

11217.
52

lej



*Universidad Nacional Autónoma
de México*

Instituto Nacional de Perinatología

*"Diabetes Gestacional y Diabetes Asociada al
Embarazo: Caracterización de una Población
Escogida del Instituto Nacional de Perinatología"*

DR. SAMUEL KASCHNER K.
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR EMERITO

DR. JUAN...
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR EMERITO

TESIS DE POSTGRADO

*Para obtener el Grado de Especialidad en
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA*

presenta

Dr. Martín Gerardo Méndez Navarro



Tutor: Dr. Aquiles R. Ayala Ruiz

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

	Página
INTRODUCCION	1
DEFINICIONES	6
FISIOPATOLOGIA	12
ALTERNATIVAS DIAGNOSTICAS Y TERAPEUTICAS	33
DIABETES GESTACIONAL Y DIABETES ASOCIADA AL EMBARAZO.	
IMPLICACIONES CLINICAS	50
MATERIAL Y METODOS	64
RESULTADOS	64
DISCUSION Y CONCLUSIONES	67
BIBLIOGRAFIA	79

I.- INTRODUCCION.

Prefacio.

El diagnóstico y el tratamiento de la Diabética Embarazada es uno de los mayores retos que ha de afrontar el tocólogo. Si se analizan los factores de riesgo en obstetricia, la diabetes insulino-dependiente encabeza la lista en términos tanto de frecuencia como de peligro. Hasta hace poco, los índices de mortalidad perinatal regional vinculados con este padecimiento oscilan alrededor del 20%. (1)

La comparación de estos datos estadísticos con numerosos informes de índices de mortalidad de aproximadamente 4 a 6%, logrados en embarazos de mujeres diabéticas insulino-dependientes atendidas en los centros de cuidados terciarios, recalcan la poca utilización que suele hacerse de los servicios proporcionados por las unidades perinatales regionales de alto riesgo o nivel III para el tratamiento de este padecimiento tan frecuente. (2)

En años recientes, la medicina materno-fetal ha enfocado sus esfuerzos en la investigación intensiva de nuevas técnicas que permitan descubrir y tratar directamente las enfermedades fetales. Estas medidas han incluido fetoscopia, derivación de fetos con hidrocefalia y lesiones obs

tructivas de las vías urinarias, o incluso cateterismo de -
 vasos umbilicales para transfusiones en útero. Los clíni__
 cos responsables del cuidado de la embarazada con diabete -
 sacarina hab logrado también resultados casi milagrosos, pe__
 ro con medidas menos agresivas, actuando como internistas -
 fetales, éstos médicos emplean técnicas como vigilancia de -
 glucosa en el hogar, dosis múltiples de insulina, y aseso__
 ría dietética para crear un ambiente intrauterino normal --
 que propicie el crecimiento y la maduración del feto. Hoy -
 en día éstas medidas terapéuticas culminan, la más de las -
 veces, en el parto de un lactante estructural y fisiológica__
 mente normal. Tales medidas han brindado también un nota__
 ble beneficio a la madre, al ofrecerle técnicas que la capa__
 citen para la participación activa en su cuidado y para per__
 manecer fuera del hospital. Después de dar a luz, se con__
 fía en que continuará cumpliendo su régimen con lo cual pue__
 de reducir la mortalidad a largo plazo que implica la vascu__
 lopatía diabética. (3,4,5,6)

Con anterioridad al advenimiento de la insulina la ---
 coexistencia de diabetes y embarazo era una rareza que so__
 lía provocar consecuencias fatales para la madre y el feto.
 En la primera serie de diabéticas embarazadas Williams ----
 (1909), mencionó una mortalidad materna del 30% y un índice
 de pérdidas fetales del 65%. (7)

Desde 1921, en cambio, la insulina mejoró mucho las -- perspectivas para la madre y el feto, pero todavía la morta lidad fetal continúa siendo del 10 al 20%, o sea bastante - por encima del 2 al 3% que se registra en la población gene ral.

Además, a pesar de la prolongada experiencia en la ad ministración de la insulina y en el manejo de la diabética- embarazada, todavía se discute el nivel en que se deben man tener las concentraciones de glucosa sanguínea, la adminis tración de insulina en la diabética grávida y el tipo de -- parto (vaginal o cesárea). Agrava esta incertidumbre el he cho de que, aparte de los grandes centros que reciben pa__ cientes de otros servicios, se cuenta con bastante poca ex periencia en el manejo de estas pacientes porque sólo una - de cada 700 a 1000 embarazos ocurre en diabéticas. Por con siguiente, se dió énfasis a la importancia del "enfoque en equipo", en que en todos los casos se recurre al mismo gru po de tocólogos, internistas y pediatras con interés y ex periencia especializada para asistir a la diabética embara zada. (8)

Par atender a la diabética embarazada no sólo hay que estar en familiarizando con el uso de la insulina sino que también se deben poseer conocimientos sólidos sobre el me

tabolismo de los hidratos de carbono en el estado grávido - normal y sobre la influencia de la diabetes en el metabolismo materno,-fetal y neonatal.

En los últimos años los conocimientos sobre la interacción entre elementos energéticos y hormonas en el feto y la madre aumentaron mucho. La aplicación de estos adelantos - junto al lecho de la enferma habrá de mejorar la sobrevivencia fetal. (9, 10).

HISTORIA.

La diabetes se conoce desde la antigüedad. Los escritos médicos chinos mencionaban un síndrome de polifagia, polidipsia y poliuria. Arataeus (70 a.C.), describió la enfermedad y le dió su nombre, que en griego significa "correr a través". El estudio químico de la orina diabética fué iniciado por Paracelso en el siglo XVI. Unos 100 años después, Thomas Willis describió la dulzura de la orina diabética -- "como si estuviera impregnada de miel" ("mellitus"), y Dobson comprobó que se trataba de azúcar. Esto dió lugar a un enfoque dietético racional del problema, introducido por -- Rollo 29 años después. Morton (1686), hizo notar el carácter hereditario de la enfermedad. En 1859, Claudio Bernard -- demostró el contenido elevado de glucosa en la sangre diabética y reconoció la hiperglucemia como un signo cardinal de la enfermedad. En 1869, Largehans, aún un estudiante de Medicina, describió los islotes celulares del páncreas que ahora llevan su nombre. En 1874, Kussmaul hizo la descripción de la respiración laboriosa y la necesidad de aire del paciente en coma diabético. El cuidadoso trabajo de médicos como ---- Bouchardat, Naunyn, von Noorden, Allen y Joslin dió lugar a un considerable éxito con la dieta. Von Mering y Minkowski efectuaron sus estudios en los perros mediante pancreatetomía. Sin embargo, transcurrieron más de 30 años antes de --

que Banting y Best pudieran preparar un extracto de páncreas de perro que disminuyera la elevación de la concentración sanguínea de glucosa. En 1939, Hagedorn introdujo la primera insulina de acción prolongada. La estructura química de la insulina de buey fue determinada por Sanger en 1953; Nicol y Smith describieron la estructura química de la insulina humana en 1960. La unidad básica contiene dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. En 1964, Karsoyannis en Estados Unidos y Zahan en Alemania, lograron la síntesis de ambas cadenas A y B de la insulina y pudieron combinarlas con material biológicamente activo. En 1967, Steiner describió un gran molécula de "proinsulina" que presenta sólo una actividad biológica pequeña. Esta es convertida por acción enzimática en insulina activa, con molécula más pequeña. El trabajo experimental de Loubatiers en Francia, y el descubrimiento accidental del efecto hipoglucémico de la carbutamida por Franke y Fuchs en Alemania durante 1955, marca el inicio del empleo de agentes hipoglucemiantes bucales del tipo de la sulfonilurea. (11)

DEFINICIONES.

La diabetes es un trastorno crónico del metabolismo, determinado genéticamente, que en su forma bien desarrollada se manifiesta por hiperglucemia, glucosuria, degradación au

mentada de las protefnas y cetoacidosis. Las alteraciones - degenerativas a largo plazo consisten en microangiopatía, - especialmente en las retinas y en los glomérulos renales, y en una neuropatía que suele observarse como secuela tardía.

Los conocimientos actuales indican que el acontecimiento patogénico primario de la instalación de la diabetes es - una deficiencia hereditaria del mecanismo de la secreción - de insulina en la célula beta (Felig, 1971), pero también - hay factores adquiridos que contribuyen aumentando la demanda de insulina. (12)

Dos de los factores predisponentes más comunes son obesidad y embarazo. En la obesidad la resistencia a la acción de la insulina de parte de la células adiposas agrandadas (Salans y col., 1974) y también del Hígado (Felig y -- col., 1974) y del tejido muscular (Rabinowitz y Zierler, -- 1962), acrecienta la demanda de secreción impuesta a las -- células beta.

En el embarazo, como ya es conocido, las hormonas gestacionales contrarrestan la acción de la insulina. Por lo - tanto, es evidente que la embarazada obesa con antecedentes familiares de diabetes es muy propensa a manifestar: intolerancia a la glucosa en el transcurso de la gestación. ---- (13, 14, 15).

Las etapas clínicas de la diabetes se describen con -- una variedad de términos. En vista de que existen diferen_ cias entre las nomenclaturas norteamericana y británica, es importante adoptar definiciones exactas.

PREDIABETES.

Por estado prediabético se entiende el período en el - cual la tolerancia y la glucosa es normal en un individuo - que en virtud de su conformación genética, está destinado a adquirir diabetes más adelante. En vista de que no existe - ningún marcador genético identificable para diabetes, el -- diagnóstico de prediabetes sólo se puede hacer con absoluta certeza en retrospectiva. Sin embargo se puede sospechar -- prediabetes con bastante seguridad en los hijos de dos pro_ genitores diabéticos y en el mellizo idéntico no diabético - de un diabético. Con una certidumbre mucho menor, cabe sos_ pechar prediabetes en las mujeres que tienen niños de 4.5 - Kg., o más y en las que producen mortinatos en forma habi_ tual. En la nomenclatura británica a las personas con mu_ cha predisposición genética a la diabetes o con anteceden_ tes de haber tenido un niño que pesaba más de 4.5 Kg., se - les denomina diabéticas en potencia. (16, 17, 18).

DIABETES GESTACIONAL.

Por diabetes gestacional se entiende un trastorno de -

la tolerancia a los hidratos de carbono (que por lo general se manifiesta como prueba de la tolerancia a la glucosa --- anormal) que existe durante el embarazo pero se normaliza - después del parto. Más o menos el 20 a 30% de las mujeres - con diabetes gestacional adquieren diabetes permanente ---- cuando se las sigue durante 2 a 8 años.

Sugiere el papel de los factores genéticos en el desa_ rrollo de la diabetes gestacional, el hecho de que ésta tie_ ne una incidencia mucho menor, en las mujeres sin anteceden_ tes familiares de diabetes. La identificación de la diabe___ tes gestacional no sólo es importante en lo que respecta al pronóstico de diabetes permanente, sino también porque el - riesgo de muerte perinatal, macrosomía fetal e hipoglucemia neonatal es mucho mayor en éstas mujeres que en la pobla___ ción en general. (19, 20,21)

DIABETES QUIMICA.

En este estado no hay síntomas atribuibles a diabetes, pero existe una curva anormal persistente en la prueba de - tolerancia a la glucosa o concentración elevada de la gluco_ sa sanguínea en ayunas. Lo mismo que en la diabetes gesta_ cional, es importante identificar la diabetes química por ___ que produce más morbimortalidad perinatal. (16)

DIABETES LATENTE.

En la diabética latente la tolerancia a la glucosa es normal, salvo en circunstancias de stress, como operaciones o infección intercurrente, en cuyo caso se observa tolerancia a la glucosa anormal. Por lo tanto, la diabetes gestacional es una forma de diabetes latente. (16,19)

DIABETES SINTOMÁTICA.

La diabetes franca produce síntomas: polidipsia, poliuria, polifagia o pérdida de peso. No hace falta la prueba de la tolerancia a la glucosa para hacer el diagnóstico. En el embarazo la diabetes franca siempre requiere tratamiento con insulina. En 1948 Priscilla White introdujo un sistema de clasificación especial para la diabética embarazada. En general este sistema demostró ser útil para predecir el resultado del embarazo diabético e individualizar la asistencia médica y obstétrica. Las diferentes clases tienen en cuenta la duración y la severidad de la diabetes, como se indica por la presencia de complicaciones microangiopáticas como retinopatía o nefropatía. Las diabéticas de clase A son asintomáticas, las de clase B y C son sintomáticas pero no tienen complicaciones, y en las clases D, F y R hay signos de retinopatía y/o nefropatía. (22,23)

En general, la incidencia de pérdidas fetales (mortinatos y muertes neonatales) aumenta proporcionalmente a la severidad de la diabetes, como indica la clasificación de ---White, aunque algunos datos recientes arrojan índices equivalentes en las pacientes de clase A y clase D. Por el contrario, el excesivo paso al nacer (macrosomía fetal) es más común en las clases A y C que en las clases D a R. (2,23, -24,25).

FISIOPATOLOGIA.

El síndrome diabético se caracteriza por la falta absoluta o relativa de insulina circulante. Con toda certeza, el síndrome diabético se desarrolla como consecuencia de un desequilibrio entre la producción y liberación de insulina por una parte, y por la otra factores hormonales o tisulares que modifican los requerimientos de insulina. Por definición, independientemente del tipo de diabetes, el signo primordial es la hiperglucemia, asociada por lo común con glucosuria. La hiperglucemia tiene dos componentes: sobreproducción hepática y escasa utilización periférica.

La escasa utilización de la glucosa en los tejidos periféricos tiene lugar sobre todo en los tejidos adiposos y muscular, siendo ambos sensibles a la insulina, y esto se atribuye a una carencia de insulina circulante. La disminución en la captación de glucosa por el músculo produce desgaste de glucógeno muscular y liberación de aminoácidos para gluconeogénesis. Los trastornos en la captación de glucosa por el tejido adiposo causan alteración en la síntesis de triglicéridos. Además con la falta de insulina hay liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo en la corriente sanguínea. En el hígado los ácidos grasos se metabolizan a cuerpos cetónicos. Aunque llegan a ser utilizados

por ciertos tejidos, tales como el músculo, se forman en -- exceso en las personas diabéticas. Se acumulan en la san__ gre y producen cetonuria. Como son ácidos fuertes, es nece__ sario que el riñón excrete una base unida a ellos, lo cual__ conduce a pérdida de sodio y potasio. Por lo tanto, el orga__ nismo diabético pierde glucosa, agua, cuerpos cetónicos y - bases. Esto acarreará deshidratación, cetoacidosis y en los casos extremos, puede ir seguido de coma diabético y muerte.

Continúa sin conocerse el mecanismo exacto de la acción de la insulina. Sin embargo, está bien comprobado que los te__ jidos varían mucho en cuanto a sensibilidad y respuesta a la insulina. Por ejemplo, en los tejidos muscular y adiposo, la insulina tal vez actúe sobre la permeabilidad de la membrana celular facilitando la entrada de glucosa a la célula. Por - otra parte, las células hepáticas no presentan una barrera - de permeabilidad a la glucosa. El efecto de la insulina so__ bre el hígado se ejerce en el mecanismo de fosforilación. Se ha sugerido hace poco que el hígado contiene dos enzimas pa__ ra la fosforilación de la glucosa, la hixocinasa y la gluco__ cinasa. La primera es independiente de la insulina y la se__ gunda es dependiente de la insulina. Además, la insulina --- afecta la síntesis de glucógeno. El efecto de la insulina -- sobre los ácidos grasos ya ha sido mencionado. Es notable -- que ésta acción antilipolítica requiere un nivel más bajo de

insulina que el necesario para la captación de glucosa. Por lo tanto, una deficiencia absoluta de insulina circulante, como sucede en la diabetes juvenil, provocará hiperglucemia y lipólisis acentuada, con cetosis resultante, mientras que una disminución en la insulina circulante como en la diabetes de comienzo en la madurez, dará lugar a hiperglucemia - cetosis. (25,26,27).

Sigue sin conocerse el defecto primario hereditario de la diabetes al cual se debe la falta de producción de insulina. El reciente descubrimiento de la proinsulina es un paso adelante en la consecución de ésta meta. Se ha postulado la teoría de que en algunos pacientes diabéticos existe incapacidad para activar a la proinsulina. Puesto que se requieren mayores cantidades de proinsulina para satisfacer las demandas corporales de insulina, esta incapacidad posiblemente podría conducir a un agotamiento pancreático y como consecuencia, a diabetes franca. Sin embargo, a pesar de éstas cuidadosas investigaciones, este mecanismo no se ha observado en los pacientes con diabetes. (28,29,30)

El poliol sorbitol ha recibido ahora gran atención, -- pues su formación a partir de la glucosa podría estar relacionado de modo directo en algunas complicaciones de la diabetes. Se ha descubierto una nueva vía de la glucosa, en la

cual ésta no es fosforilada sino directamente reducida a -- sorbitol por acción de la aldosa reductasa en presencia de una proporción elevada de NADPH/NADP. La acumulación de sorbitol dentro de las células capacitadas para manipular y dar lugar al proceso enzimático conducirá a un hinchamiento osmótico. (31)

AJUSTES METABOLICOS DURANTE EL EMBARAZO NORMAL Y DIABETICO.

Podría decirse que desde el punto de vista fisiológico, la madre se convierte en otra mujer durante los nueve meses del embarazo puesto que, de hecho todos los sistemas sufren algún cambio y, en este aspecto, la mujer embarazada es un laboratorio natural en el que no sólo pueden observarse los efectos de las hormonas de la gravidez, sino también estudiarse las demandas nutricionales del feto. Por otra parte, el entender el proceso de adaptación metabólica materna al crecimiento fetal presenta un aspecto práctico importante. En efecto, los cambios metabólicos en el embarazo normal son indicaciones que permiten prever cómo y cuándo podría aparecer la diabetes durante el embarazo.

En embarazos normales ocurren profundas alteraciones metabólicas que permiten el crecimiento y desarrollo del feto y protegerlo del stress ambiental externo e interno. Las

mujeres normales toleran perfectamente bien los niveles más altos de insulina circulante, al ayuno relativo y la hipoglicemia nocturna que son característicos del embarazo, y se adaptan también con sorprendente facilidad a las altas concentraciones plasmáticas de somatomamotropina coriónica-placentaria, estrógenos, progesterona, prolactina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), cortisol y lípidos, además de los cambios cuantitativos en aminoácidos y lípidos. (32)

Para lograr éstos notables cambios en la homeostasis metabólica materna y asegurar un ambiente favorable para la embriogénesis, crecimiento, maduración y supervivencia fetal, es formada de novo otra enorme glándula endócrina, la placenta. Este órgano complejo todavía mal conocido, con una vida total de sólo 40 semanas, desempeña un papel metabólico central en todos los embarazos.

Posee éste órgano la capacidad de sintetizar hormonas peptídicas y esteroides y de modular y transportar combustibles maternos al feto. Sirve además como vehículo para la transferencia de gases y agua, eliminación de productos de desecho del metabolismo fetal en la corriente sanguínea materna, y también para facilitar las adaptaciones metabólicas maternas a las diferentes etapas de la gestación. (33)

También el feto participa en la progresión normal de -

su crecimiento y desarrollo, pero es poco lo que sabemos respecto a la forma precisa en que aparecen los mecanismos de control para la génesis del sistema hipofisario-hipotálamico o del eje enteropancreático-neuroendócrino fetal, - que probablemente regule o quizá determine el destino metabólico final de los nutrientes maternos. (34)

La única característica de los embarazos en diabéticas es que todos los complejos cambios metabólicos del embarazo normal deben proseguir con rapidéz, a pesar de los problemas metabólicos maternos subyacentes y en conjunción con los mismos. En la última década se han logrado grandes avances en nuestro conocimiento de la diabetes como un síndrome heterogéneo caracterizado por muchas formas distintas de intolerancia a los carbohidratos. Aunque no es todavía posible identificar los marcadores genéticos de la diabetes los adelantos en biología molecular, inmunogenética y epidemiología han permitido hacer una definición clínica de los amplios tipos generales y de algunos subtipos de diabetes. (35,36)

Este nuevo conocimiento de avances tecnológicos en diagnóstico, tratamiento y vigilancia del control diabético, y el rápido desarrollo de perinatología y neonatología han hecho posible el logro de una casi normalización de las perturbaciones metabólicas de la diabetes sobreañadidas al ----

embarazo. (37)

A continuación se describirán los cambios metabólicos maternos al embarazo normal, y se considerará la gestación complicada por intolerancia a carbohidratos como un síndrome metabólico genética y clínicamente heterogéneo. En el futuro, sin duda será importante definir y clasificar los diversos síndromes metabólicos lo más exactamente posible para permitir tratamiento apropiado de cada madre y su hijo.

Asimismo, las características metabólicas de embarazos en - diabéticas, ya que las mismas corresponden a los cambios maternos que deben ocurrir para acomodar un trasplante de tejido en crecimiento rápido, al feto.

. Cambios metabólicos en el embarazo normal:

Dentro de este apartado cabe preguntar si el feto actúa únicamente como parásito que extrae todos sus alimentos de la madre o si ésta se adapta para aumentar el aprovisionamiento del feto con el "combustible" energético. La respuesta es que existe tanto un "empujón" por parte de la madre como un "tirón" por parte del feto para establecer la corriente de nutrientes a través de la placenta. La adaptación materna para efectuar el empujón puede deducirse de --

los cambios que ocurren en el almacenamiento de grasas, - metabolismo de los lípidos adiposos, secreción y acción de la insulina y en la regulación de los nutrientes circulan_ tes. (38,39,40)

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS.

En las primeras semanas del embarazo se ve rápidamen_ te afectado el metabolismo materno de los carbohidratos -- por una elevación en los niveles séricos de estrógeno y -- progesterona, la cual culmina en hiperplasia de la célula- betapancreática, aumento en la secreción de insulina, e -- intensificación de la sensibilidad tisular a esta hormona. Estas alteraciones metabólicas son anabólicas y estimulan- el aumento del depósito de glucógeno tisular. Aumenta la - utilización de glucosa periférica y disminuyen sus niveles plasmáticos en ayunas en cerca de 10% hacia la mitad o fi_ nal del primer trimestre, es decir, antes de que existan - en el feto una necesidad sustancial de este nutriente.

Durante la segunda mitad del embarazo, el metabolismo materno de los carbohidratos es sometido a stress por eleva_ ción de los niveles de somatomotropina coriónica placen_ taria y otras hormonas esteroides y proteínas sintetizadas por la placenta. Los niveles en plasma de prolactina --- (decidual y de origen hipofisiario), cortisol y glucagon -

son también más altos al final del embarazo. La suma de estos cambios hormonales origina resistencia discreta a la -- insulina, movilización de los depósitos hepáticos de glucó-- geno, aumento en la producción de glucosa hepática, y stress en cuanto a tolerancia normal a la glucosa en estado de ali-- mentación. En general, estas alteraciones metabólicas faci-- litan la anabolía durante periodos de alimentación, pero -- son catabólicas en los periodos postprandial y nocturno de-- ayuno con niveles bajos de glucosa postabsorción que en mu-- jeres no grávidas. (32,41,42)

METABOLISMO DE PROTEINAS.

En mujeres no embarazadas el nivel total de alfa-amino nitrógeno en el plasma es de 3.0 mM. Todavía este valor -- disminuye a 2.3 mM durante la gestación, y tal merma es --- equiparable a la de la glucosa. Todavía es limitada la in-- formación concerniente a los cambios en el contenido de -- proteína en la mujer promedio es de cerca de 9 Kg. durante-- la segunda mitad del embarazo, esto es, cuando tiene lugar-- el mayor aumento de peso del feto. Se desconocen los requere-- rimientos exactos de proteína materna y fetal en mujeres -- obesas, delgadas y desnutridas, y no se dispone de datos -- relativos al ingreso óptimo de proteína en mujeres grávidas con problemas médicos específicos como diabetes tipo I, --- tipo II y gestacional, nefropatía crónica u obesidad masiva.

Es lógico suponer que no son idénticos en todas las mujeres embarazadas los requerimientos nutricionales de proteínas u otros nutrientes. Sin embargo, en tanto no se disponga de datos bioquímicos para mujeres en diferentes estados nutricionales, resultará difícil formular recomendaciones dietéticas para el ingreso de combustible materno distintas de las sugeridas para mujeres normales. (43,44)

METABOLISMO DE LAS GRASAS.

El embarazo normal se caracteriza por depósito materno de grasa en los primeros meses, seguido en la segunda mitad de la gestación por movilización de la grasa que coincide con la utilización acelerada de glucosa y aminoácidos por el feto. El depósito de grasa en la madre es regulado firmemente hasta la mitad de la gestación. Más tarde, en el embarazo, el incremento en la incorporación de glucosa al tejido adiposo glicérido-glicerol depende de aumento en la reesterificación. La enzima lipasa de lipoproteína participa en el control coordinado del depósito de grasa y movilización de la misma. (45)

DOS FASES METABOLICAS DE LA GRAVIDEZ.

Los resultados antes mencionados indican que existen grandes diferencias metabólicas entre el principio y el --

final de la gestación. Así, el almacenamiento de grasas se halla acelerado en los primeros meses del embarazo desapareciendo casi por completo en los últimos. La actividad -- de la lipasa lipoproteínica en los tejidos adiposos, que a mediados del embarazo se halla por encima de la normal, -- baja a niveles subnormales al término de éste.

La eliminación de la circulación materna de la glucosa, que está muy aumentada al principio de la gestación, -- va declinando progresivamente hasta alcanzar niveles subnormales a fines del embarazo. Las concentraciones de insulina en el plasma son normales al principio de la gestación pero suben al final y se acompañan de una secreción -- exagerada de insulina estimulada por la glucosa y eficacia disminuída de la eliminación de la glucosa mediada por la insulina. Finalmente, las concentraciones de lipoproteínas de densidad alta alcanzan un nivel máximo a la mitad -- de la gestación y disminuyen al aproximarse el parto.

Todas estas observaciones confirman que al principio -- de la gestación existe una capacidad materna acrecentada -- para alcanzar energía. Se ha llamado a este periodo "fase -- anabólica del embarazo", el feto es todavía pequeño en esta etapa y necesita relativamente pocos nutrientes maternos. Empero, en la última parte de la gestación, cuando el crecimiento fetal es mucho más rápido, el flujo de nutrien

tes aumenta a través de la placenta. Puesto que la glucosa es imprescindible como combustible energético para el feto, éste deberá competir con la madre para obtener las provisiones de glucosa circulante. La competición se basa en la concentración de glucosa que llega a la placenta. La resistencia a la insulina que presenta la madre al final del embarazo sirve para conservar las concentraciones de glucosa dentro de un límite razonable y reduce la utilización materna de glucosa, manteniendo así un abastecimiento suficiente de glucosa plasmática para el feto. De esta manera, la glucosa de la circulación es desviada hacia el feto de la madre.

Observaciones muy recientes indican que en la gestación tardía hay también un incremento de un 15% en la producción neta de glucosa para aumentar la entrada de ésta en el "espacio de la glucosa", materno. Estos acontecimientos ocurren en lo que se ha llamado fase catabólica del embarazo que comprende el último tercio de la gestación. Durante esta etapa se cree que la madre utiliza, como combustible energético, mayores cantidades de grasa en vez de glucosa. En estado normal de alimentación, la grasa proviene de la dieta. En estado de ayuno, se sacan grandes cantidades de grasa de los depósitos en los tejidos adiposos, o sea, inanición acelerada. Así, los depósitos de grasa materna, que aumentan al principio del embarazo, sirven como-

reserva calórica importante para satisfacer las demandas --
maternas de energía en caso de que los requerimientos de --
glucosa y energía del feto excedan los suministrados por la
dieta materna. (46,47)

LA PLACENTA COMO ORGANNO METABOLICO NEUROENDOCRINO.

Los requerimientos metabólicos materno-fetales durante
la gestación dependen del desarrollo de un nuevo órgano en-
dócrino que sintetice análogos de hormonas esteroides y ---
péptidos neuroendócrinos maternos. Este órgano complejo, --
que interactúa con la madre y el feto, requiere un incre-
mento extenso del flujo sanguíneo para proporcionar al feto
una transferencia óptima de nutrientes, oxígeno, agua, mine-
rales y vitaminas.

La función endócrina normal de la placenta requiere la
síntesis de péptidos y hormonas esteroides. Somatomotropi-
na humana es la hormona peptídica más importante sintetiza-
da por la placenta, es inmunoquímica e inmunológicamente --
similar a la hormona hipofisiaria del crecimiento y tiene -
propiedades insulínótropicas y lipolíticas. Esta hormona --
posee actividades biológicas múltiples, que incluyen creci-
miento de la mama materna en preparación para la lactan-
cia, lipólisis y aumento en la transferencia de glucosa y -
aminoácidos al feto al final del embarazo. No se ha defini-

no todavía claramente el control de la función de la somatomamotropina coriónica de la placenta pero puede residir en el citotrofoblasto de la misma. Es limitada la transferencia placentaria de somatomamotropina coriónica humana al feto, a partir de la segunda mitad de la gestación.

La insulina desempeña un papel central en la modulación del balance metabólico materno durante el embarazo. -- La somatomamotropina coriónica humana estimula la síntesis de insulina materna y la libera en respuesta a la administración de glucosa. Si al final del embarazo existe reserva -- inadecuada de insulina materna, la interacción entre somatomamotropina coriónica humana placentaria y la secreción insuficiente de insulina materna menoscaba la tolerancia a la glucosa por parte de la madre (diabetes gestacional). Se -- considera interesante el posible efecto que la insulina tanto materna como fetal, podría ejercer en la distribución de nutrientes en la pareja madre-feto. Las microvellosidades de la placenta tienen receptores específicos de insulina, -- pero se desconoce el papel de esta hormona en la modulación placentaria de nutrientes maternos específicos. Aunque la -- insulina materna es desdoblada y degradada por la placenta, esta hormona no es transportada al feto. (33)

. MODIFICACIONES METABOLICAS EN EL EMBARAZO DIABETICO:

CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL DURANTE EL EMBARAZO.

Los principios de conservación de energía en el embarazo diabético son los mismos que en el embarazo normal. Fundamentalmente, el almacenamiento de grasa corporal está condicionado por la disponibilidad de calorías y un suministro suficiente de insulina. Emerson y col., estudiaron el equilibro calórico en la mujer diabética encinta y encontraron que la grasa es almacenada de la misma manera en el embarazo diabético y no diabético, dando lugar a pérdidas calóricas por medio de la glucosuria. El grado que puede alcanzar la disminución de peso durante el embarazo diabético en ausencia de insulina ha sido estudiado en la rata preñada y con diabetes experimental provocada por estreptozotocina. En estos animales no hubo casi ningún aumento de peso y se observó ausencia virtual de reservas de grasa a término.

(39,48)

SECRECION DE LA INSULINA Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA EN EL EMBARAZO DIABETICO.

Investigaciones recientes indican que la eficacia alterada de la insulina en tejidos blanco es importante desde el punto de vista fisiopatológico en la diabetes que principi

pia en el adulto (tipo II), aún independientemente del --- efecto de la obesidad, aunque trastornos en la secreción - de la insulina también desempeñan cierto papel. (49) En cam bio el mecanismo fisiopatológico importante en la diabetes que principia en el joven (tipo I) es una deficiencia ---- absoluta de insulina. Esta diferencia es clínicamente im__ portante para el embarazo de la mujer. (50) Yen y col., -- han señalado hace poco que el aumento en los requerimien__ tos de insulina es del orden de 38% en las diabéticas juve niles, pudiendo alcanzar el 100% en las diabéticas tipo -- II. (51) No se dispone de mucha información acerca de medi ciones de los receptores maternos de insulina en el emba__ razo diabético; los resultados de Neufeld y col., resumi__ dos en un informe, no señalan cambios en la unión de insu__ lina con los monocitos durante la diabetes gestacional --- (tipo II), pero sí una reducción importante en el enlace - de la insulina en obesos, sujetos clase B de White, antes de insulino terapia. (52) También se midieron los recepto__ res de insulina en el trofoblasro placentario durante el - embarazo diabético encontrando que estaban disminuídos, -- aunque este efecto podría atribuirse al hiperinsulinismo - fetal. (53) En resumen los catos disponibles infican que, en el embarazo, tanto la secreción disminuída de insulina como la reducción exagerada de la sensibilidad a la insu__ lina son importantes desde el punto de vista fisiopatoló__ gico en la diabetes que principia en el adulto (tipo II). -

Es pues evidente que en el embarazo, la diabetes tipo II -- (clase A, gestacional, B y hasta cierto grado C) es enfermedad etiológica, fisiológica y genéticamente diferente de la diabetes tipo juvenil. (54)

METABOLISMO MATERNO.

El descubrimiento reciente más importante en cuanto a cambios en el combustible materno durante el embarazo diabético es que los demás nutrientes que sean glucosa también son anormales. Así, las concentraciones de ácidos grasos libres en la mujer embarazada diabética no tratada con insulina permanecen elevadas durante la vigilancia de 24 horas, según pruebas realizadas por Gillmer y Beard y Metzger y col., (55,56) Asimismo, las concentraciones de aminoácidos sensibles a la insulina como leucina, isoleucina y valina se hallan elevadas en mujeres con diabetes gestacional con hipoglicemia en ayunas, o sea, con valores -- de glucosa en ayunas superiores a 105 mg/dl. (55)

Otra diferencia encontrada entre los dos tipos de diabetes es que las concentraciones de colesterol de las LDL son bajas en las mujeres embarazadas con diabetes tipo II, en tanto que en las de tipo I estas concentraciones no difieren de las del grupo testigo de embarazadas no diabéticas. (57) Estas observaciones en la mujer embarazada --

son compatibles con las diferencias observadas en los lípidos del plasma de pacientes no grávidas con diabetes juvenil y adulta. Todavía no se ha aclarado por completo -- cual es la causa de esta diferencia en el metabolismo de los lípidos en los dos padecimientos, aunque en parte podría estar vinculada con el grado de obesidad, ya que ésta suele estar asociada con la diabetes tipo II. (50,58,59)

El incremento en las concentraciones de los nutrientes circulantes de todas las categorías (carbohidratos, -- proteínas, grasas) durante el embarazo diabético es importante en dos aspectos. La gravedad de los trastornos diabéticos en el embarazo se refleja en varias de las sustancias circulantes. (53) Además, la gama completa de los nutrientes maternos circulantes puede llegar hasta el feto -- en cantidades aumentadas. (57) Así, Metzger y col., observaron que la hiperaminoacidemia en la circulación materna -- permite predecir con más seguridad la adiposidad del recién nacido de madres diabéticas que las concentraciones -- de los demás nutrientes maternos. (60) Y Szabo considera que esto es también el caso de los ácidos grasos libres. -- (61) Otros autores encontraron que la hipertrigliceridemia del embarazo diabético se halla también vinculada con la macrosomía del recién nacido. (62).

HIPOTESIS DE PEDERSEN:

Pedersen explicó hace más de 25 años el mecanismo de la macrosomía en el lactante de madre diabética; sugirió -- que el mayor suministro de glucosa al feto podría estimular su páncreas endócrino que entonces aumentaría la secreción de insulina, normalizando así el azúcar sanguíneo en la --- circulación fetal, pero al mismo tiempo durante este proce_ so, quedarían almacenadas cantidades mayores de nutrientes, después de cruzar la placenta hacia el feto, en los tejidos adiposos y otros tejidos sensibles al estímulo de crecimen_ to de la insulina. Actualmente, es ya hecho comprobado que, en modelos humanos, ratas, y primates, el páncreas de fetos y lactantes de madres diabéticas es hiperplásico y secreta_ cantidades aumentadas de insulina en respuesta a las cargas glucémicas. Sin embargo, es posible que un flujo acrecenta_ do de otros nutrientes pasando a través de la placenta ha_ cia el feto, también podría estimular una secreción más --- grande de insulina. Es también interesante señalar que los- casos más notorios de macrosomía fetal se observan no en -- las diabéticas tipo I (juvenil) con requerimientos obligato_ rios de insulina sino en las diabéticas tipo II (adulto) _ -- con diabetes gestacional precoz grave o requerimientos mode_ rados de insulina que presentan trastornos combinados de -- nutrientes y aminoácidos en la circulación . (63,64)

En diabéticas embarazadas, todos los ajustes fisiológi_ cos que acabamos de describir se superponen a las anomalí_

dades metabólicas de la diabetes. El punto de vista del alcance mundial del síndrome diabético se ha expandido notablemente durante los últimos años, haciendo posible por medio de organizaciones mundiales, contribuciones importantes para una mejor definición y delineación de las muchas formas heterogéneas de intolerancia a la glucosa que incluye el síndrome diabético. Se estima razonable que este enfoque, el cual considera los avances espectaculares en biología molecular, inmunogenética y epidemiología, se adapte a la diferenciación de distintas categorías de mujeres grávidas con trastornos de tolerancia a la glucosa. Se sabe también que existe heterogeneidad en estos amplios grupos de pacientes, pero es útil reconocer los problemas metabólicos completamente distintos de varios tipos de mujeres diabéticas grávidas que desafortunadamente se designan con el mismo nombre "diabetes": (16,65,66)

LA PLACENTA EN EMBARAZOS DE DIABÉTICAS.

El flujo sanguíneo puede disminuir en la placenta de mujeres con problemas vasculares secundarios a diabetes dependiente de insulina (tipo I), lo cual causa hipoxia a largo plazo y anormalidades vasculares placentarias. También la hipertensión inducida por el embarazo es más frecuente en mujeres diabéticas grávidas, lo cual reduce el flujo sanguíneo en la placenta.

El transporte de combustibles maternos al feto requiere metabolismo intermedio normal de la placenta y un aporte también normal de sustratos desde el plasma materno. Como la diabetes puede producir concentraciones netamente anormales de glucosa materna, ácidos grasos libres, triglicéridos, aminoácidos, estradiol e insulina, estas perturbaciones del medio metabólico endócrino materno pueden a su vez alterar la actividad de enzimas del metabolismo intermedio de la placenta.

Diamant y col., han informado que las placentas de embarazadas en diabéticas acumulan triglicéridos, fosfolípidos y glucógeno en proporción con las elevaciones de precursores metabólicos en el plasma materno. Observaron estos autores un aumento en la actividad de las enzimas pentosa y cinasa de piruvato en las placentas de mujeres con diabetes gestacional, lo cual sugirieron que podría estar relacionado con hiperinsulinemia materna y fetal, puesto que tales enzimas, como se sabe, son dependientes de la insulina en el hígado y tejido adiposo. Resultó también de interés señalar la disminución de actividad cinasa de piruvato en las placentas de mujeres con diabetes dependiente de insulina (tipo I). Una disminución de la actividad de cinasa de piruvato puede iniciar merma en la capacidad del metabolismo anaerobio de glucosa, esto es, de la principal fuente de energía de la placenta. Incluso una pequeña disminución -

en la glucólisis placentaria podría producir reducción apreciable en el transporte de sustrato dependiente de energía, a través de la placenta, el cual es esencial para el desarrollo del feto. Así pues, la modulación placentaria de combustible podría ser completamente distinta en mujeres con diabetes tipo I, en comparación al tipo II o gestacional. Por otra parte, la descripción de estos mecanismos en embarazos humanos tiene obvias implicaciones para el crecimiento fetal, exceso nutricional o privación en útero. (67).

ALTERNATIVAS DIAGNOSTICAS Y TERAPEUTICAS.

Ocurre diabetes gestacional, que mejor podría llamarse "intolerancia a la glucosa durante el embarazo", entre 1 y 5% de todos los embarazos (dependiendo de los criterios de diagnóstico).

Durante el embarazo, la paciente con diabetes gestacional manifiesta concentraciones elevadas de glucosa circulante, nunca antes diagnosticadas, en respuesta a una carga de este azúcar, pero no es necesariamente hiperglucémica en el curso de su vida diaria.

Las implicaciones de este diagnóstico guardan relación con el pronóstico del embarazo y con la salud futura -

de la madre. Aunque las primeras series conocidas de embarazos complicados por diabetes gestacional mostraron una mortalidad perinatal mayor que la usual, en conjunto la práctica de la obstetricia ha experimentado recientemente cambios fundamentales que han permitido reducir la mortalidad perinatal en la población general y, más específicamente, en poblaciones de riesgo alto. La mayoría de los autores informan ahora de tasas de mortalidad perinatal para embarazos complicados con diabetes gestacional similares a las registradas en la población general, siempre que se formule el diagnóstico en momento oportuno y se vigile con el mayor cuidado a la paciente. (9)

Sin embargo, es muy probable que en aquellas mujeres con diabetes gestacional cuyos casos no son diagnosticados, se observan índices de mortalidad perinatal más altos que en la población general, de modo que el diagnóstico es, --- sin duda, el aspecto más crítico del tratamiento de este -- problema. También resulta evidente que en la era moderna, - la supervivencia no es ya el único punto de referencia para un embarazo satisfactorio. La diabetes gestacional se ha relacionado con el mismo tipo de morbilidad fetal y neonatal observado en la diabetes franca (macrosomía fetal y neonatal), parto traumático y quirúrgico, y trastornos metabólicos neonatales, como hipoglucemia, eritrocitosis, ictericia e hipocalcemia. Las secuelas de la diabetes gestacional ---

crean un problema clínico para cuya solución será siempre - necesario un diagnóstico oportuno y maniobras terapéuticas - apropiadas. (68,69)

Algunas observaciones sugieren que la aparición de diabetes gestacional puede servir como aviso o "marcador" de - una diabetes futura. Entre 25 y 70% de mujeres diabéticas - gestacionales padecerán diabetes franca durante un periodo - de los 16 - 25 años subsiguientes. Varios investigadores - informan también de una frecuencia elevada de diabetes fran - ca inmediatamente después de un embarazo complicado con diabetes gestacional, lo cual plantea la posibilidad de que un número importante de tales mujeres hayan tenido diabetes - no diagnosticada antes del embarazo. Así este diagnóstico - representa implicaciones a corto plazo para el embarazo y - de plazo largo para la madre, con respecto a embarazos futu - ros y conservación de la salud. (70)

INVESTIGACION:

Tradicionalmente, los obstetras han ejecutado la prue - ba diagnóstica definitiva, es decir, la intolerancia a la - glucosa, en mujeres grávidas que manifiestan ciertos facto - res de riesgo en su historia, como antecedentes familiares - de diabetes, nacimiento previo de un niño anormalmente gran - de o de un pronóstico obstétrico adverso, también previo, o

de algunos otros factores. (71)

Aunque tal "selección" por la historia se antoja un -- medio lógico de decidir cuales mujeres embarazadas deben -- ser sometidas a prueba, es indudable que estos factores his-- tóricos de riesgo con toda probabilidad no permitirán descu-- brir diabetes gestacional durante el primer embarazo afecta-- do de la paciente, antes de que tengan la posibilidad de te-- ner una pérdida perinatal o un lactante macrosómico. Ahora-- bien, si nuestro objetivo es prevenir morbilidad y mortali-- dad carece de sentido permitir que sobrevenga el primer --- efecto adverso antes de investigar una posible diabetes --- gestacional. (72) Además, se ha comprobado que el uso de - los factores de riesgo inherentes a la historia ofrece una - sensibilidad tan sólo de 63% y una especificidad de 56%, lo - cual significa que 37% de las diabéticas gestacionales en - una población pasaron inadvertidas cuando se utilizaron los - factores históricos de riesgo en la elección de pacientes - para prueba, mientras que 44% de las pacientes normales fue - ron sometidas a pruebas diagnósticas, antes de declararlas - normales. (73,74).

Debido a lo inadecuado de la selección basada en los - factores históricos de riesgo, se han ideado otras muchas - pruebas selectivas. En la actualidad, la prueba más fidedig - na y de uso generalizado es la conocida como de los "50 ---

gramos", en la cual se administran a las pacientes 50 g. - de glucosa por vía bucal y una hora más tarde se obtiene -- una muestra de sangre o plasma. Cuando la prueba fue des__crita originalmente, un valor límite de glucosa en sangre - de 130 mg/dl (técnica de Somigyi-Nelson), produjo una sensi__bilidad de 79% y una especificidad de 87%. Más tarde, la - mayor parte de laboratorios clínicos han cambiado de medi__ción de glucosa en plasma, por técnicas más específicas con__glucosa oxidasa, y en tal caso el umbral de 130 mg/dl sería equivalente a 143 mg/dl con este sistema. (76) Sin embargo, datos más recientes, restringidos a grávidas de más de 24 - años, han sugerido que un límite más bajo, o sea, 135 mg/dl descubriría un 16% adicional de las diabéticas gestaciona__les. Utilizando un umbral de 143mg/dl sería necesaria la -- ejecución de una prueba diagnóstica en 17% de la población__seleccionada, mientras que con el umbral de 135 mg/dl sería precisa la prueba diagnóstica en 25% de la población selec__cionada. Ahora bien, como la consecuencia de una selección__positiva sería tan sólo la ejecución de una necesaria, ac__tualmente se usa como umbral 130 mg/dl, y todavía encontra__mos alguna diabética ocasional con un valor en la prueba de selección entre 130 y 135 mg/dl. (75)

La prueba de "50 g." con protocolo selectivo de una -- hora no estipula que la paciente esté en ayunas o que la -- prueba sea postprandial. Así, la ejecución de esta prueba -

es conveniente en cualquier momento durante el embarazo. Sin embargo, creemos más conveniente practicar esta prueba entre las 24 y 26 semanas de gestación. Debido al incremento en el grado de resistencia a insulina a medida que avanza el embarazo normal, un resultado negativo al comienzo de la gestación no descarta la posibilidad de aparición subsiguiente de una diabetes gestacional. Como las morbididades fetal y neonatal inherentes a este diagnóstico no muestran manifestaciones clínicas importantes hasta el tercer trimestre, al parecer no existe gran necesidad de confirmar la presencia de diabetes gestacional hasta ese momento. Es importante mencionar que existe un riesgo de que pase inadvertido el diagnóstico oportuno de diabetes preexistente por esperar hasta el fin del segundo trimestre para la selección; por ello algunos investigadores han sugerido que se ejecuten dos pruebas selectivas, una en la primera visita y otra entre las 24 y 26 semanas. (76)

DIAGNOSTICO:

Se han propuesto diversos criterios para el diagnóstico de diabetes gestacional. Desde luego, los estándares no son aplicables para el estado no grávido, ya que el metabolismo de los carbohidratos cambia notablemente durante el embarazo. Se considera que los criterios mejor documentados son los propuestos por O'Sullivan y Mahan, basados en-

su ejecución de pruebas de tolerancia con administración de 100 gramos de glucosa por vía bucal y examen de muestras -- tres horas después, a 752 mujeres grávidas no seleccionadas; 97% de tales pruebas se llevaron a cabo en el segundo y tercer trimestres. Se calculó una desviación media y estándar para cada una de las cuatro muestras extraídas (ayunas, 1, 2, y 3 horas). Con base en la frecuencia de la aparición de diabetes durante los años siguientes al embarazo, los umbrales de anormalidad se establecieron en 2 SD sobre la media para cada valor (95ºpercentil). Para que pueda considerarse que el resultado de una prueba particular es patognómico en cuanto se refiere al diagnóstico de diabetes gestacional, es preciso que satisfaga o cubra en exceso dos de los cuatro umbrales reconocidos. (77)

Como ya se indicó anteriormente, algunos laboratorios modernos han sustituido el método de Somogyi-Nelson de análisis de glucosa con procedimientos más específicos de glucosa oxidasa, y generalmente usan plasma en vez de sangre entera para su prueba. El valor de glucosa en plasma es un 14% más alto que el simultáneo en sangre fresca. En 1979, el Grupo Nacional de Datos sobre Diabetes propuso que los criterios de O'Sullivan y Mahan sean modificados para plasma por adición de 14% a cada valor. Como el método de Somogyi-Nelson utilizado por O'Sullivan mide aproximadamente 5 mg/dl de sustancias que reducen compuestos no glucosa

dos en cada muestra, quizá resulte más apropiado sustraer - estos 5 mg/dl de los valores de O'Sullivan y Mahan antes de la adición de 14% al correcto para mediciones en plasma. (16, 78).

La prueba de tolerancia a la glucosa por vía bucal de 100 g. y tres horas debe ejecutarse después de permanencia en ayunas toda la noche anterior y después de una preparación de dos días cuando menos con una dieta que contenga un mínimo de 150 g de carbohidratos. Se considera necesario este cebo dietético para evitar la posibilidad de valores falsamente altos durante la prueba de tolerancia a la glucosa, debido a depleción de carbohidrato. Deben comprobarse los anormalidades en los umbrales estándares durante la prueba para el diagnóstico de diabetes gestacional. Existen pocos datos en el sentido de que la presencia de una sola anomalía en la prueba, o de valores "límitrofes", sea patológica. (79,80).

Aunque generalmente se utiliza la prueba bucal de tolerancia a la glucosa, por ser más fisiológica y por haber sido descrita su función durante el embarazo por un sector más amplio de investigadores, hay circunstancias en que puede ser necesaria la prueba de tolerancia por vía intravenosa. Para ejecutar la prueba se administra una dosis es

tandar de 25% (o 0.5g/Kg de peso corporal ideal), intra__
venosamente en forma de solución de glucosa al 50% en ----
2-4 minutos, obteniendo después muestras de sangre cada 10
minutos durante una hora. Los valores de glucosa son repre__
sentados sobre una curva y entonces se calcula el $t_{1/2}$ --
(tiempo en minutos para la caída de la glucosa en 50%).
(81,) Este valor se incluye luego en la fórmula:

$$k = (0.69/t_{1/2}) \times 100$$

En sujetos normales, k 1.2, Solomons y col., han des__
crito límites inferiores de lo normal para el valor de k -
en el embarazo. En el primer trimestre, k 1.37; en el segun__
do trimestre k 1.18, y en el tercero, k 1.13. Las pacien__
tes con valores de k inferiores a estos umbrales puede con__
siderarse que padecen diabetes gestacional. Es importante-
recordar que estos umbrales fueron calculados para incluir-
2.5% de la población, pero no han sido confirmados tan ---
concienzudamente como los usados para la prueba de toleran__
cia a la glucosa por vía oral. (82,83)

En el pasado, las pruebas desencadenantes con cortiso__
na o prednisona eran utilizadas para descubrir la intole__
rancia a la glucosa durante la gravidez. Billis y Rastogi
compararon estas dos pruebas de estimulación en mujeres em__
barazadas, observando que en las pacientes con factores de

riesgo la prueba con cortisona no pudo revelar más casos de tolerancia anormal a la glucosa que los ya descubiertos por la PTGB sola, en tanto que las pruebas de glucosuria provocada por la prednisona dieron a menudo resultados falsos positivos. Debido a los resultados tan discondantes de este y muchos otros estudios, las pruebas con esteroides perdieron gran parte de su popularidad. (84, 85,86)

PROTOCOLO CLINICO:

Las recomendaciones más recientes para detección de tolerancia anormal a la glucosa durante el embarazo son obra de diversos grupos de investigadores, todas las pacientes que no son diabéticas diagnosticadas deben ser sometidas a evaluación en cuanto a factores de riesgo como hiperglucemia anterior, historia familiar de diabetes, antecedentes de recién nacidos grandes y glucosuria en la primera visita prenatal. Si son reconocidos algunos de estos factores u otros considerados como importantes, se toman muestras de sangre para estudios. Así mismo, se hará una prueba de glucosa en plasma si se encontró glucosuria en el análisis de orina durante cualquiera de las visitas prenatales subsiguientes.

Si esta prueba resulta positiva, se hará una prueba -

de tolerancia a la glucosa de tres horas. En todas las pa_ cientes en riesgo que no fueron identificadas como tenien_ do tolerancia anormal a la glucosa antes de la vigésima - cuarta semana, es necesario hacer una prueba de carga con- glucosa entre la vigésima cuarta y vigésima octava semana. Si la prueba de carga resulta anormal se realizará la ---- prueba de tolerancia a la glucosa de tres horas. Si la --- prueba resulta negativa pero la paciente presenta algunos- de los factores de riesgo es necesario realizar prueba de repetición a las 32 semanas de gestación. Y como antes, -- una prueba de carga anormal deberá ser seguida por la ---- prueba de tolerancia a la glucosa de tres horas. (87)

TRATAMIENTO.

La intervención terapéutica más importante en la día_ bates gestacional consiste en vigilar los niveles de gluco_ sa circulante a intervalos regulares durante el resto del - embarazo. No es suficiente diagnosticar diabetes gestacio_ nal, para luego pasarla por alto hasta el momento del par_ to. En estudios recientes que sugieren que la mortalidad- perinatal en diabetes gestacional no es mayor que la obser_ vanda en la población general, se practicó vigilancia es__ trecha de la glucosa y las enfermas eran tratadas intensa_ mente cuando los valores de la misma excedían umbrales ar_ bitrarios. (68) Aunque en muchos centros se atienden al --

nivel de glucosa en plasma o sangre en ayunas como índice de gravedad en la diabetes gestacional, y se informan resultados excelentes en mujeres cuyo nivel de glucosa no excede de 105 mg/dl, otros usan un "perfil de glucosa" para valorar la gravedad de la hiperglucemia durante todo el día. En algunos programas, las diabéticas gestacionales son sometidas a prueba una vez cada semana en ayunas, dos horas después del desayuno, y a última hora de la tarde. Si la glucosa en plasma en ayunas excede de 100 mg/dl, o cualquiera de los otros dos valores rebasa 120 mg/dl, se instituye terapéutica insulínica o aumentan la dosis de insulina preexistente. Se utilizan estos valores porque corresponden a los mismos criterios que se usan para pronosticar la diabetes franca, esto es, un nivel medio de glucosa en sangre entera mayor de 100 mg/dl se acompaña de incremento en la mortalidad perinatal. (88) No hay motivo para aceptar mejor control de glucosa en la diabética franca que en la gestacional, aunque no es necesario que la vigilancia de la glucosa en estas enfermas sea tan frecuente como los perfiles diarios recomendados en la mujer con diabetes franca. La mayoría de los centros informa que más de 20% de las mujeres con diabetes gestacional requieren terapéutica insulínica en algún momento de su embarazo. La identificación y tratamiento apropiado de esta subserie de mujeres diabéticas gestacionales requiere vigilancia semanal del control de glucosa entre todas las grávidas con es

te trastorno. (89,90,91)

La dieta es sin duda la clave o apoyo principal de la terapéutica en mujeres con diabetes gestacional. En diferentes artículos se describe la intervención dietética --- apropiada en la paciente con diabetes franca, siendo aplicables los mismos principios a la diabética gestacional. - Han adquirido popularidad varias prescripciones dietéticas específicas, si bien algunas son más apetitosas y aceptables que otras para las pacientes. Es probable que el aspecto más importante de la dieta para la diabética gestacional sea que permita seguirla con fidelidad. La inflexibilidad casi siempre coincide con incumplimiento cuando la paciente se encuentra en su hogar. Por este motivo es importante investigar los gustos y aversiones, los hábitos dietéticos étnicos y culturales y el estilo de vida de la paciente antes de prescribir una dieta específica. Generalmente se prescribe de 30-35 kcal/kg de peso corporal --- ideal, con un límite inferior de 1,800 kcal y un límite superior de aproximadamente 2,600 kcal por día. Se incluyen unos 135 g (500 kcal) de proteínas dividiendo las calorías restantes en partes aproximadamente iguales de grasa y --- carbohidratos. Esta dieta al parecer alta en grasas, es necesaria tan sólo para hacer que la proteína sea agradable al paladar. El contenido elevado de proteína tiene por -- objeto amortiguar los cambios glucémicos casi siempre ----

indicados por la ingestión de carbohidratos. (92,93).

Una vez proporcionada la asesoría dietética, los perfiles semanales de glucosa permanecen a menudo dentro de los límites prescritos, o sea ayuno, 100 mg/dl; dos horas después del desayuno y últimas horas de la tarde, 120mg/dl. En caso de exceder estos umbrales, se recomienda añadir terapéutica insulínica. Es preciso no olvidar que el día del perfil de la glucosa la paciente suele adherirse con más fidelidad a la dieta, y en consecuencia cabe suponer que en otros días los valores de glucosa sean iguales, o más altos, que los observados en el perfil. Se instituye terapéutica insulínica cuando son excedidos los umbrales antes señalados debido a que los datos relativos a diabetes franca indican mayor mortalidad perinatal cuando los valores promedio de glucosa en sangre completa exceden de 100 mg/dl. (94)

Cuando se inicia terapéutica con insulina, la dosis de comienzo elegida arbitrariamente es de 20 unidades de NPH mezcladas con 10 unidades de insulina regular que se inyectan cada mañana antes del desayuno. Se utiliza esta dosis debido a que la amplia experiencia con insulina profiláctica ha sugerido que las diabéticas gestacionales cuyos perfiles de glucosa no exceden los umbrales antes mencionados toleran la dosis sin síntomas de hipoglucemia, si

es que ya se encuentran en el tercer trimestre del embarazo. Esta dosis se aumenta si los perfiles de glucosa muestran hiperglucemia a pesar de las 30U/día. A causa de la preocupación teórica respecto a la aparición de anticuerpos antiinsulina con las preparaciones de esta hormona menos purificadas, los diferentes autores generalmente prescriben insulina humana a las enfermas que no han sido tratadas antes con insulina. Los embarazos de pacientes que requieren terapéutica insulínica y aquellos de mujeres con diabetes franca son tratados de manera similar. (95,96,97, 98).

Se han sugerido otras terapéuticas para la diabetes gestacional, pero no son todavía convincentes los datos -- sobre eficacia. Tales terapéuticas incluyen el uso de piridoxina (vitamina B₆) y aumento de fibra dietética (pectina). Se han utilizado con buenos resultados agentes hipoglucemiantes por vía bucal en diabéticas embarazadas pero en varios países ya no se utilizan, ya que estos compuestos --- atraviesan la placenta, y teóricamente estimularían la producción de insulina por la célula beta fetal. Como se --- cree la hiperinsulinemia en el feto es causa de la mayor parte de las anomalías fetales y neonatales observadas en los embarazos de diabéticas, sería ilógico tratar a la madre con agentes que por efecto secundario incrementen -- los niveles de insulina fetal. (99,100)

INSULINA PROFILACTICA:

El término "insulina profiláctica" implica el uso de insulina en pacientes con grados de hiperglucemia no suficientes para inducir un aumento demostrable de la mortalidad perinatal, sino con el objeto de reducir la frecuencia de ciertos tipos de morbilidad, como la macrosomía prenatal. Un punto de vista del mecanismo de acción de la insulina profiláctica sería que los umbrales usuales para el control adecuado de la glucosa son demasiado altos, y que reducción adicional de dichos niveles disminuirá la estimulación pancreática fetal, previniendo así hiperinsulinemia en el feto, la cual al parecer es causa de macrosomía. Otro punto de vista sería que los umbrales son apropiados, pero las mediciones estáticas de glucosa no identifican -- adecuadamente el área bajo la curva glucémica diaria, y cabe adn citar una tercera explicación, en el sentido de que la glucosa no es el único combustible metabólico secretago para insulina fetal. Cierta número de aminoácidos, que estimulan la secreción de insulina pancreática fetal, pueden reducirse en la circulación materna mediante insulina exógena, pero generalmente no son medidos en el laboratorio clínico. Sea cual fuere la explicación, dos ensayos -- al azar, han mostrado que pacientes tratadas arbitrariamente con insulina profiláctica es menos probable que den a luz niños macrosómicos que aquellas tratadas con dieta --

solamente, incluso cuando la hiperglucemia en el grupo de insulina profiláctica es tratada con insulina terapéutica. Si se decide por el uso de insulina profiláctica, elegir una dosis inicial de 20 unidades de NPH y 10 unidades de insulina regular cada mañana antes del desayuno y se prescribe insulina humana. (69,95)

Las mujeres tratadas con insulina profiláctica son -- todavía consideradas diabéticas gestacionales y no se les trata como diabéticas francas a menos que sus niveles de glucosa circulante indiquen un incremento en la dosis de insulina. Los datos y experiencia acumulados durante la vigilancia a largo plazo de pacientes desde el ensayo aleatorio original de insulina profiláctica sugieren que en tales pacientes no es mayor el riesgo de la aparición final de diabetes que en las testigos tratadas con dieta, y de -- hechos, en caso de que surja diabetes quizá sea menos grave. (101,102)

ESTRATEGIA GLOBAL.

La estrategia global para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes gestacional es la siguientes: 1) Selección de todas las grávidas con prueba de 50 g de glucosa de una hora a las 24-26 semanas. 2) Usar prueba de tolerancia bucal a la glucosa de tres horas en aquellas cuyos resultados

son positivos. 3) Cuando se diagnostica diabetes gestacio-
nal, a) consejo a la paciente respecto a las consecuen-
cias del diagnóstico para madre y niño; b) Ofrecer insuli-
na profiláctica; c) Proporcionar asesoría nutricional; d)
Obtener perfil de glucosa semanalmente; e) Añadir tera-
peutica insulínica si el valor de glucosa es plasma en ---
ayunas es 100 mg/dl, o alguno de los otros dos valores es
120 mg/dl; f) Llevar a cabo pruebas sin stress cada semana
a partir de las 36 semanas en ausencia de complicación y,-
mas a menudo si existen complicaciones o embarazo postér-
mino; g) Si bien la diabetes no constituye indicación para
cesárea, como la presencia de macrosomía puede requerirla-
procede recurrir al ultrasonido para estimación del peso -
fetal cerca del término, y h) Establecer vigilancia de la-
glucosa materna y de la frecuencia del corazón fetal duran-
te el trabajo de parto. 4) Aconsejar a la paciente respec-
to a la posible aparición de diabetes en el futuro. (91,103)

DIABETES GESTACIONAL Y DIABETES ASOCIADA AL EMBARAZO IMPLI- CACIONES CLINICAS.

Hace poco el Grupo Informativo Nacional para la Diabe-
tes de los Institutos Nacionales de Salud auspició una reu-
nión internacional de trabajo para elaborar recomendaciones
en cuanto a la clasificación y diagnóstico de la diabetes -
y de otros estados de hiperglucemia basados en la intoleran

cia a la glucosa. Las recomendaciones incluyen una clasificación con cuatro categorías de tolerancia a la glucosa en adultos según los niveles de glucosa en la sangre y plasma obtenidos en una prueba estandarizada de tolerancia a la glucosa. A estas cuatro clases se les designa como: 1) Tolerancia normal a la glucosa; 2) Tolerancia anormal a la glucosa; 3) Diabetes establecida, y 4) Diabetes gestacional. (87)

Actualmente, la diabetes establecida se divide en dos grupos en base a los signos clínicos y patológicos. La diabetes de tipo I comprende a pacientes que casi siempre son jóvenes y dependen de la insulina, poseen ciertas características de histocompatibilidad de antígenos linfocitarios (HLA) y presentan en el suero anticuerpos a las células insulares desde temprano. La diabetes tipo II incluye a pacientes de más edad, con menos hiperglucemia y, que siendo a menudo asintomáticos, no son diagnosticados clínicamente. El rasgo familiar de diabetes es mucho más frecuente en la diabetes tipo II aunque sin tendencias HLA.

La diabetes diagnosticada antes del embarazo suele ser de tipo I debido a la edad más joven de las mujeres. Generalmente, cuando este tipo de diabetes aparece durante la gravidez, los síntomas reveladores son sed, poliuria y adelgazamiento, o sea, la triada clásica de los síntomas -

iniciales de la diabetes no controlada. Ocasionalmente, - el prurito vulvar debido a una vulvovaginitis moniliforme es el primer síntoma que incita a la enferma a consultar a un médico.

La diabetes gestacional que puede definirse como una tolerancia anormal a la glucosa y que ocurre en el transcurso del embarazo y cede al terminar la gravidez. El signo característico de la diabetes del embarazo es su curso limitado, y las pacientes son agrupadas según si son tratadas con insulina y dieta, o dieta sola. Aunque se desconoce cual era la tolerancia a los carbohidratos antes del embarazo se supone que era normal puesto que después del parto vuelve a serlo. (26,25).

Hare y White aceptan el concepto de tolerancia anormal transitoria, pero proponen reservar las clases desde A hasta T de White para mujeres cuya diabetes era conocida antes del embarazo; clase A para aquellas que pueden ser tratadas únicamente con la dieta, y clase B para las que necesitan insulina. Se hace esta aclaración porque a menudo el grupo clase A de White ha sido considerado como sinónimo de diabetes gestacional. Hare y White hacen una excepción en este tipo de diabetes y clasifican como B a la mujer que presenta diabetes insulínica (tipo I) durante el embarazo. (22, 104)

INDICACIONES CLINICAS.

Aunque los conceptos de tolerancia anormal tránsito a la glucosa y de anomalías en el desenlace de la gravidez que aparecen antes del diagnóstico de la diabetes establecida hayan sido analizados en distintas publicaciones, le cabe a Miller y col., el haber informado, en 1944, de una relación cuantitativa entre historias clínicas de peso fetal exagerado y aumento de morbilidad perinatal con desarrollo, más tarde, de diabetes establecida. Estas primeras observaciones fueron confirmadas por Gilbert y Dunlop en 1949 y Moss y Mulholland en 1951. A mediados de la década de 1950, Wilkerson inició sus estudios ya clásicos acerca de los factores de riesgo para tolerancia anormal a la glucosa en el embarazo, que desde entonces fueron ampliados por O'Sullivan y colaboradores. (19,105,106)

Los factores que encabezan la lista son: antecedentes de muertes perinatales, de recién nacidos grandes en los embarazos anteriores o de historia familiar de diabetes y glucosuria en el embarazo actual. (107,108,109,110)

MORTALIDAD PERINATAL ANTERIOR.

Miller y col., hicieron una revisión de las historias clínicas de mortalidad perinatal en 252 mujeres que más --

tarde desarrollaron diabetes y encontraron que dicha mortalidad era de 19,8% en comparación con el 3% presentado por el grupo testigo. Asimismo, otros autores, mencionaron porcentajes de 15,7% en embarazos precoces; probablemente estas muertes perinatales estaban vinculadas con la diabetes gestacional no diagnosticada. (111,112,113)

RECIEN NACIDOS ANTERIORES GRANDES.

Miller y col., consideraron que existe una correlación entre recién nacidos grandes y la aparición ulterior de diabetes. Estos autores encontraron un 3,9% más de recién nacidos que pesaban 5 kg o más al nacer en comparación con un 0,07% en los casos testigo, (112,113)

Moss y Mulholland observaron una prevalencia de 19,8% de lactantes de más de 4.5 Kg que compararon con la de --- grupos testigo encontrada en la bibliografía y que era --- proximadamente de 1,5%. Este grupo de autores y otros --- más consideran que el parto de recién nacidos grandes puede ocurrir hasta los 40 años antes que sea diagnosticada la diabetes. (114)

Además, el nacimiento de un niño grande puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes materna - tipos I o II. O'Sullivan y col., observaron un incremento

en el peso al nacer asociado con un aumento en el peso materno, y señalaron que el antecedente de un recién nacido grande puede no ser un factor de riesgo tan sensible como los demás. (72,115)

GLUCOSURIA.

En 1931, Allen comentó que la presencia de glucosuria durante el embarazo podría vincularse con un desenlace desfavorable, Miller y col., confirmaron también esta asociación, aunque no pudieron afirmar que la glucosuria era debida a una tolerancia anormal a la glucosa. En cambio, Hoet relaciona la glucosuria con tolerancia anormal, así mismo, Pomeranze y col., recalcan la importancia de la glucosuria durante el embarazo como factor de riesgo para la aparición, más tarde de diabetes basándose en que el 15% de 643 mujeres con diabetes diagnosticada tuvieron antecedentes de glucosuria durante embarazos anteriores al diagnóstico de la diabetes. Fine, hizo mediciones de glucosa urinaria mediante el método de la glucosa oxidasa en 1,000 mujeres embarazadas no seleccionadas; de las muestras de orina obtenidas horas después de la comida, en 25% la concentración de glucosa excedía en 15 mg/dl el límite crítico, ante estos resultados, Fine concluye que el examen de la glucosa sanguínea es más útil que los análisis de orina, pero Sutherland y col., insisten en el valor del

examen de orina de segunda micción en ayunas para medir la glucosa. (112,116,117)

Así pues, es evidente que la glucosuria es un factor importante de riesgo para la diabetes gestacional, pero es necesario estandarizar las pruebas en los diferentes estudios para poder obtener datos más precisos y determinar -- así con más exactitud su capacidad real para detectar las pacientes afectadas. (118,119,120)

HISTORIA FAMILIAR.

Los antecedentes familiares de diabetes no se han estudiado tan exhaustivamente como los demás factores. Es -- muy reducido el número de informes que señale cuan cercano debe ser el parentesco con el sujeto o si el número de hermanos es importante. Lamentablemente no existen normas precisas para la toma de historias familiares en medicina general ni en obstetricia.

EDAD MATERNA.

Otro factor que podría intervenir junto con los factores de riesgo es la edad de la madre. Así, Macafee y -- col., han observado un índice elevado de tolerancia anormal a la glucosa en mujeres grávidas de 35 años o mayores.

O'Sullivan y col., informaron que los factores de riesgo -
revelaron un mayor número de casos de tolerancia anormal -
en mujeres de más de 25 años de edad. (19,108)

DIABETES GESTACIONAL.

El stress metabólico del embarazo, junto con el creci_
miento de la placenta y el feto, pueden culminar en menos_
cabo de la tolerancia materna a los carbohidratos. No exis_
te consenso respecto a la definición o criterios diagnósti_
cos de la diabetes sacarina gestacional.

En Estados Unidos es común usar la definición del Gru_
po Nacional de Datos sobre Diabetes para la diabetes saca_
rina gestacional, el cual define el trastorno como el co_
mienzo o reconocimiento de diabetes durante el embarazo. -
Por otra parte, el informe de la Organización Mundial de -
la Salud de 1980 establece que los criterios diagnósticos-
de diabetes deben ser los mismos en todas la mujeres adul_
tas, embarazadas o no. Según el punto de vista de algunos
autores, respecto a esto, es la proposición de considerar-
la intolerancia gestacional verdadera a los carbohidratos
como una entidad provocada por el embarazo y secundaria --
a la síntesis placentaria de hormonas diabetógenas. (16, -
65,66)

En mujeres genéticamente propensas, el embarazo es la mejor prueba de que se dispone para la diabetes. En efecto, el comienzo de menoscabo en la tolerancia de glucosa durante la gestación puede considerarse como un presagio o anuncio en cuanto al riesgo ulterior de diabetes. Cuando considerado el problema desde este punto de vista, las mujeres que han tenido "diabetes limítrofe" antes del embarazo, o diabetes asintomática tipo II fácilmente identificable mediante pruebas durante la primera mitad del embarazo y --- acompañadas de concentración de HbA1c de 9% y 20 semanas - de gestación, con toda probabilidad ya padecen un tipo II- de diabetes (no dependiente de insulina en ausencia de embarazo, pero que requiere dicha hormona durante la gestación) o quizá más bien diabetes tipo I de comienzo lento - (dependiente de insulina)

Los diferentes autores prefieren el término de diabetes sacarina gestacional al de diabetes, ya que es más --- descriptivo de la patogenia de este trastorno además de no afectar la posibilidad de que la paciente obtenga un empleo o seguro de vida. Todas las enfermas requieren una explicación cuidadosa de su problema, incluyendo exposición de las medidas sanitarias preventivas que pueda adoptar en el futuro para demorar o quizá prevenir la aparición de diabetes franca. Sin embargo, otros autores creen que la aplicación del término "diabéticas" a estas pacientes es más -

probable que las impresiones, debido a la gravedad del problema y a la necesidad de vigilancia prolongada. (65)

DIABETES TIPO I.

En las mujeres grávidas tipo I de diabetes existe deficiencia de insulina y, por tanto, dependen de ella y son especialmente propensas a la cetosis. Su primer signo de embarazo, aún desde la primera semana de gestación, y antes de que las náuseas o el vómito limiten la ingestión de alimento, puede ser cetonuria en ayunas, debido a una mayor sensibilidad tisular a la insulina. Estas enfermas pueden experimentar control diabético errático y episodios frecuentes de hipoglicemia desde el comienzo del primer trimestre. Además, incluso náuseas y vómitos leves con merma en el ingreso calórico requieren un ajuste para hacer descender la dosis usual de insulina. A medida que avanza el embarazo, la dosis de reposición de insulina aumenta cerca de 30% sobre la dosis en ausencia de embarazo, y éste es el mismo incremento relativo que una mujer grávida no diabética requiere, con incremento en la producción de insulina endógena. Así el control diabético en la paciente tipo I consiste en la reposición del tratamiento hormonal (insulina) en mujeres cuyas células beta pancreáticas no pueden sintetizar por más tiempo cantidades suficientes de esta hormona peptídica para el proceso metabólico normal. En estas pacien-

tes, la terapéutica insulínica debe administrarse con gran cuidado puesto que el tratamiento excesivo las expone a un mayor riesgo de hipoglicemia, particularmente en la madre.

Las mujeres con diabetes tipo I de larga evolución -- pueden tener anticuerpos antiinsulina después de muchos -- años de tratamiento con preparados menos puros que los --- existentes. Además, con el tiempo, estas pacientes pueden mostrar disminución en los niveles plasmáticos de hormonas contrarreguladoras durante episodios de hipoglucemia (nora_ adrenalina, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento) y no presentar síntomas premonitorios o tardíos de hipoglice_ mia antes de la pérdida de conciencia con niveles de gluc_ e_ mia inferiores a 30 mg/dl. Esta es precisamente, la compli_ cación más frecuente y grave de los embarazos de tipo I.

Así, la insulina es no solamente una terapéutica res_ titutiva necesaria para salvar la vida de pacientes grávi_ das con diabetes tipo I, sino también una droga peligrosa_ que requiere supervisión muy cuidadosa. (37)

DIABETES TIPO II.

Durante el embarazo, las mujeres con diabetes tipo II son dependientes de insulina ni propensas a cetosis. Sin _ embargo, requieren esta sustancia para controlar los nive_

les de glucosa en el plasma materno. Este tipo de diabetes se observa en todas las edades, y en algunas familias destaca como rasgo genético dominante autosómico.

Existen diferencias metabólicas entre los dos grupos de diabetes (I y II). Las pacientes tipo II tienen niveles circulantes normales o altos de insulina y C-peptido que pueden medirse por radioinmunovaloración. C-P es liberado por el páncreas en cantidades equimolares con insulina y puede medirse sin interferencia en mujeres que han recibido precisamente insulina exógena y elaborado anticuerpos.

En las mujeres embarazadas tipo II existe también una demora en la liberación de insulina después de estimulación con una comida o glucosa y, además, acentuación bien definida de la resistencia de la célula blanco a insulina, la cual es característica de esta forma de diabetes. Además en estudios diversos, se observó la presencia de niveles plasmáticos circulantes más altos de glucagon y prolactina y niveles nocturnos plasmáticos más altos de cortisol en pacientes tipo II frente a las de tipo I. (32,121)

En pacientes embarazadas, con diabetes tipo II nos enfrentamos con mujeres que muestran varias formas de resistencia a insulina, como disminución de receptores de --

insulina sobre las células, transporte intracelular anormal del complejo insulina-receptor, u otros defectos postconexión en la acción de la insulina. Además, las mujeres con diabetes tipo II de viejo inicio pueden agotar la capacidad de sus células beta pancreáticas para sintetizar -- insulina. La valoración de la reserva de célula beta en -- mujeres embarazadas con tipos de diabetes tanto I como II -- requiere medición de los niveles en ayunas y estimulados -- por comida de glucosa y pépticos C. (32)

Las diferencias metabólicas inherentes en mujeres grávidas con diabetes tipo I frente a tipo II tienen importantes implicaciones terapéuticas. En resumen, la heterogeneidad de las diabetes tipo I y tipo II requieren diferentes enfoques y modalidades terapéuticas muy individualizadas -- para mujeres grávidas con estos respectivos problemas. El objetivo terapéutico en estos casos consiste en el buen control de los niveles de glucosa en plasma sin super ni -- sibunsulinización. No se ha informado todavía sobre el --- efecto de un buen control diabético sobre los niveles ---- plasmáticos maternos de lípidos, aminoácidos, vitaminas, -- minerales y transporte placentario de agua.

En el presente trabajo se hace una evaluación de los diversos aspectos del control y seguimiento efectuado a un grupo de pacientes con Diabetes Mellitus asociada al embarazo y Diabetes Gestacional estudiadas en el Instituto Nacional de Perinatología.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 33 mujeres embarazadas que requirieron ser internadas en los sectores de hospitalización del Instituto Nacional de Perinatología. Se determinaron diferentes índices de evaluación como: edad, paridad, edad gestacional, atención obstétrica, características del producto, tratamientos empleados, diagnóstico, evolución y antecedentes.

En algunos casos (n= 13), se efectuaron curvas de tolerancia para la glucosa oral (mediante cargas con 70 gm. de glucosa en solución), y en otros, determinación de glucosa en ayunas y postprandial de 2 horas. El análisis estadístico de los resultados se hizo de acuerdo a Suedecor y Cochran.

RESULTADOS

Cuatro de los casos evaluados hubieron de ser eliminados del análisis debido a que el expediente se hallaba incompleto; por lo que el estudio se hizo sobre un total de 29 pacientes.

El promedio de edad registrado fué de $32.6 \pm SD 7.8$ años. Los resultados obtenidos en cuanto a la frecuencia de paridad - se hallan enlistados en la tabla No. 1. El promedio de semanas de gestación para el total de los casos fué de 37.8 (SD 4.16).

Se registraron partos normales en 8 casos (27.5%); operación cesárea en 21 (72.4%). Se obtuvieron 20 productos del sexo masculino (68.9%) y un producto femenino (31.0%). El promedio - del peso de los productos fué 3066.6 gms. (SD 1023.0). Los por- centajes de acuerdo al promedio de peso obtenido se hallan enli- gados en la tabla No. 2. El índice de mortalidad de los produc- tos fué del 6.9%; otras condiciones se hallan anotadas en la ta- bla No. 3.

Respecto al tratamiento instituido, 16 pacientes (55.1%) se requirió control sistemático con insulina; 28 se mantuvieron sólo con dieta (40.5%) y solo en un caso hubo aplicación de dosis úni- ca. Solo se registraron 4 casos con Diabetes Gestacional (13.75%); 24 presentaban diabetes asociada al embarazo; 12 cursaban con - diabetes y Enfermedad Hipertensiva aguda del Embarazo (41.37%); - 10 pacientes expusieron trastornos menores asociados a la diabe- tes (34.48%).

Al egresarse las pacientes del Instituto Nacional de Perina-

-tología, 9 continuaron recibiendo insulina (31.0%); 8 se controlaron solo con dieta (27.5%); 15 no requirieron tratamiento subsecuente (51.7%); y 4 (13.79%), se mantuvieron con medicación diversa no relacionada con el padecimiento en estudio. Sólo 17 pacientes contaban con antecedentes familiares de diabetes (58.62%), se ignora sobre que rama había mayor carga genética. De las pacientes con Diabetes Gestacional sólo 2 requirieron la administración de insulina; 4 de dieta y sólo 3 tuvieron productos vivos cuyo peso promedio al nacer fué 3060 gms. (SD - 417.3). Del grupo de casos con Diabetes asociada a embarazo, 14 requirieron insulina para su control; 23 dieta; 22 pacientes tuvieron productos vivos cuyo peso promedio al nacer fué 3296 gms. (SD 644.56). Las curvas de tolerancia a la glucosa obtenidas se hallan en la gráfica No. 1. Llamó la atención que en un caso -- cuando se registraron valores de glucosa en ayunas de 50 mg/dl tras estímulo se elevó hasta en un 500%. Por otro lado en todos los casos en que se efectuó curva de tolerancia a la glucosa oral excepto uno tuvieron valores en ayunas dentro de límites -- normales, posteriormente se registraron constantemente más de 2 pruebas anormales.

DISCUSION

Después del análisis de los resultados anotados con anterioridad se pueden poner a discusión diversos puntos, mismos -- que correlacionan con los resultados de estudios similares reportados en la literatura mundial.

El primer punto a discutir se relaciona con la edad materna, la cual reporta un resultado de edad promedio elevado (32.6 \pm SD 7.8 años) corroborando de primera instancia lo referido -- por diversos autores en lo referente a factores de riesgo, dentro de los cuales la edad materna de 35 años o mayores muestra un índice elevado de tolerancia anormal a la glucosa en grávidas y consecuentem,ente una probabilidad mayor de una alteración franca en el metabolismo de los hidratos de carbono. (108)

En lo referente a la paridad nuestras tablas muestran una división equitativa entre las primíparas y múltiparas; haciendo mención aquí, que a pesar de que la multiparidad fué considerada como un factor de riesgo para el estudio de la tolerancia a la glucosa (23 autores), representó al igual que el factor edad materna, uno de los más importantes. (106)

El promedio de edad gestacional de nuestras pacientes --- (37.8) difieren sólo en unas cuantas semanas a lo reportado en

- la literatura extranjera a nivel nacional siendo estos promedios de 39.2 para la paciente con Diabetes Gestacional, y de --- 38.6 para las pacientes con Diabetes Mellitus tipos I y II. Lo cual solo pudieron deberse quizá a un mejor control prenatal y metabólico. (121)

Haciendo referencia a la resolución del embarazo, en nuestras pacientes el índice elevado de operación cesárea (72.4%) en relación al parto vaginal (27.5%) es evidente; sin embargo al parecer la causa de esta elección fué en la mayoría de los casos, la ocurrrencia de alguna complicación, sobresaliendo entre éstas la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo (41.37%) y otros trastornos asociados a la diabetes (34.48%).

En este punto es necesario señalar que la Diabetes Gestacional no complicada no constituye indicación de parto temprano u operación cesárea. Sin embargo, la ansiedad y el costo de la vigilancia cuidadosa de la función feto-placentaria y materna quizá haga preferible inducir el parto una vez llegado al término del embarazo, y después de asegurada la madurez pulmonar del feto, siempre - que el estado cervical sea favorable. En ocasiones puede ser necesario optar por un parto más temprano en presencia de complicaciones como hipertensión materna o control metabólico en modo alguno óptimo. Antes de inducir electivamente el parto, procede: considerar la conveniencia de amniocentesis para confirmar la madurez - pulmonar del feto, ya que incluso con datos bien comprobados, el -

- Síndrome de dificultad respiratoria puede ser más frecuente en lactantes de madres diabéticas gestacionales, en caso de la presencia de oligohidramnios al término, dificultando la ejecución de ésta, sin duda será preferible prescindir de la misma. A medida que el embarazo se prolonga más allá del término, aumenta naturalmente la ansiedad en la madre y el obstetra. Si el embarazo se prolonga más de 40 semanas, se estima prudente cambiar la vigilancia de la función feto-placentaria por vigilancia preparto dos veces a la semana o con más frecuencia. (121)

La macrosomía fetal se halla lógicamente relacionada con el aumento en la frecuencia del parto operatorio, distocia de hombro, y traumatismo al nacer. En pacientes seleccionadas para parto de elección frecuentemente plantean el problema de inducción y parto vaginal o bien cesárea. Esta probablemente dé mejores resultados en pacientes con una criatura macrosómica. La mayor parte de centros actualmente señalan la cesárea primaria en el 40% de embarazos diabéticos. (122)

Al analizar el peso de los productos obtenidos en nuestras series el promedio obtenido fué de 3066.6 gms (SD 1023.0), lo cual en términos precisos difiere mucho de considerarse como macrosómicos. Esta macrosomía fetal o excesivo tamaño fetal para la edad gestacional se reconoce desde hace mucho como una complicación frecuente del embarazo diabético. (8)

El mayor peso corporal se debe al aumento de la grasa corporal y a la visceromegalia que comprende en particular al hígado y al bazo. Por el contrario, los tejidos no insulinosensibles como el encéfalo y cráneo, no están agrandados. (123,124,125)

La macrosomía es muy común en particular en las diabéticas de clase A a C; pero no tanto en las de clases D a FR. (126) Se documentó un aumento significativo del peso al nacer en hijos de diabéticas gestacionales que tenían niveles de glucosa plasmática normales en ayunas (127). La "hipótesis de Pedersen" explica la macrosomía fetal al señalar que la hiperglucemia materna origina hiperglucemia en el feto y esto, a su vez, estimula el páncreas fetal para que elabore más insulina. A esta hiperinsulinemia fetal se atribuye el crecimiento excesivo in útero. (128)

El índice de mortalidad neonatal fué de 6.9% porcentaje bajo, coincidiendo con la disminución en las tasas de mortalidad fetal y neonatal en los productos de madres diabéticas.; asimismo este porcentaje es similar al reportado por otros autores --- (6.1%) en centros privados (129); sin embargo en la mayoría de las series grandes recientes de centros de Perinatología se indican tasas de mortalidad neonatal que van del 1 al 5%. (68,91,130, 131,132,133,134)

El Síndrome de Dificultad respiratoria (SDR) era la causa principal de muertes neonatales en los casos de diabetes; sin embargo con el uso generalizado de las pruebas de maduración pulmonar fetal, entre las que caben mencionar la relación lecitina/efingomielina y el fosfatidilglicerol, la incidencia de SDR ha disminuido desde un 25-30% hasta las tasas actuales, que van del 3 al 10% en neonatos de madres diabéticas. (135) En la actualidad las malformaciones congénitas son la causa principal de mortalidad perinatal en el embarazo diabético. En series recientes los defectos de nacimiento causaron el 20,33 a 50% o más de todas las muertes perinatales. (130)

Las malformaciones congénitas más frecuentes en hijos de mujeres diabéticas suelen afectar con preferencia al corazón y a los sistemas nervioso y esquelético. (136)

En el punto referente a los resultados del manejo instituido consistente básicamente en dieta e insulina, el control de las pacientes que requirieron solo dieta (40.5%) fué de 28 en comparación con 16 que requirieron insulina (55.1%), lo cual corrobora lo escrito por diversos autores en lo referente a que en las pacientes insulín dependientes y en las no insulín dependientes la clave del manejo de la diabetes es el control dietético.

En el embarazo el manejo dietético reviste la misma importancia, pero cuando los objetivos del control de la diabetes y de la nutrición adecuada del feto entran en conflicto, tienen prioridad las necesidades del feto. (137) En la diabetes los -- principios primordiales del manejo dietético son:

1.- Regulación del ingreso calórico para alcanzar un peso corporal ideal.

2.- El ingreso de hidratos de carbono no debe de ser desproporcionadamente bajo, pero se deben evitar los dulces concentrados para reducir la probabilidad de que ocurran grandes fluctuaciones de la concentración sanguínea de glucosa.

3.- En la diabética tratada con insulina, la regularidad -- del ingreso de alimentos en lo tocante al momento y contenido de las comidas, así como los bocados fuera de hora, reviste una importancia fundamental para reducir la probabilidad de reacción a la insulina. (138)

Analizando lo antes descrito, se contempla la acumulación de 3.6 a 4 Kg. de grasa materna como una expresión fisiológica del embarazo, se cree que el aumento óptimo de peso en la diabética embarazada está entre 9 y 10.8 Kg. Esto se consigue con una dieta que contenga 30 a 35 Kcal por kilogramo de peso corporal real.

El 35 al 40% de las calorías se aportan como hidratos de -- carbono . El contenido proteico suele ser de 125 gm. diarios y - el resto de las calorías consisten en grasa (60-80 gm.). (139)

En lo referente al manejo con insulina los resultados de nuestra serie no muestra diferencias notables a lo ya reportado por otros autores. Tanto durante el embarazo como al egreso posterior al evento obstétrico, las pacientes que requirieron insulina como medio de control, fueron siempre algo mayor que las controladas únicamente con dieta.

Exceptuando quizá a la diabética de clase A, durante todo el embarazo se requiere insulínoterapia, de ahí los resultados ya antes mencionados; esto aunado además al hecho de que la mejor manera de lograr un control satisfactorio de la diabetes es administrar insulina en dosis diarias múltiples, que pueden ser mezclas de insulina regular combinada con insulina de acción intermedia ya sea NPH o insulina lenta. (140)

En la primera mitad del embarazo los requerimientos de insulina pueden disminuir un poco y puede haber problemas de hipoglicemia, tal vez a causa del incesante consumo de glucosa por el feto. En la segunda mitad del embarazo el aumento progresivo de las hormonas antiinsulínicas fetoplacentarias obliga a aumentar las dosis de insulina, a menudo entre el doble y el cuádruple de los requerimientos previos al embarazo. (135)

Finalmente solo queda discutir un hecho sobresaliente en nuestros resultados como fueron las Curvas de Tolerancia a la Glucosa, en donde destaca muy especialmente una en la cual de valores en ayunas de 50 mg/dl, se elevó hasta niveles de más de 300 mg/dl, lo cual nos hace estar a la expectativa en lo referente a que quizá fuera necesario la práctica de CTG no solo a aquellas pacientes con factores de riesgo, sino a las embarazadas en general, lo anterior está además bien documentado por diversos estudios de autores, dichos estudios más detallados de comparación de las potencias relativas de los diferentes factores de riesgo han sido aquellos en los que las pruebas de tolerancia a la glucosa, se realizaron en toda la población, pudiendo así evaluar el riesgo en las personas con tolerancia normal, así como en las que presentaban tolerancia anormal. (108.109)

En conclusión podemos decir que el cuidado de la diabética insulino dependiente durante el embarazo ahora se lleva a cabo de manera similar en diversos centros de todo el mundo. Es obligado individualizar el tratamiento y el plan terapéutico ha de incluir un buen juicio. El control es más adecuado en las pacientes con diabetes asociada al embarazo que en aquellas pacientes con diabetes gestacional.

TABLA No. 1.

Frecuencia de paridad observada en diabetes y embarazo.

	(n=)	%		(n=)	%		(n=)	%		(n=)	%
G:I	6	17.24	II	7	24.1	III	4	13.7	IV	13	44.8
P:I	10	34.4	II	5	17.2	III	3	10.3	IV	7	24.1
Obito	4	13.79	II	1	3.4	III	-	-	IV	-	-
Aborto	9	31.0	II	1	3.4	III	1	3.4	IV	-	-
Cesárea	17	58.6	II	5	17.2	III	-	-	IV	-	-

TABLA No.2.

Características del peso registrado en los producto obtenidos.

Peso Producto (gr.)	(n=)	%
0 - 1500	3	10.3
1500 - 1900	0	-
2000 - 2400	2	6.9
2500 - 2900	6	20.6
3000 - 3400	10	34.4
3500 - 3900	3	10.3
4000 - 4400	3	10.3
4500 - +	2	6.9

TABLA No.2.

Características del peso registrado en los producto obtenidos.

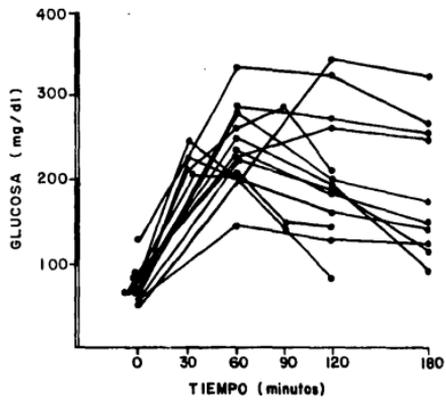
Peso Producto (gr.)	(n=)	%
0 - 1500	3	10.3
1500 - 1900	0	-
2000 - 2400	2	6.9
2500 - 2900	6	20.6
3000 - 3400	10	34.4
3500 - 3900	3	10.3
4000 - 4400	3	10.3
4500 - +	2	6.9

TABLA No. 3.

Frecuencia de la condición clínica del producto en Diabetes y embarazo.
(agrupados en orden decreciente)

Condición clínica	(n=)	%
UCIN	13	44.8
Normal	8	27.5
SECIREN	5	17.2
Obito	3	10.3
Muerte	2	6.9

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cowett R. Schwartz R: The infant of the diabetic mother Pediat Clin North Am 29,1213, 1982.
2. Delaney J. Ptacek J: Three decades of experience ---- with diabetes pregnancies Am J Obstet Gynecol 106:550, 1970.
3. Engerman R, Bloodworth J, Nelso S: Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control- Diabetes 26:760, 1977.
4. Skyler J: Complications of diabetes mellitus: relationship to metabolic dysfunction Diabetes Care 2:499, -- 1979.
5. Perart J: Diabetes Mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 Diabetes care 1:252,1978.
6. Dickert T, Poulsen J. Larsen M: Prognosis of diabetic with diabetes onset before the age of thirty one.
II. Factors influencing the prognosis Diabetologia --- 14:371, 1978.

7. Williams J: The clinical significance of glycosuria - in pregnant women Am J Med Sci 137:1, 1909.
8. Gellis S, Hsia D: The infant of the diabetic mother J-Dis Child 97:1, 1959.
9. O'Sullivan J, Mahan D, Dandrow R: Gestational diabetes and perinatal mortality rate Am J Obstet Gynecol 116:901, 1973.
10. Beard R, Lowy C: The British survey of diabetic pregnancies Br J Obstet Gynecol 89:783, 1982.
11. Foster D: Diabetes Mellitus In: Harrison's Principles of Internal Medicine Petersdorf R, Adam R, Braunwald E, --- Isselbacher K, Martin J, Wilson J, eds, Tenth ed, McGraw Hill Book Company, 1983.
12. Felig P: Pathophysiology of diabetes mellitus Med Clin - North Am 55:821, 1971.
13. Salans T., Knittle J, Hirsh J: The role of adipose cell size and adipose tissue insulin sensitivity in the ----- carbohydrate intolerance of human obesity J Clin Invest- 47:153, 1968.

14. Felig P: Current concepts: diabetic ketoacidosis N Engl J Med 290:1360, 1974.
15. Rabinowitz D, Zieler K: Forearm metabolism in obesity - and its response to intra-arterial insulin: Characterization of insulin resistance and evidence of adaptive - hyperinsulinism J Clin Invest 41:2173, 1962.
16. The National Diabetes Data Group. Classification and --- diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance Diabetes 28:1039, 1979.
17. Fajans, Conn J: The prediabetic state Am J Me 31:839, 1961.
18. Jackson W: Studies in prediabetis Br Med J 2:690,1952.
19. O'Sullivan J, Mahan C, Charles D, Dandrow R: Screening criteria for high-risk gestational diabetic patient Am J Obstet Gynecol 116:895, 1973.
20. Jackson W: Effects of pregnancy on glucose tolerance. - Leibel BS y Wrenshall GA eds: On The Nature and Treatment of Diabetes Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1965.

21. O'Sullivan J, Gellis S, Dandrow R, Tenney B: The potential diabetic and her treatment in pregnancy *Obstet -- Gynecol* 27:683, 1966.
22. White P: Pregnancy and diabetes, medical aspects *Med - Clin North Am* 49:1015, 1965.
23. Hubbell J, Drorbaugh J: Infants of diabetic mothers. - Neonatal problems and their management *Diabetes* 14:156, 1965.
24. Karlsson K, Kjellmer I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level *Am J Obstet Gynecol* 112:213, 1972.
25. White P: Pregnancy and diabetes. Marbel A, White P, - Bradley R, Krall L, eds. *Joslin Diabetes Mellitus* 11a ed. Lea and Febeger, Philadelphia, 1971.
26. Kühl C: Glucagon metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. I. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after - a challenge with glucose *Acta Endocrinol* 79:709, 1975.

27. KÜhl C, Hornnes P, Klebe J: Effect of pregnancy on the glucagon response to protein ingestion Horm Metab Res-9:206, 1977.
28. KÜhl C: Serum insulin and plasma glucagon in human pregnancy in the pathogenesis of gestational diabetes (a - review) Acta Diabetol Lat 14:1, 1977.
29. Phelps R, Bergestal R, Freinkel N: Carbohydrate metabolism in pregnancy. XIII. Relationships between plasma - insulin and proinsulin during late pregnancy in normal- and diabetic subject J Clin Endocrinol 41:1085, 1975.
30. Hornnes P, KÜhl C: Endocrine pancreatic sensitivity to glucosa in women with gestational diabetes Obstet Gyne_col 62:305, 1983.
31. Bellman O, Hartmann E: Influence of pregnancy n the -- kinetics of insulin Am J Obstet Gynecol 122:829, 1975.
32. Hollingsworth D: Alterations of maternsl metabolism in normal and maternal pregnancies: differences in insulin dependent, non-insulin dependent, and gestational diab_ tes Am J Obstet Ginecol 146:417, 1983.

33. Munro H, Pilistine A, Fant M: The placenta in nutrition
Ann rev Nutr 3:97, 1983.
34. Goodyear C, Guyda H, Giroud C: Development of the hypo_
talmic-pituitary axis in the human fetus. In:Tolis Ged.
Clinical neuroendocrinology: a pathophysiological -----
approach Raven Press, New York, 1979.
35. Ratter J: The modes of inheritance of insulin-dependent
diabetes mellitus, or the genetics of IDDM: no longer -
a nightmare but still a headache Am J Hum Genet -----
33:835, 1981.
36. Permutt M, Ratwein P: Analysis of the insulin gene in -
nominsulin-dependent diabetes Am J Med 75:1, 1983.
37. Hollingsworth D: Pregnancy, diabetes and birth. Williams
and Wilkins, Baltimore, 1984.
38. Hytten F, Thompson A, Taggart N: Total body water in nor_
mal pregnancy Obstet Gynaecol Br Commonw 73:533, 1966.
39. Emerson K, Poindexter E, Kothari M: Changes in total bo_
dy composition during normal and diabetic pregnancy; --
Relation to oxygen consumption Obstet Gynecol 45:505,1975.

40. Pitkin R: Nutritional requirements in normal pregnancy
Diabetes Care 3:472, 1980.
41. Knopp R, Herrera E, Freinkel N: Carbohydrate metabolism
in pregnancy: VIII. Metabolism of adipose tissue inso-
lated from fed and fasted pregnant rats during late ges-
tation J Clin Invest 49:1438, 1970.
42. Freinkel N: Effects of the conceptus on maternal metabo-
lism. In: Leibel B, Wrenshall G, eds, On the nature and
Treatment of Diabetes, Excerpta Medica, Amsterdam, 1964.
43. Young M: Regulation of partition of protein during preg-
nancy, In: Martine L, James V, eds, Fetal endocrinology
and metabolism, Academic Press, New York, 1983.
44. Hill P, Young M: Net placental transfer of free amino-
acids against varying concentrations J Physiol 235:409,
1973.
45. Knopp R, Montes A, Childs M: Metabolic adjustments in
normal and diabetic pregnancies Clin Obstet Gynecol -
24:21, 1981.

46. Hytten F, Lind T: The Physiology of Human Pregnancy 2nd ed, Oxford Balckwell Scientific Publications, 1971.
47. Kalhan S, Adam P: Quantitative estimation of systemic -- glucosa production in normal and diabetic pregnancy --- Diabetes Car 3:410, 1980.
48. Li J, Mabushi H, Knopp R: Effect of experimental diabe__ tes on placental adipose tissue and muscle lipoprotein - lipase activity in late gestation Endocrinology 92:984, 1973.
49. Defronzo R, Deibert D, Hendler R, Felig P, Siman V: In- sulin sensitivity and insulin binding to manocytes in - maturity onset diabetes J Clin Invest 63:939, 1979.
50. Reaven G; Insulin-independente diabetes mellitus: Metabo lic characteristics Metabolism 29:445, 1980.
51. Rigg L, Cousins L, Hollingsworth D, Brink G, Yen S: Effects of exogenous insulin on excursions and diurnal rhytm of plasma glucosa in pregnant diabetic patients with and without residual beta-cell function Am J Obs- tet Gynecol 136: 537, 1980.

52. Neufeld N, Braunstein C, Grataos J, Artal R, Mostman J: Insulin receptor studies in normal and diabetic pregnancies: correlation with placental hormones Endocrine Society, 62nd Annual Meeting Abstract 152:112, 1980.
53. Harrison L, Billington T, Clark S, Nichols R, East I: Decreased binding of insulin by receptors on placental membranes from diabetic mothers J Clin Endocrinol Metab 44:206, 1977.
54. Notkins A: The causes of diabetes Scientific American - 241:62, 1979.
55. Gillmer M, Beard R, Oakley N, Brooke F, Elphick M, Hull D: Diurnal plasma free fatty acid profiles in normal and diabetic pregnancies Br Med J 2:670 1977.
56. Metzger B, Phelps R, Freinkel N, Navickas I: Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual aminoacids Diabetes Care --- 3:402, 1980.
57. Knopp R, Chapman, M, Bergelin R, Wahl P, Warth M, Irvine S: Relationships of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglucemia and diabetes in pregnancy Diabetes Care 3:416, 1980.

58. Eckel R, Albers H, Wahl P, Bierman E: Alterarions of - high density lipoprotein cholesterol in juvenile onset diabetes mellitus Clin Res 26:560A, 1978.
59. Lopez M, Stone P, Colwell J: Serum high density lipo__ protein in diabetic patientes Diabetologia 13:285,1977.
60. Metzger B, Phelps R, Freinkel N: Correlation of plasma - aminoacids with fetal macrosomia in festational diabetes, abstracted Clin Res 24:502A, 1976.
61. Szabo A, Opperman W, Hanover B: Fetal adipose tissue de velopment: Relationship to maternal free fatty levels. In: Camerini-Davalos R, Cole Heds,: Early diabetes in - early life , Academic Press, New York, 1975.
62. Skryten A, Johnson G, Samisoe G, Gustafson A: Studies in diabetic pregnancy: I. Serum lipids Acta Obstet Gy- necol Scand 55:211, 1976.
63. Pedersen J: Diabetes and Pregnancy: Blood Sugar of New- born Infants, thesis Danish Science, Copenhagen, 1952.
64. Persson B, Gentz J, Lunell N: Diabetes in pregnancy. In: Scarpelli E, Cosorn E eds,: Reviews in Perinatal Medici__ ne, Raven Press, New York, 1978.

65. World Health Organization Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second report. Tech Rep Ser WHO, 646, 1980.
66. Hollingsworth D, Ney D, Stubblefield N, Fell T: Metabolic and therapeutic assesment of gestational diabetes- by two hour and 24 hour isocaloric meal tolerance tests Second Internacional Workshop-Conference on Gestational Diabetes Ciabetes 11:202,1985.
67. Diamant Y, Kissilevitz R, Shafrir E: Changes in activity of enzymes related to glucolysis, gluconeogenesis and lipogenesis in placentas from diabetic women Placenta - 5:55, 1984.
68. Gabbe S, Mestman, J, Freeman R, Anderson G, Lowensohn R: Management and out come of class A diabetes mellitus Am J Obstet Gynecol 127:465, 1977.
69. O'Sullivan J, Gellis S, Dandrow R, Tennery B: The poten_tial diabetic and her treatment in pregnancy Obstet Gi--necol 27:683, 1966.
70. O'Sullivan J, Mahan C: Insulin treatment and high risk - groups Diabetes Care 3:482, 1980.
71. Graves W, Neff R, Mark P: Detection of gestational diabe_tes Am J Obstet Gynecol 98:602, 1967.

72. Steel J, Gray R, Clarke B: Obstetric history of diabetics: Its relevance to the aetiology of diabetes Br Med J. 1:303, 1979.
73. Skipper E: Diabetes mellitus and pregnancy: A clinical - and analytical study (with special observations upon -- thirty-three cases) J Med 26:353, 1933.
74. Chen W, Palav A, Tricomi V: Screening for diabetes in a perinatal clinic Obstet Gynecol 40:567, 1972.
75. Carpenter M, Coustan D: Criteria for sceening tests for gestational diabetes Am J Obstet Gynecol 144:768, 1982.
76. Carpenter M, Coustan D: Screening for gestational diabetes. In: Javanovic L, Fuhrman K, eds, : Diabetes and -- pregnancy: teratology, toxicology and treatment Praeger, Baltimore, 1985.
77. O'Sullivan J, Mahan C: Criteria for the oral glucosa - tolerance test in pregnancy Diabetes 13:278, 1964.
78. O'Sullivan J, Mahan C: Glucose tolerance test: Variability in pregnancy and nonpregnant women Am J Clin Nutr 19:345, 1966.

79. Soler N, Malins J: Indications for the oral glucose tolerance test during pregnancy Lancet 1:724, 1971.
80. Campbell N, Pyke D, Taylor K: Oral glucose tests in - pregnant women with potential diabetes: Latent diabetes and glucosuria J Obstet Gyneacol Br Commonw 78:498,1971.
81. Silverstone F, Posner N, Pomerance W, Cramer M, Breuer J: Application of the intravenous and oral glucose tests in pregnancy Diabetes 20:476,1971.
82. Solomons E, Silverstone F, Posner N: Obstetric factors suggesting diabetes evaluated by the rapid intravenous glucosa tolerance test obstet Gynecol 22:50, 1963.
83. Silverstone F, Solomons F, Rubricius J: The rapid intravenous glucose tolerance test in pregnancy J Clin Invest 40:2180, 1961.
84. Billis A, Rastogi G: Studies in methods of investigating carbohydrate Diabetologia 2:619, 1966.
85. Kyle G, Yalvin S, Drewyer R, Carruthers B: The prednisonone glucose tolerance test in pregnancy Diabetes 13:572, 1964.

86. Mestman J, Andreson G, Smale M, Nelson D: A positive - explanation for falsely positive hidrocortisone glucose tolerance test during pregnancy Diabetes 13:383, 1964.
87. Frankel N, Josinovich J: Simposium on gestational diabetes Diabetes Care 3:399, 1980.
88. Adashi E, Pinto H. Tyson J: Impact of maternal euglycemia on fetal outcome in diabetic pregnancy Am J Obstet Gynecol 133:268, 1979.
89. Persson B, Lunell N: Metabolic control in diabetic pregnancy Am J Obstet Gynecol 122:737, 1975.
90. Persson B: Treatment of diabetic pregnancy Isr J Med Sci 11:609 ,1975
91. Gabbe S, Mestman J, Freeman R, Goebbelmann U, Lowensohn R, Nochimson D: Management and outcome of pregnancy in diabetes mellitus, classes B-R Am J Obstet Gynecol 129:723 1977.
92. Felig P: Maternal and fetal fuel homoestasis in normal pregnancy Am J Ciin Nutr 26:998, 1973.
93. Mintz D, Skyler J, Chez R: Diabetes Mellitus and pregnancy Diabetes Care 1:49, 1978.

94. Karlson K, Kjellmer I: The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level Am J Obstet Gynecol 112:213, 1972.
95. Coustan D, Lewis S: Insulin Therapy for gestational diabetes Obstet Gynecol 51:306, 1978.
96. O'Sullivan J, Mahan C: Insulin treatment and high risk groups Diabetes Care 3:482, 1980.
97. Mestman J; Medical management of the pregnant diabetic Continuing Ed 1:51, 1976.
98. Roversi G, Gargiulo M, Nicolini U, Ferrazzi E, Pedretti E: Maximal tolerated insulin therapy in gestational --- diabetes Diabetes Care 3:489, 1980.
99. Spellacy W, Buhi W, Birk S: Vitamin B₆ treatment of gestational diabetes mellitus Am J Obstet Gynecol 127:599, 1977.
100. Gabbe S, Cohen A, Hermann G, Schwartz S: Effect of dietary fiber on the oral glucose tolerance test in pregnancy Am J Obstet Gynecol 143:514, 1982.
101. Custan D, Imarah J: Prophylactic insulin treatment of gestational diabetes reduces the incidence of macrosomia , --

- operative delivery and birth trauma *Am J Obstet Gynecol* 150:836, 1984.
102. Pettitt D, Baird H, Aleck K, Bennett P, Knowler W: Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with --- diabetes during pregnancy *N Eng J Med* 308:242, 1983.
103. Essex N, Pyke D, Walkins P, Brudenell J, Gamsu H: Diabetic pregnancy *Br Med J* 4:89, 1973.
104. Hare J, White P: Gestational diabetes and the White classification *Diabetes* 3:394, 1980.
105. Miller H, Hurwitz D, Kuder K: Fetal and neonatal mortality in pregnancies complicated by diabetes mellitus *JAMA* 124:271, 1944.
106. Wilkerson H, Remein Q: Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy tolerance *Diabetes* 6:324, 1957.
107. Haden D, Harley J: Potential diabetes and the foetus *J Obstet Gyneacol Br Commonw* 74:669, 1967.
108. Macafee C, Beischer N: The relative value of the standard indications for performing a glucose tolerance test in pregnancy *Med J Aust* 1:911, 1974.

109. Mestman J, Anderson G, Barton P: Carbohydrate metabolism in pregnancy Am J Obstet Gynecol 109:41, 1971.
110. Mestman J, Anderson G: Follow-up study of 360 subjects - with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy O Obstet Gynecol 39:421, 1972.
111. Gilbert J, Dunlop D: Diabetic Fertility, maternal mortality, and fetal loss rate Br Med J 1:48, 1949.
112. Moss J, Mulholland H: Diabetes and pregnancy: With special reference to the prediabetic state Ann Intern Med 34:678, 1951.
113. Malins J, Fitzgerald M: Childbearing prior to recognition of diabetes Diabetes 14:175, 1965.
114. O'Sullivan J, Gellis S, Tennery B: Gestational Blood glucose levels in normal and potential diabetic women related to the birth weight of their infants Diabetes 15:466, 1966.
115. Allen E: The glycosurias of pregnancy Am J Obstet Gynecol 38:982, 1939.
116. Hoet J: Carbohydrate metabolism during pregnancy Diabetes 3:1, 1954.

117. Pomeranze J, Stone M, King E: The obstetric importance of obesity and "benign" glycosuria in prediagnosis diabetes Obstet Gynecol 13:181, 1959.
118. Fine J: Glycosuria of pregnancy Br Med J 1:205, 1967.
119. Sutherland H, Stowers J, Mackenzie C: Simplifying the clinical problems of glycosuria in pregnancy Lancet 1:1609, 1970.
120. Puavilai G, Drobny E, Dumont L, Baumann G: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: evidence for a post receptor defect insulin action J Clin Endocrinol Metab 54:247, 1982.
121. Sepe S, Conell F, Geiss L, Teutsh S: Incidence, maternal characteristics and perinatal outcome Diabetes 34(Suppl 2) 13,1985.
122. Benedetti T, Gabbe S: Shoulder dystocia Obstet Gynecol 52:526, 1978.
123. Enzi G, Inelmen E, Caretta F, Villani F, Zanardo V, De Biassi F: Development of adipose tissue in newborns of gestational-diabetic and insulin-dependent diabetic mother Diabetes 29:100, 1980.

124. Osler M: Body fat of newborn infants of diabetic mothers
Acta Endocrinol 34, 277, 1960.
125. Susa J, McCormick K, Widness J, Singer D, Oh W, Adamsons
K, Schwartz R: Chronic hyperinsulinemia in the fetal rhesus
monkey Diabetes 28:1058, 1979.
126. Moore P, Kolterman O, Wiyant J, Olefsky J: Insulin binding
in human pregnancy: Comparison to the postpartum, luteal and
follicular states J Clin Endocrinol Metab 52: 437, 1981.
127. Freinkel N: Of pregnancy and progeny Diabetes 29:1023,
1980.
128. Pedersen J, Bjose-Moller B, Poulsen H: Blood sugar in newborn
infants of diabetic mothers Acta Endocrinol 15:33,
1954.
129. Corwin R: Pregnancy complicated by diabetes mellitus in
private practice: A review of ten years Am J Obstet Gynecol
134:156, 1979.
130. Coustan D, Berkowitz R, Hobbins J: Tight metabolic control
of overt diabetes in pregnancy Am J Med 68:845, 1980

131. Drury M, Greene A, Strange J: Pregnancy complicated by - clinical diabetes mellitus *Obstet Gynecol* 49:519,1977.
132. Kitzmiller J, Cloherty J, Younger M, Rotschild S, Sosenko I, Epstein M, Singh S, Neff R: Diabetic pregnancy and perinatal morbidity *Am J Obstet Gynecol* 131:560, 1978.
133. Roversi G, Canussio V, Gargiulo M, Candiani G: A new approach to the treatment of diabetic pregnant women *Am J Obstet Gynecol* 135:567, 1979.
134. Soler N, Soler S, Malins J: Neonatal morbidity among infants of diabetic mothers *Diabetes Care* 1:340, 1978.
135. Coustan D: Recent advances in the management of diabetic pregnant women *Clin Perinatol* 7:299, 1980.
136. Mills J, Baker L, Goldman A: Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational -- week *Diabetes* 28:292, 1979.
137. West K: Diet therapy of diabetes: An analysis of failure *Ann Intern Med* 79:425, 1973.

138. Jenkins D, Taylor R, Nineham R, Goff D, Bloom S, Sarson D: Combined use of guard and acarbose in reduction of - postprandial glycemia Lancet 2:924, 1979.
139. Coustan D, Lewis S: Clinical approaches to diabetes in pregnancy Contemp OB/GYN 7:27, 1976.
140. Deckert T: Intermediate-acting insulin preparations: NPH and lente Diabetes Care 3:623, 1980.