Rocchini A.P. Insulin and renal sodium retention in obese adolescents. *Hypertension* 1989; 14:367-74.
- 10.Modan M. and Halking H. Hyperinsulinemia or increased simpathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991; 14:471-87.
11. Flack J.M. and Sowers J.R. Epidemiologic and clinical aspects of insulin resistance and hyperinsulinemia. *Am J Med* 1991; 91(supl 1A): 01-21.
- 12.Ferrannini E. Insulin resistance in essential hypertension . *N Engl J Med* 1987; 317: 350-57.
- 13.Weber M.A. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *Am J Med* 1991; 91(supl 1A):4-10.
- 14.Consins L. Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 1991; 40:39-43.
- 15.Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance an pregnancy an GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes*1991; 40:18-24.
- 16.Spellacy, W.N. Plasma insulin in normal mild pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92:11-5.
- 17.Fisher P.M. The insulin response to glucose infusion normal human pregnancy. *Diabetologia* 1980; 18:15-20.
- 18.Buchanan T.A. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean an moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1008-14.
- 19.Buchanan T.A. Accelerated starvation in late pregnancy: A comparasion between obese women with and without gestational diabetes mellitus *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1014-20
- 20.Ryan E.A. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34:380-9.
- 21.Catalano P.M. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667-72.
- 22.Davey D.A. and MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:892-8.