

¿ES LA HIPERTRIGLICERIDEMIA EN LA HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO UNA FORMA DE RESISTENCIA A LA INSULINA?

Juan Jara

INTRODUCCIÓN

Todo estado donde exista mayor concentración de una hormona, cursará con una disminución de sus receptores tisulares periféricos, por efecto de una retroalimentación negativa fisiológica: ello originaría—tan sólo por ese mecanismo—una disminución en la respuesta del tejido a la hormona.

Como bien se ha señalado, el —síndrome X metabólico de resistencia a la insulina— es una patología extremadamente frecuente en el mundo occidental (Moller, 1996; y 58 ref. bibliográficas).

Y es en la hipertensión inducida por el embarazo (HIE) donde el estado de resistencia a la insulina cobra una particular relevancia, por ser el embarazo un estado fisiológico donde ocurren numerosos cambios hormonales predisponentes¹⁻⁸.

Es más, la combinación de resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión ha sido denominada síndrome X de la gestación⁹.

Actualmente, el estado de insulinoresistencia es considerado el mecanismo patogénico subyacente a la dislipidemia (Garg, 1995).

Creemos con toda seguridad que la HIE es un magnífico ejemplo de insulinoresistencia en todo su abanico de gravedad.

RESISTENCIA FISIOLÓGICA A LA INSULINA

Desde el día 35 de la concepción, cuando los estrógenos comienzan a aumentar, se produce una menor acción insulínica por contraposición hormonal. Aparte de un leve efecto antiinsulínico directo, los estrógenos incrementan la producción

de cortisol; esta hipercortisolemia fisiológica causa insulinoresistencia y retarda la captación muscular de glucosa, aumentando su disponibilidad para la unidad fetoplacentaria¹⁰.

La somatomatotropina coriónica, inicialmente denominada lactógeno placentario, ocasiona una inhibición de la captación periférica de glucosa y una mayor estimulación de insulina¹⁰, y ello a través de su acción lipolítica, que incrementa la liberación de ácidos grasos libres (potentes agentes insulinoatrópicos; ver más adelante). Por ende, esta hormona es un antagonista de la insulina, sin ritmo circadiano ni control de retroalimentación glucídico¹¹. Su secreción aumenta proporcionalmente a la masa placentaria¹².

Ahora bien, está comprobado que el crecimiento placentario —el volumen total de masa placentaria— está parcialmente determinado por la concentración materna de hemoglobina desde antes de la concepción¹³.

Godfrey y col. demostraron fehacientemente hace algo más de un lustro que, a medida que la concentración de hemoglobina decrece, se incrementa significativamente el tamaño placentario¹⁴. Y, a mayor tamaño placentario, mayor será la secreción de hormonas que disminuyen la sensibilidad a la insulina¹⁵, directamente (en especial el lactógeno placentario) y a través de un aumento de la lipólisis (gonadotropina coriónica), como vimos anteriormente.

Además, Wheeler y col. demuestran una significativa correlación negativa entre la concentración de hemoglobina materna y los niveles de hCG (gonadotropina coriónica) y HPL (lactóge-



no placentario) y a través de un aumento de la lipólisis (gonadotropina coriónica), como vimos anteriormente.

Además, Wheeler y col. demuestran una significativa correlación negativa entre la concentración de hemoglobina materna y los niveles de hCG (gonadotropina coriónica) y HPL (lactógeno placentario) desde las 10 semanas de gestación¹³.

Entonces, cuanto menor sea la hemoglobina materna, mayor será su masa placentaria, mayor la secreción de lactógeno placentario y gonadotropina coriónica, lo que llevará a una menor captación periférica de glucosa e incremento de la hiperinsulinemia y de la resistencia a la insulina.

En la hipertensión arterial crónica y/o en todo estado de insulinoresistencia existe una menor densidad capilar. Esta rarefacción vascular alcanza también a la unidad fetoplacentaria. Ello tiene consecuencias hemodinámicas y metabólicas muy severas; la menor exposición de glucosa a los tejidos, debido a la menor irrigación tisular, eleva aún más la resistencia insulínica. Es la magnitud del flujo sanguíneo en un tejido un factor determinante—limitante— de su captación de glucosa¹⁶.

Si esta resistencia a la insulina existiese previamente a la concepción—al igual que la anemia— originaría un aumento de la hipoxemia fisiológica del tejido trofoblástico^{22,23}. Recordemos que la perfusión materna de las vellosidades trofoblásticas se establece recién entre las 10 y 12 semanas de gestación²³.

Alrededor de la 32 semanas, se incrementa rápidamente la resistencia a la insulina, debido a la progesterona (metabolizada activamente por la placenta a 17-OH-progesterona). ella tiene un efecto directo antiinsulínico, al disminuir la captación celular de glucosa²⁴ e incrementar drásticamente la insulinemia²⁵.

Sin embargo, en el primer trimestre de un embarazo ideal, la sensibilidad a la insulina se encuentra incrementada por acción facilitadora de los estrógenos y de la progesterona²⁶.

In vitro, el estradiol eleva la afinidad de la insulina por el adipocito²⁷; los estrógenos, inicialmente, pueden acrecentar la respuesta muscular a la acción insulínica¹⁵. Es decir, el estradiol *per se* aumenta la sensibilidad a la insulina. Últimas in-

vestigaciones sobre la HIE, refieren que en la pre-eclampsia existiría un menor tenor estrogénico durante la gestación (Hilakavi Clarke L y col. 1996), lo cual contribuiría decisivamente para que no aumente la sensibilidad tisular a la insulina en el primer trimestre del embarazo, y que luego exista una mayor insulinoresistencia.

Los estrógenos, progestágenos y la somatomotropina coriónica aumentan directamente la respuesta secretoria de los islotes pancreáticos, a través de sus receptores en estos^{15,28}.

Posteriormente, aumenta más la resistencia a la insulina, debido fundamentalmente al intenso incremento de la gonadotropina coriónica, lactógeno placentario, cortisol, prolactina y progesterona^{15,28}. Esta insulinoresistencia (probablemente a nivel posreceptor) se establece completamente en el segundo, y es máxima en el tercer trimestre.

Todas las hormonas mencionadas—con excepción de los estrógenos— originan insulinoresistencia *in vivo* con su administración²⁹.

La gonadotropina coriónica podría colaborar de manera importante en la resistencia insulínica *in vitro*, ella ejerce efecto lipolítico; además su infusión en mujeres no grávidas produce insulinoresistencia³⁰.

El HPL es la hormona que más aumenta (aproximadamente 1000 veces más) y es la principal responsable de la insulinoresistencia; ésta es compensada por una hiperinsulinemia, para mantener la homeostasis glucídica.

Se produce una elevación de la lipólisis, lo cual conlleva a una mayor liberación de ácidos grasos; ellos *per se* agravan aún más la resistencia a la insulina¹⁵. Concomitantemente, la mayor síntesis de triglicéridos (generada por la menor insulinosensibilidad) disminuye la afinidad de aquella por su receptor³², constituyendo un círculo vicioso: insulinoresistencia—dislipidemia—mayor insulinoresistencia. Lo que es “detenido” fisiológicamente, pero que continúa—a veces inexorablemente— en la HIE.

Entonces, esta constante y creciente lipólisis—por causa de las hormonas placentarias— origina una incesante producción de ácidos grasos que compiten con la glucosa plasmática, y disminuyen su captación tisular. El aumento de la oxida-



ción de estos ácidos grasos libres (no esterificados) inhibe el óptimo transporte de glucosa^{33,34}. Es más: Boden refiere³⁵ que, en rangos fisiológicos, ellos inhiben la captación de glucosa, en un grado dosisdependiente.

En el embarazo avanzado, tiende a existir una liberación basal inadecuada de insulina en ayunas y un pico posprandial insulínico más tardío. Normalmente, existe una fuerte correlación entre las concentraciones de ácido grasos (y triglicéridos) y los incrementos exagerados de glucosa plasmática posprandial¹⁵.

La captación de glucosa está claramente disminuida en el tejido cardíaco y muscular durante la gestación avanzada³⁵, fiel reflejo de la insulinoresistencia fisiológica. La insulinoresistencia materna periférica es un mecanismo fisiológico por el cual las cargas posprandiales de glucosa son derivadas para el uso fetoplacentario *glucosa steal phenomenon*^{15,28}.

RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA HIE: HIPERTRIGLICERIDEMIA

En la última década, se ha producido un avance espectacular en el campo de la endocrinología cardiovascular. Se ha descubierto el más extenso órgano endocrino, el endotelio vascular, el cual secreta numerosas sustancias, péptidos y hormonas, principalmente el óxido nítrico (NO, principal agente vasodilatador, antiagregante plaquetario, antioxidante lipídico y antiproliferativo muscular liso), la prostaciclina y la bradiquinina, sustancias vasodilatadoras. En oposición, secreta la endotelina-1 (ET-1, principal agente vasoconstrictor, agregante, oxidante lipídico y estimulante de la proliferación muscular lisa) y el tromboxano A₂, entre otros.

Justamente, el endotelio vascular es órgano diana de la insulina²⁰, y la cantidad basal de óxido nítrico que secrete en respuesta a ella dependerá de su grado de sensibilidad. A mayor insulinoresistencia, mayor vasoconstricción reactiva, primero y menor vasodilatación, después, como ocurre en sujetos diabéticos obesos (que cursan con gran hiperinsulinemia) y sobretodo en aquellos con cardiopatía isquémica silente. En la HIE se encuentran uniformemente disminuidos los niveles urinarios de nitritos (mejores indicadores

in vivo de la producción total de NO)³⁶. Ello sería indicativo de una menor sensibilidad del endotelio a la insulina para secretar NO.

En la gestación normal hay un incremento de casi 10 veces en la secreción de prostaciclina, en relación al aumento menor del tromboxano³⁷. Esta mayor relación prostaciclina/tromboxano explica la refractariedad vascular a la angiotensina II (menor vasoconstricción reactiva)³⁸ y la disminución fisiológica de la presión arterial.

En la HIE, en cambio, existe una mayor producción de tromboxano plaquetario y placentario³⁸. Todos estos cambios se deberían al marcado aumento de ET-1 en la HIE^{38,39}; y es la hipertrigliceridemia *per se* la que eleva los niveles arteriales de ET-1⁴⁰. Entonces, sería la insulinoresistencia la responsable del aumento del tromboxano (y disminución de la prostaciclina) presente en la preeclampsia.

Los ácidos grasos libres plasmáticos (FFA) aumentan prematuramente en los cuadros de preeclampsia: aproximadamente 20 semanas antes que se evidencie la enfermedad clínica, los FFA se encuentran elevados³⁸, los que son esterificados hacia triglicéridos.

Esta acumulación de triglicéridos ocurre muy temprano en la HIE³⁸.

Pero, es la resistencia a la insulina la que precede a todo aumento de triglicéridos, inclusive a la hipertrigliceridemia primaria y no a la inversa, como se consideró durante mucho tiempo³². Luego, este aumento de triglicéridos incrementa aún más la insulinoresistencia, volviéndose ésta, autónoma.

La insulinoresistencia pareciera preceder a la hiperagregabilidad plaquetaria, y al incremento en la formación de trombina y en la fibrinogénesis³⁸.

La incubación de células endoteliales con suero de mujeres con HIE incrementa su contenido de triglicéridos.

Se ha evidenciado una fuerte correlación entre los niveles de triglicéridos y la disminución de la capacidad de fibrinólisis: la hipertrigliceridemia juega un rol trascendental *per se* en el desarrollo de la enfermedad aterotrombótica⁴²⁻⁴⁵. Actualmente, el aumento de triglicéridos es considerada como un causa fundamental de trombosis arterial clínica⁴⁴. ¿Por qué?



La hipertrigliceridemia aumentaría la síntesis y/o liberación del inhibidor del activador del plasminógeno PAI-1⁴⁵, induciendo un estado hipofibrinolítico que predispondría a la trombosis; ello sería de manera directa, a través de la insulinoresistencia o de ambos; precisamente, el activador del plasminógeno tisular –tPA– disminuye proporcionalmente al aumento de la insulinoresistencia y de los triglicéridos séricos⁴⁶⁻⁴⁸.

Existe una muy estrecha interrelación entre los niveles de los triglicéridos y de los factores de coagulación VII, IX y X⁴⁹, lo cual debe existir también en el embarazo, en particular en los estados de HIE.

Las entidades en las que se ha encontrado mayor incremento del PAI-1 son la obesidad masculina, y la HIE.

Ahora bien, el aumento de los niveles del PAI-1 se debería justamente a una insulinoresistencia crónica de grado importante. Está comprobado que –en hepatocitos humanos cultivados– la insulina estimula directamente la síntesis del PAI-1 y de su ARN mensajero⁵⁰.

En 1995, Nordt y col. demuestran *in vivo* una inducción del PAI-1 por la insulina y por la proinsulina^{50,51}; y, recientemente, ellos mismos comprueban que es la insulina el factor que aumenta la depresión del gen del PAI-1 en las células endoteliales *in vivo*^{51,52}.

Es la hiperinsulinemia combinada con la hipertrigliceridemia y, sobretodo, en presencia de hiperglicemia, la que incrementa la concentración sanguínea de PAI-1 en sujetos normales⁵³.

En otras palabras, es la insulinoresistencia con intolerancia a la glucosa la que directamente incrementaría la fibrinogénesis y la coagulabilidad.

Para corroborar todo lo mencionado. Carmassi y col. refieren que la infusión local de insulina estimula la expresión de PAI-1 y el antígeno del tPA –activador del plasminógeno tisular– en testigos normales⁵⁰.

Sabemos que el 100% de mujeres con HIE gravídica presenta algún grado de esteatosis hepática. Pues bien, se ha evidenciado una relación directa entre el grado de infiltración grasa en el hepatocito, y el incremento del PAI-1 y del factor VII, en sujetos aparentemente sanos⁵⁴.

Recientemente se ha comprobado un efecto citotóxico directo de los FFA sobre las células beta del páncreas⁵⁵; en aquellas pacientes con menor concentración de albúmina, ejercerán mayor toxicidad³⁸; y si aún existe una resistencia preconcepcional a la insulina (genética), se desarrollará indudablemente una HIE y, más tarde, una diabetes mellitus tipo II. Varios trabajos refieren una relación estrecha entre la HIE y la diabetes mellitus del adulto^{56,57}.

Esto se comprende hoy mucho más, debido al poderoso efecto insulinoatrópico de los ácidos grasos saturados⁵⁵.

Es más, la HIE podría significar un estado prediabético; justamente inmediatamente antes que aparezca la hiperglicemia establecida en el diabético, ocurre un pronunciado incremento de FFA y triglicéridos en plasma, y de estos últimos en los islotes pancreáticos⁵⁵.

COMENTARIOS FINALES

En la gestación “normal” hay una resistencia fisiológica a la insulina^{9,58}. Sin embargo, ella debe comenzar en el embarazo y no antes. Cuando existe previamente por cualquier razón o la paciente presenta anemia inmediatamente antes de la gestación –o durante ella– o sencillamente aumenta demasiado de peso en su gravidez, entonces se genera una insulinoresistencia patológica (excesiva), la cual es directamente responsable de las variaciones de la presión arterial (aún en una gravidez normal).

La mayor hiperinsulinemia generada por la insulinoresistencia origina una mayor retención renal de sodio^{9,59}, una hiperactividad simpática; estimula la secreción de catecolaminas (en especial de adrenalina suprarrenal)⁶⁰; y, sobre todo, incrementa la concentración de calcio en el intracelular, independientemente de la hiperglicemia⁶¹.

Concomitantemente, la resistencia incrementada de insulina en la HIE origina una mayor hipoxemia de la unidad fetoplacentaria y una rarefacción vascular materna. Se produce una mayor reactividad vascular –traducida como pérdida de la refractariedad vascular a la angiotensina– y una excesiva lipólisis basal, con incremento severo de los ácidos grasos libres, triglicéridos⁶² y una disminución del HDL-2⁶³, todo lo cual precede al inicio de la hipertensión en el embarazo.



En la HIE, la anemia previa de la gestante juega un papel agravante de la hipoxemia fetoplacentaria, directa e indirectamente, al aumentar aún más la resistencia insulínica *per se* y a través del mayor crecimiento placentario. A su vez, esta intensa liberación de ácidos grasos libres –en presencia de una menor cantidad de albúmina– son más citotóxicos para las células beta, originando una insulinoresistencia severa con intolerancia a la glucosa.

Debemos mencionar que la insulinoresistencia inicial –temprana o no progresiva– cursa generalmente con normotolerancia glucídica (insulinoresistencia normotolerante).

La insulinoresistencia no sólo se expresa por una intolerancia a la glucosa en el embarazo⁵⁷, sino por una elevación progresiva de la presión diastólica, un aumento de los triglicéridos, y –particularmente al inicio– por una hiperactividad vascular al estrés (por mayor liberación de catecolaminas)⁶⁰.

Hoy se sabe que, la hiperinsulinemia aguda, sin insulinoresistencia establecida, origina una disminución de la PA diastólica, con un incremento de la PA sistólica⁶⁰, elevando así la presión del pulso, como una traducción de la circulación hiperquinética (por la gran vasodilatación insulino dependiente)⁶⁴.

En más, numerosos estudios epidemiológicos encuentran un interrelación entre una circulación hiperdinámica y la resistencia a la insulina⁶⁴; naturalmente, una insulinoresistencia inicial. A medida que ella avanza, disminuirá la circulación hiperdinámica (la excesiva vasodilatación); y paralelamente al mayor acumulo de productos diastólicos conjugados, resultado de la continua peroxidación lipídica^{38,65}, se incrementará la presión diastólica: primero, sólo al estrés (hiperreactividad vascular) y, luego, de manera sostenida. Por ende, el aumento de la PA diastólica será un evento final en la TG.

Por ello, es que hoy nos explicamos la disminución de la PA media y el aumento de la tensión del pulso y la hiperdinamia circulatoria en una gestante “normal”.

La presión arterial materna *per se* es sólo un evento impreciso y continuo, tal que, la separación

entre un embarazo normotensivo e hipertensivo es arbitrario. En otras palabras, la resistencia a la insulina en el embarazo puede pasar en cualquier momento de un evento fisiológico a un cuadro patológico; incluso mucho antes que se detecte clínicamente sólo por unas “cifras” repetitivas elevadas de presión arterial. Se ha demostrado que, en las placentas producto de gestaciones preeclámpticas, existe menor expresión del ARNm del receptor para el VRDL –lipoproteína de muy baja densidad⁶⁶– y de aquel para el LDL –lipoproteína de baja densidad. Sin embargo, son los triglicéridos y no el colesterol los que ascienden marcadamente en los diferentes tipos de hipertensión gestacional y en la HIE⁶⁷. Mujeres con hipertensión gravídica severa presentan un patrón de triglicéridos muy semejante a aquel de las mujeres con HIE.

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos VLDL-1 y la densa LDL-III se encuentran significativamente elevadas en la TG⁶⁸. Por lo tanto, son los triglicéridos los que contribuirían a la mayor disfunción endotelial y a la subsiguiente expresión de la HIE ¿Cómo?. Al originar acúmulo de LDL densos –ricos en triglicéridos– y que finalmente se oxidarían, incrementando la aterogénesis⁶⁸.

Sin embargo, la hipertrigliceridemia no es mayor cuanto más grave es el cuadro de HIE, lo cual abonaría a favor de que el incremento de triglicéridos desencadenaría una peroxidación en cascada, que inexorablemente incrementaría el daño endotelial⁶⁹.

En una gestante con hipertrigliceridemia y obesidad androide –verbigracia–, no debemos dejar de descartar una potencial HIE; aún en presencia de cifras “normales” de PA.

Entonces, la resistencia a la insulina juega un papel trascendental, no sólo en la patogénesis⁵⁷ sino en la etiología del a hipertensión del embarazo y de la HIE⁶⁴. Y, lo más importante, puede ser un factor controlable si lo reconocemos tempranamente.

Corre a cargo de nosotros el poder evitar que la HIE sea un cuadro inexorablemente letal. Próximamente, intentaré bosquejar la principal signología clínica de la resistencia a la insulina en la HIE.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Masden SN, Hindebert I, Molsted Pedersen L. An Insulin response to oral glucose tolerance in preeclampsia. *Med Bull* 1973; 20: 12-15.
2. Solomon CG, Graves SW, Greene MF. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23: 717-21.
3. Sower JR, Saleh AA, Sokol RJ. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans. *Am J Hyperten* 1995; 8: 1-4.
4. Fuh MMT, Yin CS, Pi D. Resistance to insulin-mediated glucose uptake and hyperinsulinemia in women who had preeclampsia during pregnancy. *Am J Hypertens* 1995; 8: 768-71.
5. Abundis EM, Ortiz MG, Galvan AQ, Ferrarini E. Hyperinsulinemia in glucose tolerant women with preeclampsia: a controlled study. *Am J Hypertens* 1996; 9: 610-4.
6. Kaaja R. Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 41-6.
7. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW. Fasting triglycerides, free fatty acids and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positive correlated and decrease within 48 hours postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 174: 975-82.
8. Solomón CG, Carrol JS, Okamura K, Graves SW. Higher cholesterol and insulin levels are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 276-82.
9. Ellen W, Selly. Hypertension in pregnancy, a potential window into long-term cardiovascular risk in women. *Endocrinol Metab* 1999; vol. 84, n 6.
10. Healy K, Jovanovic-Paterson L. Pancreatic disorders of pregnancy. En: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1995, vol. 24, N 1.
11. Freinkel N. Of Pregnancy and Progeny. *Diabetes* 1980; 29: 1023-35.
12. Gewoll: Influences of fetal growth. Warshaw JB, ed. *The biological basis of reproductive medicine*. New York 1983.
13. Wheeler T, Soffer C, Alderman S, Landen J. Relation between maternal haemoglobin and placental hormone concentration in early pregnancy. *Lancet* 1994; 343: 511.
14. Godfrey KM, Redman CWG, Barker DGP. The effect of maternal anaemia and iron deficiency on the ratio of fetal weight to placental weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 886-91.
15. Freinkel N. Cambios metabólicos en el embarazo. Wilson L, Foster D. *Williams Endocrinología*, 7 ed. 1989.
16. Ganrot PO. Insulin resistance syndrome, possible key role of blood flow in resting muscle. *Diabetologia* 1993; 36: 876-9
17. Julius S, Gudbransson T, Jamerson K, Anderson O. The interconnection between sympathetics, microcirculation and insulin resistance in hypertension. *Blood Press* 1992; 1: 9-19.
18. Feldman RD, Bierber GS. Insulin mediated vasodilation: impairment with increased blood pressure and body mass. *Lancet* 1993; 342.
19. Verma S., Arikawa E, Yao L. Insulin induced vasodilation is dependent on tetrahydrobiopterin synthesis. *Metabolism* 1998; 47: N9.
20. Baron A, the coupling of glucose metabolism and perfusion in human skeletal muscle. *Diabetes*, 1996; 45, suppl 1, january.
21. Spraul M, Ravussin E, Baroni. Lack of relationship between muscle sympathetic nerve activity and skeletal muscle vasodilation in response to insulin infusion. *Diabetologia*, 1996; 39: 91-6.
22. Rodesch F, Simon P, Donner C. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues in early pregnancy. *Obstet gynecol* 1992; 80: 283-85.
23. Hustin J. The maternotrophoblastic interface, uteroplacental blood flow in, Barnea E, Hustin J, ed. *The first twelve weeks of gestation*. Berlin: Springer Verlag. 1992; 97-110.
24. Nielsen J, Nielsen V, Molsted-Pedersen L. Effects of pregnancy hormones on pancreatic islets. *Acta Endocrinol* 1986; 111: 336-41.
25. Costrini NV, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 1971; 50: 992
26. Kalkhoff RK, Kisenbah. Carbohydrate and lipid metabolism during norma pregnancy. *Semin Perinatol* 1978; 2:291-307.
27. Ryan E. Pregnancy in diabetes en: *Medi Clin*, 1998; 82 N 4.
28. Nolan CJ, Proietto J. The feto-placental glucose steal phenomenon a mayor cause of maternal metabolic adaptation during late pregnancy in the rat. *Diabetologia* 1994; 37: 976.
29. Catalano PM. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Obstet Gynecol* 1991; 1651: 667.
30. Beck P., Daugaday WH. Human placental lactogen. *J Clin Inv* 1967; 46: 103-10.
31. Garg A. Insulin resistance in the pathogenesis of dyslipidemia. *Diabetes Care* 1996; 19 N4.
32. Randle PJ, Hales CN, Garland PB. The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity. *Lancet* 1963; 785-79.
33. Thiebald D, De Fronza RA. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in men. *Metabolism* 1982; 31: 1128-36.
34. Holness MJ, Changani KK, Sugden MC. Progressive suppression of muscle glucose utilization during pregnancy. *Biochem J* 1991; 280: 549-52.
35. Davidge ST, Stranco CP, Robert JM. Urine, but not plasma nitric oxide metabolites are decreased in women with pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1008-13.
36. Meagher EA, Fitzgerald GA. Disordered eicosanoid formation in pregnancy-induced hypertension. *Circulation* 1993; 88: 1324-33.
37. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia, current concepts. *Am J Obst Gynecol* 1998; 179: N5.
38. Walsh M., preeclampsia, and imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: N5.
39. Piatti PM, Monti LD, Conti M. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996.
40. Endresen MJ, Tosti E. Sera of preeclamptic women are not cytotoxic to endothelial cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 196-201.
41. Hiraga T, Shimada M, Tsukada T. Hypertriglyceridemia, but not hypercholesterolemia is associated with the alterations of fibrinolytic system. *Horm Metab Res* 1996; 28(11): 603.
42. Ohni M, Mizukawa S, Nakajima K. Insulin resistance and hyperlipidemia. *Nippon Igakkai* 1997; 34(5): 379-8.
43. Bick R, Kaplan H. Current concepts of thrombosis, prevalent trends for diagnosis an management. *Med Clin* 1998; 82 N3.
44. Morishita E, Jokaji H, Matzuda T. Hyperlipidemia and hemostatic system. *J Atheroscler Thromb* 1995; 2 (Suppl 1): S 35-40.
45. Lindahl B, Asplund K, Eliasson M. Insulin resistance syndrome and fibrinolytic activity the Northern Sweden Monica Study. *Int J Epidemiol* 1996; 25(2): 291.
46. Jeng JR, Sheu VH, Jeng CY. Impaired fibrinolysis and insulin resistance in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1996; 9(5): 484-90.
47. Cigolini M, Targher G, Seidell JC, Tonoli M. Relationships of blood pressure to fibrinolysis. *J Hypertens* 1995; 13(6): 659-66.
48. Morishita E, Jokaji H, Matzuda T. Hyperlipidemia and hemostatic system. *Atheroscler Thromb* 1995; 2 (Suppl 1):S 36-40.
49. Carmassi F, Morale M, Ferrini L. Local insulin infusion stimulates expression of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator in normal subjects. *Am J Med* 1999; 107.
50. Nordt TK, Sawa H, Fujii S. Induction of plasminogen activator inhibitor type - 1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo. *Circulation* 1995; 91; 764-70.
51. Nordt T, Sawa H, Fujii S. Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Moll Cell Cardiol* 1998; 30: 1535-43.



52. Mirza SA, Sobel BE, Scheiner DJ, Calles-Escandon. Induction of hyperinsulinemia combined with hyperglycemia and hypertriglyceridemia increases plasminogen activator inhibitor 1 in blood in normal subjects. *Diabetes* 1998; 47: 290.
53. Cigolini M, Targher G, Agostino G. Liver steatosis and its relation to plasma haemostatic factors in apparently healthy men: role of the metabolic syndrome. *Thromb Haemost* 1996; 76(1): 69-73.
54. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 1999, 42: 128.
55. Kilpatrick DC. HLA-dependent TNF secretory response may provide an immunogenetic link between preeclampsia and type 1 diabetes mellitus. *Dis Marker* 1996; 13: 43-7.
56. Joffe GM, Esterlitz J, Levine RJ. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women. *Am Obstet Gynecol* 1998; 179: N4.
57. Potter JM, Nestel PJ. The hyperlipidemia of pregnancy in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 130: 165.
58. Hall JE, Brands MV, Zappe DH, Alonso-Galicia M. Cardiovascular actions of insulin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995; 22: 689-700.
59. Tack CJ, Lenders JWM, Willemsen JJ. Insulin stimulates epinephrine release under euglycemic conditions in humans. *Metabolism* 1998; 47: 243.
60. Barbagallo M, Gupta RK, Resnick LM. Cellular ions in NIDDM, relation of calcium to hyperglycemia and cardiac mass. *Diabetes Care* 1996; 19: N12.
61. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW. Fasting triglycerides, free fatty acids and malondialdehyde are increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 975.
62. Solomon CG, Carrol JS, Okamura K. Higher cholesterol and insulin levels area associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 12: 276.
63. Tack CJ, Smits P, Willemsen JJ. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 15-22.
64. Wickins D, Wilkins MH, Lunec J, Ball G. Peroxidation products in plasma in normal and abnormal pregnancy. *Ann Clin Biochem* 1988; 18: 158-162.
65. Murata M, Kodama H, Goto K, Hirano H, Tanaka T. Decreased very low density lipoprotein and low density lipoprotein receptor messenger ribonucleic acid expression in placentas from preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(6): 1551-6.
66. Gratacos E, Cassals E, Sanllehy C, Cararach V, Alonso PL. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(10): 896-901.
67. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstet Gynecol Scand* 1996; 75(10): 896-901.
68. Ozan H, Esmer A, Kolsal N, Copur OU, Ediz B. Plasma ascorbic acid level and erythrocyte fragility in preeclampsia and eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71(1): 35-40.