

11217

11

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

2EJ



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS EN
PACIENTES CON ANTECEDENTES
DE DIABETES GESTACIONAL.

DR. JESUS PEREZ SECURA
SUBDIRECCION DE GINECOLOGIA Y
EDUCACION EN OBSTETRICIA

DR. OSCAR EDUARDO ARROYO VIEYRA
PROFESOR TITULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I S T A E N
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A
DR. OSCAR EDUARDO ARROYO VIEYRA

Tutor: Dr. M. Antonio Espinosa de los Monteros M.
Dra. Ma. Aurora Ramírez Torres



INPer

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1993

1994



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.

A mi esposa Rosy, por su amor,
carácter y fortaleza.

A mis padres,
Sergio y Julieta.

A mis hermanos:
Francisco y Erika
Sergio y Mónica
Alejandro y Regina
Luis Carlos y Marlu

A Mamí Chinta

A mamá

A mis tíos:

Luis y Bertha

A mis suegros:

Gustavo y Rosy

A Faly y Hugo

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

Profundo agradecimiento y el mayor
de mis respetos.

Con especial agradecimiento al

Dr. Jesús Pérez Segura

A mis tutores:

Dr. M. Antonio Espinoza de los Monteros

Dra. M. Aurora Ramírez Torres.

A todos mis maestros.

Al Dr. Samuel Karchmer K.

Con respeto y admiración.

A mis compañeros.

INDICE

INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y METODO	21
RESULTADOS	25
DISCUSION	38
CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFIA	48

 INTRODUCCION

La diabetes gestacional, se define como una intolerancia a los carbohidratos, de severidad variable, de inicio o primer reconocimiento durante el embarazo, independientemente de los niveles de glucemia después de la resolución del mismo (1).

Según diversos estudios, la incidencia de trastornos de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo, varía de menos del 1 al 20%, sin embargo, haciendo una revisión de la literatura desde 1970, se encuentra que la verdadera incidencia de diabetes gestacional, varía del 1 al 5% de los embarazos:

	No. Pacientes	%
Mestman	658	12.3
Chen	1,269	1.1
Macafee and Beischer	1,000	18.0
Guttom and Beischer	514	1.8
O'Sullivan	752	2.5
Rhode Island	1,919	1.9
Washington State	N/A	0.31
Merkatz	2,225	3.1
Hadden	30,300	2.2
Beard	3,317	1.5
Mississippi	1,031	4.2
National Natality Survey	N/A	0.82
Carpenter and Coustan	381	3.4

En esta revisión se puede observar que la mayor frecuencia de alteraciones de la tolerancia a la gluosa se encuentra en los estudios de Mestman y cols. y de Macafee y Beischer . Mestman clasificó a las pacientes seleccionadas dentro de tres grupos:

- a) Pacientes con historia familiar de diabetes mellitus.
- b) Aquellas con antecedente obstétrico de importancia: Macrosomía, muerte perinatal, prematurez o toxemia en dos o más embarazos.
- c) Grupo sin antecedentes de riesgo.

En los tres grupos, la frecuencia de trastornos metabólicos fue del 18, 24 y 5% respectivamente, con un promedio de 12.3%. Mecaaffe refiere del 17 al 36% en el grupo de riesgo y del 16% en el grupo control, con un promedio de 15% (1).

O'Sullivan encontró una incidencia del 2.5% de diabetes gestacional y del 7.2% de alteración de la tolerancia a la gluosa en 752 pacientes embarazadas no seleccionadas (2).

En el Instituto Nacional de Perinatología, la diabetes gestacional ocupó el 42.2% de 412 pacientes embarazadas complicadas con algún tipo de alteración en el metabolismo de los

carbohidratos (3).

En el Hospital de Gineco-Obstetricia "Ignacio Morones Prieto" de Monterrey, se ha encontrado una incidencia de 4.3% de diabetes gestacional en 693 embarazadas (4).

La raza juega un papel importante en la aparición de diabetes gestacional. Metzger estudió 113 mujeres con diabetes gestacional; 18.5% eran mujeres blancas, 28.3% de raza negra, 36.3% hispanas y 16.8% de otras razas (5). La mayor frecuencia entre mujeres de origen hispano, también fue demostrada por Hollingsworth y Vaucher en la Universidad de California en San Diego, donde la diabetes gestacional es la complicación más común del embarazo en mujeres México-americanas, representando el 44% de las pacientes con diabetes y embarazo, 66% no insulino dependientes, 51% de éstas con diabetes gestacional, cuya incidencia es tres veces mayor que en la población blanca (4.5% vs 1.5%) (6).

EFFECTOS DEL EMPARAZO SOBRE LA DIABETES:

El hecho de que algunas mujeres no presenten datos clínicos ni paraclínicos de diabetes mientras no estén embarazadas y, en cambio, durante la gestación manifiesten diversas anomalías en la tolerancia a la glucosa y en ocasiones, signos clínicos

y/o de laboratorio de diabetes, pone de manifiesto la propiedad diabetogénica del embarazo.

Los denominados cambios diabetogénicos en la fisiología durante el embarazo incluyen lo siguiente:

En primer lugar, la resistencia a la insulina endógena o exógena, que es más notable en el tercer trimestre de la gestación, puede hacerse evidente en grávidas diabéticas hacia la semana 8 de gestación por una mayor necesidad de insulina en ausencia de un aumento en la ingesta calórica (7). Las presuntas razones de resistencia relativa a la insulina incluyen:

- 1.- Aumento de los niveles de lactógeno placentario humano, cuya actividad semejante a la hormona del crecimiento se hace significativa en el tercer trimestre del embarazo cuando el lactógeno placentario llega a niveles 1,000 veces por encima de los valores pregestacionales de la hormona del crecimiento hipofisaria humana. Se cree que la resistencia a la insulina durante la gestación es similar a la observada en la acromegalia en respuesta al exceso de hormona del crecimiento (7).

- 2.- El cortisol libre en plasma, aumenta considerablemente

en estadios tempranos del embarazo, presumiblemente en respuesta al aumento de los niveles de estrógenos circulantes. El aumento de cortisol libre se presenta en picos. Por la mañana y al medio día de secreción de cortisol (8, 9).

3.- Los estrógenos circulantes, que aumentan con la formación del cuerpo lúteo del embarazo y continúan aumentando durante toda la gestación, incrementan la resistencia a la insulina (10).

4.- Las insulinasas placentarias pueden ser responsables de la mayor degradación de la insulina. Disminuyen la vida media de la insulina en el torrente circulatorio de la rata embarazada; ésto no se ha confirmado en el humano (11).

Los niveles de hormona del crecimiento están disminuídos durante el embarazo y dado que los niveles de tiroxina libre en suero no parecen estar aumentados durante la gestación, presumiblemente estas hormonas no contribuyen al efecto "diabetogénico observado".

El mecanismo periférico de la resistencia a la insulina, además del aumento propuesto, pero no comprobado, de la tasa de depuración de la hormona, podría residir a nivel de la unión

con los receptores de insulina en los tejidos blancos. Alternativamente, puede involucrar un metabolismo intracelular alterado. En cuanto a los receptores de insulina en la superficie celular, podría haber alteraciones en el número total de receptores, un cambio en la cooperatividad (down-back regulation; capacidad de la insulina inicialmente unida para disminuir la avidéz de los restantes receptores de insulina) o una alteración de la afinidad por la insulina con un nivel dado de saturación de los receptores celulares disponibles (12). Está claro que la grasa corporal no es resistente a los efectos de la insulina en relación con la promoción de lipogénesis durante el embarazo; así la mayor movilización de ácidos grasos durante el ayuno en estadios avanzados se debe a un aumento de la lipólisis.

En segundo lugar, es evidente una mayor respuesta a la insulina aunado al aumento de la concentración de glucosa en sangre, en especial durante el tercer trimestre de la gestación. Se piensa que ésto es causado por la mayor secreción de progesterona por la placenta (13, 14).

En tercer lugar, el mantenimiento de una tolerancia a la glucosa, esencialmente normal durante el embarazo, parece deberse a un equilibrio entre el primer y segundo factor comentados. Así, la mayor resistencia a la insulina, observada en casi todas las mujeres durante la gestación, es compensada por la mayor

liberación de insulina en respuesta a aumentos del nivel de glucosa circulante.

Aunque no todas las mujeres con una prueba anormal de tolerancia a la glucosa durante el embarazo progresan a un estado franco diabetogénico, de un 2 al 5% si lo hacen (15).

Si tomamos en cuenta que el 95% de las mujeres presentan una tolerancia normal a la glucosa y que algunas mujeres no tolerantes no desarrollan diabetes durante el embarazo, es difícil concebir cómo la tolerancia a la glucosa permanece con valores muy similares durante todo el embarazo, considerando las múltiples variables que afectan la tolerancia durante la gestación.

En consecuencia, sería necesario dirigir las investigaciones al hígado, el cual contribuye con la mayor parte de glucosa circulante y al control de las hormonas placentarias, antes de que sea posible explicar la hemostasis de la glucemia durante el embarazo normal. Felling y cols. (16), han demostrado que la glucogénesis hepática parece disminuir durante la gestación, aparentemente debido a una hipalbuminemia de origen oscuro.

Finalmente ¿Es el embarazo diabetogénico?. Probablemente sea inapropiado decir que el embarazo es "diabetogénico", simple-

mente debido a alteraciones en la resistencia a la insulina, excepto en el pequeño grupo que desarrolla diabetes gestacional (1 al 5%).

DIAGNOSTICO.

Es indiscutible la importancia del diagnóstico de diabetes gestacional, no sólo por la mayor frecuencia de diabetes mellitus posterior, sino también por la mayor asociación con un incremento en la morbilidad perinatal (1).

Tradicionalmente el diagnóstico se basa en una prueba de tamizaje de la tolerancia a la glucosa que, idealmente debe realizarse en todas las mujeres embarazadas (17). Sin embargo, en nuestro medio, resulta poco práctico el hacerla en todas las pacientes gestantes, por lo que se identifican a aquellas mujeres que están en riesgo de presentarlas y para ello se cuenta con indicadores clínicos, tradicionalmente aceptados. Los antecedentes heredo-familiares directos de diabetes (padres, hermanos, abuelos, tíos o tías); antecedentes personales (múltiparidad, abortos espontáneos, óbitos, productos macrosómicos, productos malformados); antecedentes de polihidramnios, toxemia, obesidad.

El uso de los factores de riesgo inherentes a la historia ofrece una sensibilidad de tan solo el 63% y una especificidad del 56%, lo cual significa que 37% de las diabéticas gestacionales de una población, pasarán desapercibidas (18).

Debido a lo inadecuado de la selección basada en los factores de riesgo, se han ideado otras pruebas de tamizaje. En la actualidad, la prueba más fidedigna y de uso más generalizado para la detección de pacientes candidatas a la realización de una curva de tolerancia a la glucosa, es la administración por vía oral de 50 gr de glucosa y la medición en una hora más tarde de los niveles plasmáticos de la misma. Originalmente el valor límite de glucosa en sangre fue de 140 mg/ml (técnica de Somoyi-Nelson), obteniéndose una sensibilidad del 79% y una especificidad del 87% (18).

Actualmente la mayoría de los laboratorios clínicos han cambiado la medición de la glucosa en plasma por la técnica, más específica de glucosa oxidasa y en tal caso, el umbral de 130 mg/dl sería equivalente a 143 mg/dl. Datos más recientes han sugerido que un límite más bajo de 135 mg/dl descubrirá un 16% adicional de las diabéticas gestacionales, utilizando un umbral de 143 mg/dl, es necesario la ejecución de una prueba diagnóstica en 17% de la población seleccionada, mientras que con el umbral de 135 mg/dl es precisa la prueba diagnóstica en un 25% de la población referida (19).

Dada la diversidad existente, se ha propuesto en el Second Internacional Workshop Conference on Gestational Diabetes, efectuado en Octubre de 1984 en la ciudad de Chicago, Illinois y

avalado por la American Diabetes Association y por el American College of Obstetricians and Gynecologists, se recomienda que un valor igual o mayor de 140 mg/dl indica la necesidad de un diagnóstico completo, mediante una curva de tolerancia a la glucosa; éste procedimiento identificará a la diabetes gestacional en un 79% de los casos (20).

La prueba de 50 gr con determinación de glucemia en una hora, no estipula que la paciente esté en ayunas o que la prueba sea postprandial. Así tampoco importa el tiempo transcurrido desde la última ingesta de alimentos, ni requiere de una dieta específica antes de la prueba. Es más conveniente su realización entre la semana 24 y 28 de gestación, debido al incremento en el grado de resistencia a la insulina a medida que avanza el embarazo. Algunos autores aseguran que el efectuar la prueba antes de la semana 24 sólo identifica el 0.3% de las diabéticas gestacionales. Además, es muy importante, que al repetir la prueba en edades posteriores del embarazo, se detectará un 1% adicional de pacientes que desarrollarían diabetes mellitus gestacional (21).

La prueba de 50 gr de glucosa es una prueba de tamizaje, por lo que las pacientes con prueba positiva deberá ser sometida a una curva de tolerancia a la glucosa.

En 1963, Wilkerson y O'Sullivan describieron los valores medios para la curva de tolerancia a la glucosa mediante el estudio de 752 mujeres embarazadas no seleccionadas (2). Usando estos valores, O'Sullivan y Mahan determinaron, mediante el seguimiento durante 8 años de un grupo de 1,013 mujeres, los valores de la curva de tolerancia que han sido aceptados en la mayoría de los centros hospitalarios del mundo hasta la actualidad (22).

Los valores propuestos por O'Sullivan y Mahan han sido aceptados por el First and Second Workshop Conference on Gestational Diabetes y por la American Diabetes Association. Se ha establecido que para la realización de la curva de tolerancia a la glucosa oral durante la gestación, se tomará muestra de sangre venosa en ayuno y posteriormente se administrarán 100 gr de glucosa en solución al 50%. Se toman muestras a 1, 2 y 3 horas después de la ingesta de glucosa, siendo los valores normales de glucosa plasmática de referencia los siguientes:

Ayuno:	90 mg/dl
60 min:	190 mg/dl
120 min:	165 mg/dl
180 min:	145 mg/dl

La presencia de dos o más valores superiores a los propuestos, confirman el diagnóstico de diabetes gestacional (22).

El third International Workshop Conference on Gestational Diabetes, realizado en Chicago, Illinois el 8 de noviembre de 1990, confirma los criterios diagnósticos aceptados en los dos congresos previos, sin embargo hace algunas recomendaciones al respecto (17):

- 1) Una medición de glucosa plasmática mayor de 200 mg/dl fuera la curva de tolerancia a la glucosa o una glucosa plasmática en ayunas mayor de 140 mg/dl, sugiere un estado diabético y justifica otros estudios confirmatorios.
- 2) Los valores de glucemia diagnósticos, deberán realizarse mediante técnicas de medición enzimática. Las pruebas con cintas reactivas o los métodos de reflectancia, no son lo suficientemente precisos para el diagnóstico.
- 3) La recomendación universal de la prueba de tamizaje con 50 gr de glucosa entre la semana 24 a 28 de gestación, no debe excluir la realización más temprana dependiendo de las circunstancias de cada caso.
- 4) Se sugiere que la presencia de un solo valor anormal en la curva de tolerancia a la glucosa, amerite otras

investigaciones, debido a que se ha asociado con un incremento de la morbilidad.

C L A S I F I C A C I O N :

Norbert Freinkel clasificó a la diabetes gestacional en tres grupos de acuerdo a el valor de la glucemia en ayunas dentro de la curva de tolerancia a la glucosa (23).

- A1 Glucemia en ayunas menor a 105 mg/dl.
- A2 Glucemia en ayunas igual o mayor a 105 mg/dl, pero menor a 129 mg/dl.
- B1 Glucemia en ayunas igual o mayor a 140 mg/dl.

DIABETES MELLITUS POSTERIOR A DIABETES GESTACIONAL.

La diabetes gestacional implica un importante riesgo para la madre de desarrollar más tarde diabetes manifiesta. De ahí la importancia de la detección y diagnóstico de esta alteración.

La detección de diabetes mellitus en el postparto, se puede realizar mediante una curva de tolerancia a la glucosa con ingesta de 75 gr de glucosa, a las 6 u 8 semanas posterior a la resolución del embarazo, considerándose como diagnóstica cuando:

- . La glucemia en ayunas es igual o superior a 140 mg/dl en dos determinaciones o,
- . La glucemia en ayunas es menor de 140 mg/dl, pero los valores son iguales o mayores a 200 mg/dl, fundamentalmente a las dos horas y en cualquier punto intermedio de la curva (30, 60, 90 minutos) (5).

O'Sullivan efectuó el mayor seguimiento de pacientes con antecedentes de diabetes gestacional determinando una frecuencia de diabetes mellitus de 59 al 60% después de 15 a 16 años (24). Mestman encontró en un seguimiento de 5 años que el 55.6% de las pacientes que padecieron diabetes gestacional, fueron clasificadas como diabéticas tipo II (25).

Metzger, Bybee, Freinkel y cols. (5) evaluaron la tolerancia a la glucosa durante el primer año postparto en 113 mujeres con diabetes mellitus gestacional; de éstas, 61 fueron clasificadas como A1 (glucemia en ayunas ≤ 105 mg/dl), 40 como A2 (glucemia en ayunas igual o mayor a 105, pero menor a 129 mg/dl) y 22 como B1 (glucemia en ayunas igual o mayor a 130 mg/dl). El 95% de las pacientes con diabetes gestacional B1, permanecieron con alteración de la tolerancia a la glucosa (85% como diabetes mellitus I y 95% intolerancia a los carbohidratos). Esto sugiere que este grupo puede incluir mujeres con intolerancia preexistente no reconocida antes del embarazo. Hubo una mayor frecuencia de pacientes en el grupo A2, que en el A1, 68 y 37% respectivamente. En los dos grupos anteriores, se encontró asociación entre la mayor edad materna, la insulinopenia relativa y el valor de glucemia a las dos horas en la curva de tolerancia a la glucosa durante el embarazo y una mayor predisposición a los trastornos de la tolerancia a la glucosa postparto.

Kjos, Buchanan y cols. (26) analizaron la curva de tolerancia a la glucosa realizada entre la quinta y octava semana postparto en 246 mujeres con diabetes gestacional. Los resultados fueron que 48 (19%) de las pacientes presentaron alteración en la tolerancia a la glucosa, de éstas, 23 (9%) diabetes mellitus II y 25 (10%) intolerancia a los carbohidratos. La prevalencia de diabetes (2% en el grupo A1, 9% en el grupo A2 y 44%

en el grupo B1) aumentó paralelamente con el grado de descompensación metabólica durante el embarazo. La intolerancia a la glucosa también fue mayor en el grupo B1 que en el A2 y A1. Por otro lado, el diagnóstico de diabetes gestacional antes de la semana 24, se considero como un factor de riesgo adicional para el desarrollo posterior de diabetes mellitus.

Oats y Beischer determinaron en 270 mujeres con antecedente de diabetes gestacional, que a los 7 días posteriores a la resolución del embarazo, el 28% de las pacientes que habían tenido un parto vaginal y el 43% de las que se resolvió mediante cesárea persistían con curva de tolerancia anormal. Seis semanas después, la incidencia fue del 24 y 30% respectivamente (27).

Alli y Alexis, siguieron a 60 pacientes con diabetes gestacional durante un lapso de 3.5 a 6.5 años; 37 (62%) fueron diabéticas y 17 (10%) clasificadas como intolerancia a los carbohidratos (28).

Henry y Beischer determinaron la incidencia de diabetes mellitus 17 años después en pacientes con diabetes gestacional. Encontraron que el 40% de las pacientes eran diabéticas en comparación con el 10% del grupo control. La incidencia fue mayor en mujeres de mayor edad, más obesas y con mayor severidad de intolerancia durante el embarazo (29).

Catalano y Vargo, determinaron la incidencia en 103 pacientes con antecedente de diabetes gestacional mediante la realización de una curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75 gr a las seis semanas postparto, encontrando 23 pacientes anormales; tres con diabetes mellitus II, cuatro con intolerancia a los carbohidratos y 16 no diagnosticadas. Hubo una diferencia significativa entre estos problemas y el peso materno, índice de masa corporal, paridad, peso del neonato, edad gestacional en el diagnóstico de la diabetes, niveles de glucosa en ayunas y a las 2 y 3 horas posteriores en la curva durante el embarazo y la necesidad o no de insulina en el grupo anormal comparado con el grupo control (30).

Damm y Kuhl investigaron la curva de tolerancia a la glucosa 2 a 11 años posterior a la resolución del embarazo en 241 mujeres con antecedentes de diabetes gestacional comparada con 57 pacientes sin dicho antecedente (grupo control). Del grupo problema, 42 (17.4%) desarrollaron diabetes mellitus (3.7% insulínoddependiente y 13.7% no insulínoddependiente). En el grupo control no se encontró ningún caso. Determinaron que los factores predictivos para el desarrollo de diabetes mellitus son:

- . Paridad mayor de 2.
- . Diagnóstico de diabetes gestacional temprano durante el embarazo.

- . Glucosa en ayunas mayor de 90 mg/dl en el diagnóstico ó 2 meses postparto.
- . Raza no blanca.
- . Parto menor de tres meses antes del término.
- . Producto macrosómico.

Llama la atención que no hubo relación con el sobrepeso materno, edad materna o historia familiar de diabetes ni complicaciones como preclampsia, polihidramnios o morbilidad neonatal. En general, encontraron un riesgo relativo de desarrollar anomalías en la tolerancia a la glucosa en mujeres con diabetes gestacional comparada con el grupo control de 6.54 (31).

OBJETIVOS

- 1.- Determinar la incidencia de diabetes mellitus en la curva de tolerancia a la glucosa, realizada seis semanas posterior a la resolución del embarazo, en pacientes que padecieron diabetes gestacional.

- 2.- Analizar los resultados perinatales de las pacientes con diabetes gestacional.

MATERIAL Y METODO

Se revisaron 277 expedientes de pacientes embarazadas con diagnóstico de diabetes gestacional, atendidas en el Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología. Las pacientes fueron asignadas dentro de tres grupos, de acuerdo a la clasificación de Freinkel:

A1 - Glucemia en ayunas mayor a 105 mg/dl (Grupo 1).

A2 - Glucemia en ayunas igual o menor a 105 mg/dl, pero menor a 129 ,g/dl (Grupo 2).

B1 - Glucemia en ayunas igual o menor a 130 mg/dl (Grupo 3).

Las pacientes con uno o varios de los siguientes factores de riesgo:

- . Familiares de primer grado con diabetes mellitus (padre, madre y/o hermanos).
- . Obesidad.
- . Edad materna avanzada (mayor de 35 años).
- . Antecedente de producto macrosómico y/o óbito.
- . Incremento de peso excesivo durante el embarazo.

Se les realizó una prueba de tamiz con ingesta de 50 gr de glucosa y determinación de glucosa plasmática una hora posterior, considerándose anormal si el resultado era igual o mayor a 140 mg/dl. A estas pacientes se les realizó una curva de tolerancia a la glucosa con 100 gr de glucosa, determinando la glucemia por el método de glucosa oxidada (GOD-PAP, Mèrck México, utilizando un autoanalizador semiautomático ASKA) cada hora, durante tres horas, con tres días previos de dieta rica en carbohidratos (mínimo 150 gr/día). Los resultados se analizaron de acuerdo a los criterios de O'Sullivan y Mahan (22).

Una vez establecido el diagnóstico, las pacientes fueron atendidas en la consulta externa cada cuatro semanas, hasta la semana 32 y cada dos semanas posteriormente. A cada cita, las pacientes acudieron con el resultado de la determinación de glucemia en ayuno y dos horas postprandial (desayuno traído por la paciente), efectuándose cuando mucho siete días antes de su cita.

Cuando el control de la glucemia era adecuado (ayuno < 105 mg/dl y postprandial < 140 mg/dl), los internamientos y decisiones en cuanto al embarazo, tiempo y forma de resolución fueron siempre indicación del equipo obstétrico. Por el contrario, se solicitó la hospitalización de la paciente por el Servicio de Endocrinología cuando:

- a) La glucemia de ayuno fue de 140 mg/dl, cuando menos en dos ocasiones, sin existir diagnóstico previo de diabetes mellitus.
- b) Se obtenía una curva de tolerancia diagnóstica de diabetes gestacional.
- c) Había un mal control de la diabetes gestacional (glucemia en ayuno > 105 mg/dl o postdesayuno > 140 mg/dl).
- d) Se detectó glucemia > 150 mg/dl en cualquier momento del día.

En todos los casos de hospitalización, así como para el manejo ambulatorio, se indicó una dieta para diabético calculada a 30 Kcal/kg de peso ideal para la edad gestacional, con 35% de proteínas, 15% de grasas y 55% de carbohidratos.

La dosis de insulina se individualizó de acuerdo a los requerimientos de cada paciente, manejándose generalmente dos dosis (matutina y vespertina), con mezcla de insulina NPH y Cristalina en proporción 2:1 respectivamente y aplicando generalmente, dos tercios de la dosis total antes del desayuno (7:30 hrs.) y un tercio de la dosis antes de la cena (19:30 hrs.)

Los recién nacidos se clasificaron de acuerdo con la dura-

ción de la gestación como: aborto hasta la semana 19.6; como producto pretérmino de la semana 20 a la 36.6 (inmaduro hasta la semana 32 y prematuro hasta la semana 36.6); de término de la semana 37 a la semana 42 y posttérmino a los de más de 42 semanas. Se consideraron como productos hipertróficos o macrosómicos a los de más de 4,000 gr de peso.

A todas las pacientes se les solicitó una curva de tolerancia a la glucosa, seis semanas posterior a la resolución del embarazo con carga de 75 gr de glucosa, de acuerdo con los criterios del National Diabetes Data Group (5).

De cada expediente materno se obtuvieron los datos de morbilidad materna, fetal y del recién nacido. En este estudio no se evaluó la evolución del recién nacido fuera de la sala de expulsión.

El trabajo es básicamente descriptivo, aun así, en los casos que se consideró necesario, se aplicó la prueba "t" de Student para muestras no pareadas, para la comparación entre grupos.

R E S U L T A D O S

De las 277 pacientes, 174 (63.9%) fueron clasificadas como diabetes gestacional A1; 47 (16.9%) como A2 y 56 (20.2%) como diabetes gestacional B1.

El diagnóstico de diabetes gestacional se estableció mediante curva de tolerancia a la glucosa en 211 (76.5%) casos, mediante tamiz de 50 gr de glucosa en 12 (4.3%) y únicamente por glucemia en ayunas en 54 (19.1%) casos.

De las 211 pacientes clasificadas de acuerdo a la curva de tolerancia a la glucosa, 167 (79.1%) fueron clasificadas como diabetes gestacional A1 (Grupo 1), 26 (12.3%) como A2 (grupo 2) y 18 (8.5%) como B1 (Grupo 3).

La edad promedio de todas las pacientes fue de 31.9 ± 5.7 años. En la Tabla I, se observa como las pacientes del Grupo 1, fueron las de mayor edad, seguidas del Grupo 2 y Grupo 3, sin embargo hubo diferencia significativa entre los 3.

ANTECEDENTES:

El 72.9% de todas las pacientes tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus. El familiar más comúnmente afectado

fue la madre en un 35.1% de los casos, seguidos del padre en un 32.1%. El antecedente de ambos padres afectados se presentó en un 7.5% de las pacientes (Tabla II). El 79.8% de las pacientes del Grupo 3 tenían antecedentes de algún familiar con diabetes mellitus, así como el 71.3% del Grupo 1 y el 63% del Grupo 3 (Tabla III).

El número de gestaciones varió de 1 a 15, con un promedio de 3.45 ± 1.97 años.

El antecedente de muerte neonatal se encontró en un 12.6% de los casos. El 78.1% tenían 1 ó más productos macrosómicos y el 3.6% antecedente de óbitos (Tabla II).

En la Tabla III, se describen los antecedentes de los tres grupos, donde se observa un predominio de los familiares diabéticos, seguido del antecedente de productos macrosómicos.

EMBARAZO ACTUAL:

El principal motivo de sospecha de diabetes gestacional, fue el antecedente de familiares con diabetes mellitus (72.1%), seguido del antecedente de productos macrosómicos (28.1%), antecedente de muerte neonatal (12.6%) y, por último, el antecedente de óbito presente en el 3.6% de los casos.

Del total de las pacientes, 84 presentaron más de un factor de riesgo para diabetes gestacional: 44 (15.8%) tuvieron familiares con diabetes mellitus y antecedente de productos hipertróficos; 10 (3.6%) familiares con diabetes mellitus y antecedente de óbitos; 6 (2.1%) diabetes gestacional en embarazos previos y familiares con diabetes mellitus; 6 (2.1%) antecedente de producto hipertrófico y muerte neonatal temprana; 6 (2.1%) familiares con diabetes mellitus y productos óbitos; 2 (0.72%) diagnóstico previo de diabetes gestacional, familiares con diabetes mellitus y antecedente de muerte neonatal temprana; 1 (0.36%) antecedente de producto hipertrófico y de un óbito; 1 (0.36%) diagnóstico previo de diabetes gestacional y producto hipertrófico y 1 (0.36%) antecedente de familiares con diabetes mellitus, producto hipertrófico y un óbito.

La edad promedio en que se efectuó el tamiz fue de 24.5 \pm 9 semanas y, en los en que el diagnóstico se basó en una hiperglucemia en ayunas, la edad promedio en que se realizó fue de 23.6 \pm 7.7 semanas. La edad gestacional promedio en que se realizó la curva de tolerancia a la glucosa fue de 29.5 \pm 5.4 semanas y en la tabla IV se muestran los niveles de glucosa con los que se estableció el diagnóstico.

Para lograr el control metabólico en el total de las pacientes, fue necesario un ingreso hospitalario en el 57.9% de las

pacientes, dos en el 29.9%, tres en el 8.4%, cuatro en el 3.7% y únicamente en el 0.9% requirieron 5 internamientos durante su embarazo (Tabla V).

Del total de los casos, 190 (68.5%) requirieron únicamente de dieta para lograr control metabólico, mientras que en 87 (31.4%) necesitaron, además administración de insulina. De las 174 pacientes clasificadas como diabéticas gestacionales A1, 143 (52.1%) lograron control con dieta y 30 (17.2%) además necesitaron insulina. De las 47 pacientes clasificadas como A2, 23 (48.9%) se manejaron con dieta y 24 (51.6) con dieta e insulina, 33 (58.9%) de las pacientes clasificadas como B1 (n=56) necesitaron insulina y 23 (41.1%) únicamente dieta (Tabla VI).

El control de las pacientes diagnosticadas mediante curva de tolerancia a la glucosa se logró con dieta en 139 (83.2%) pacientes y con adición de insulina en 24 (14.3%) del Grupo I. En el Grupo II, 12 (46.1%) únicamente con dieta y 14 (53.8%) requirieron además de insulina y en el grupo 3, 8 (44.4%) necesitaron insulina mientras que 10 (35.5%) sólo dieta.

EVOLUCION DEL EMBARAZO:

La enfermedad hipertensiva aguda del embarazo fue la princi-

pal complicación, presentándose en el 15.5% de las pacientes, seguida de la infección de vías urinarias en el 10.5% y del polihidramnios en el 6.4% de los casos (Tabla VII).

La cesárea fue la principal forma de resolución del embarazo, realizándose en 187 (67.5%) pacientes. 89 (32.1%) tuvieron un parto y en un caso se realizó legrado uterino por un --- aborto (Tabla VIII)

Recién nacido: Hubo un total de 266 recién nacidos vivos, 10 óbitos y 1 aborto. Del total 265 (96.3%) se clasificaron como productos de término y 10 (3.5%) pretérmino.

De acuerdo al peso en relación con la edad gestacional, 199 (72.1%) de los recién nacidos se clasificaron como eutróficos de término, 1 (0.36%) de término eutrófico, 66 (23.9%), 4 (1.4%) como pretérminos eutróficos, 1 (0.36%) pretérmino hipotrófico y 4 (1.4%) como pretérmino hipertróficos. No hubo casos de productos posttérmino.

En la Tabla IX, se describen los resultados de los recién nacidos. El peso promedio fue de $3,049 \pm 652.8$ gr. 265 recién nacidos vivos y 10 óbitos. El apgar inicial promedio fue de 7.6 ± 1.45 y el final de 8.86 ± 0.53 . El promedio del Silverman fue de 1.64 ± 0.95 .

El mayor peso promedio fue en el Grupo 3, con $3,626.1 \pm 754.3$ gr, seguido del Grupo 1 con $3,369 \pm 570.3$ gr. El peso promedio del Grupo 2, fue de $3,339.6 \pm 869.6$ gr. No hubo diferencia significativa entre los tres (Tabla X).

El 50.7% de los productos fue masculino, 49.2% femenino. No se encontró ningún caso de ambigüedad de genitales.

RECLASIFICACION:

A las seis semanas posteriores a la resolución del embarazo, se efectuó nueva curva de tolerancia a la glucosa. Sólo en 135 (48.7%) pacientes que acudieron a su cita para su reclasificación. De éstas, 31 (22.9%) quedaron finalmente catalogadas como portadoras de diabetes Mellitus II. En la Tabla XI se describen las glucemias de la curva de tolerancia a la glucosa.

Tabla I

EDAD MATERNA EN AÑOS			
GRUPO	N	RANGO	PROMEDIO
I	168	18 - 48	32.8 ± 5.76
II	26	24 - 37	31.6 ± 3.92
III	18	24 - 44	30.8 + 5.8

Tabla II

ANTECEDENTES MATERNOS	
ANTECEDENTE	%
FAMILIARES DIABETICOS	72.9
PRODUCTOS HIPERTROFICOS PREVIOS	28.1
MUERTE NEONATAL PREVIA	12.6
DIABETES GESTACIONAL PREVIA	4.6
PRODUCTOS OBITOS PREVIOS	3.6

Tabla III

ANTECEDENTES MATEROS POR GRUPO

ANTECEDENTE	G R U P O		
	I	II	III
FAMILIARES DIABETICOS	71.3	61.5	79.8
PRODUCTOS HIPERTROFICOS PREVIOS	25.8	66.2	44.4
MUERTE NEONATAL PREVIA	10.8	7.7	---
PRODUCTOS OBITOS PREVIOS	3.0	3.8	5.6
DIABETES GESTACIONAL PREVIA	1.8	3.8	5.6

Tabla IV

Valores de glucosa sérica (mg/dl) durante la curva de tolerancia a la glucosa (Promedio \pm D.E.) con los que se estableció el diagnóstico.

T I E M P O (M I N U T O S)			
0	60	120	180
80.06 \pm 38.8	199.05 \pm 88.1	181.8 \pm 73.8	143 \pm 73.7

Tabla V

NUMERO DE INGRESOS DURANTE EL EMBARAZO, NECESARIOS
PARA LOGRAR EL CONTROL METABOLICO

No. DE INGRESOS	%
1	57.9
2	29.9
3	8.4
4	3.7

Tabla VI

TRATAMIENTO PARA LOGRAR CONTROL METABOLICO
DURANTE EL EMBARAZO

GRUPO	DIETA (%)	INSULINA (%)
I	82.1	17.2
II	48.9	51.0
III	41.07	58.9

Tabla VII

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO
(PORCENTAJE)

COMPLICACIONES	%
TOXEMIA	15.5
INFECCION VIAS URINARIAS	10.8
POLIHIDRAMNIOS	6.4

Tabla VIII

RESOLUCION DEL EMBARAZO
(PORCENTAJE)

RESOLUCION	N	%
CESAREA	187	67.5
PARTO	89	32.1
ABORTO	1	0.38

Tabla IX

DATOS GENERALES DE LOS RECIEN NACIDOS

N	VIVOS	EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	PESO (GR)	TALLA (CM)	APGAR 1'	APGAR 5'	SILVERMAN
276	266	38.2 ± 2.7	3409.6	49.6	49.6	7.6	1.64
			±	±	±	±	±
			652.8	3.28	3.28	1.45	0.95

Tabla X

PESO DE LOS RECIEN NACIDOS EN LOS TRES GRUPOS

GRUPO	PESO (GRAMOS)
I	3,369 ± 570.3
II	3,339 ± 869.6
III	3,636 ± 754.3

Tabla XI

VALORES DE GLUCOSA SERICA (mg/dl) DURANTE LA CURVA DE TOLERANCIA
 ORAL A LA GLUCOSA (RPMEDIO \pm D.E.) CON LOS QUE SE ESTABLECIO EL
 DIAGNOSTICO DE DIABETES MELLITUS A LAS SEIS SEMANAS DE LA
 RESOLUCION DEL EMBARAZO.

T I E M P O (M I N U T O S)				
0	30	60	90	120
84.35 \pm 29.9	145.05 \pm 59	165.45 \pm 63	143.9 \pm 61.6	126.4 \pm 53.9

DISCUSION

En el presente estudio se analiza la experiencia institucional sobre diabetes gestacional, así como la incidencia de diabetes mellitus posterior a la resolución del embarazo.

La asociación entre el inicio de diabetes y el antecedente de historia obstétrica de productos macrosómicos, óbitos y muerte neonatal temprana, ha sido observada desde hace varias décadas, introduciéndose el concepto de diabetes gestacional a partir de 1952. Los estudios iniciales mostraron una asociación entre el grado de intolerancia a la glucosa y la morbimortalidad perinatal. Observaciones subsecuentes relacionaron la presencia de diabetes gestacional con macrosomía fetal; morbilidad fetal como hipoglucemia, policitemia e hiperbilirrubinemia, así como un mayor riesgo de presentar intolerancia a la glucosa posterior a la resolución del embarazo. De ahí la importancia de detectar las pacientes de riesgo de desarrollar diabetes gestacional con el objeto de reducir la morbimortalidad perinatal así como de identificar oportunamente aquellas que se clasificarán como diabetes manifiesta (32).

En la literatura existen pocos estudios que analizan los antecedentes de riesgo para diabetes gestacional. Encontramos que el 72,9% de las pacientes tenían antecedentes familiares

de diabetes mellitus, siendo el familiar más comúnmente afectado la madre. En nuestro estudio este antecedente fue más frecuente en el Grupo III (79.8%) habiendo una diferencia significativa con el grupo II y el Grupo I, lo que traduce una predisposición genética de la intolerancia a los carbohidratos. El segundo factor de riesgo fue el antecedente de productos macrosómicos, presente en el 28.1% de los casos, que encontramos con mayor frecuencia en el Grupo II, mientras que el antecedente de productos óbitos se presentó más comúnmente en las pacientes del Grupo III. Por otro lado, Gaudier y cols., encontraron recurrencia de diabetes gestacional en un 52% de las pacientes estudiadas (33). En nuestro estudio sólo el 4.6% de los casos tenían antecedentes de diabetes gestacional previa, antecedente que fue más frecuente en el Grupo III.

En las 277 pacientes estudiadas, la edad promedio fue de 31.5 ± 5.7 años, lo cual corresponde a lo reportado, sin embargo, no encontramos diferencia significativa entre los tres grupos, tal como lo describen Metzger y Freinkel que encontraron una mayor edad en las pacientes clasificadas como portadoras de diabetes gestacional B1 (5).

El uso de factores de riesgo para la detección de diabetes gestacional, ofrece tan sólo una sensibilidad del 63% y una especificidad del 56%, lo cual significa que el 37% de las diabé-

ticas gestacionales pasarán desapercibidas (18). Tomando en cuenta lo anterior, en las memorias del Second International Workshop Conference on Diabetes Gestational, se recomienda la prueba de 50 gr de glucosa y determinación de glucemia a la hora durante la semana 24 a 28 de gestación para el tamizaje de las pacientes con alto riesgo (20). Haciendo caso de lo anterior, la edad gestacional promedio en que se realizó el tamiz en el presenta estudio fue 24.5 ± 9 semanas. En aquellas pacientes con resultado alterado (glucemia igual o mayor a 140 mg/dl), se les efectuó una curva de tolerancia a la glucosa oral a la edad promedio de 29.5 ± 5.4 semanas y se utilizaron los criterios de O'Sullivan y Mahan para la interpretación de los valores (22).

La diabetes gestacional afecta del 1 al 5% de los embarazos (1) y en el Instituto Nacional de Perinatología representa el 42.2% de las pacientes con algún tipo de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (3), lo cual es alto comparado con la mayor serie reportada sobre diabetes y embarazo, donde ocupó el 22.6% de 5,288 pacientes con diabetes y embarazo (34). Esto coincide con la mayor incidencia en mujeres hispanas reportada en la literatura internacional (4, 5, 6).

Una vez establecido el diagnóstico de diabetes gestacional,

la evolución de la gestación y su producto dependerá en gran parte del control metabólico, en este sentido, existen evidencias de que los niveles medios de glucosa sanguínea por arriba de 100 mg/dl, se han asociado con un incremento significativo de la morbimortalidad perinatal, por lo que en la mayoría de los centros hospitalarios se intenta mantener la glucemia por debajo de 120 mg/dl.

En general se considera que los fetos de aquellas mujeres que sufren hiperglucemia solamente durante el embarazo, son igualmente sensibles a los niveles medios de glucosa, que los fetos de madres portadoras de diabetes diagnosticada antes del embarazo. Por esta razón, se deben utilizar estrictamente las mismas medidas de control metabólico en las pacientes portadoras de diabetes gestacional que en aquellas portadoras de diabetes manifiesta (34).

La piedra angular del tratamiento en la diabética gestacional, es la dieta; si esto no mantiene los niveles de glucosa en ayuno por debajo de 105 mg/dl y abajo de 120 mg/dl antes de la comida y de la cena, se debe añadir insulina de acuerdo a los requerimientos de cada caso. De las 277 pacientes estudiadas, la mayoría (68.5%) se controlan únicamente con dieta para lograr el control metabólico. Como es de esperarse y de acuerdo

a lo reportado en la literatura, las pacientes clasificadas como diabetes gestacional A1, se controlaron la mayoría (82.1%) con dieta, mientras que las pacientes clasificadas como B1 requirieron insulina en el 58.9% de los casos. Esto está en relación directa con la severidad de la intolerancia y pudiera ser un factor pronóstico para la persistencia de diabetes después del embarazo, o bien, sugerir la presencia de diabetes no diagnosticada antes del embarazo.

La frecuencia de complicaciones maternas en nuestras pacientes corresponde a lo reportado en la literatura: encontramos que la toxemia fue la más frecuente, presentándose en un 15% de los casos. Cousins (34) la reporta en un 15% de las pacientes, Goldman (35) en un 8% contra un 4% del grupo control y Pettitt (36) en un 21% haciendo una comparación de su frecuencia en 3 grupos de pacientes, de acuerdo a los resultados de la glucemia postprandial a las 2 horas menos de 140 mg/dl, entre 140 y 199 mg/dl y mayor de 200 mg/dl, no encontrando diferencia significativa entre los tres. En estos estudios también fue la complicación más frecuente. Encontramos que la infección de vías urinarias fue la segunda complicación en frecuencia presentándose en un 10% de los casos, frecuencia mayor que el 4.3% reportado por Cousins (34). Por otro lado, Goldman (35) no demostró diferencia en relación con la población embarazada no diabética. El polihidramnios se presentó en el 6.4% de nues-

tro grupo, cifra similar a la reportada por Cousins (5.3%) (34). Ambas cifras mayores que en la población no diabética (0.5 a 1%) (34).

En lo que respecta a la forma de resolución del embarazo, la frecuencia de cesárea (67.5%) fue significativamente mayor que la reportada por Goldman (35) y Cousins (34), 35.3% y 20.4% respectivamente. Posiblemente en esta diferencia influya el que muchas de las pacientes que son sujetas a búsqueda de diabetes gestacional tienen otras patologías de base por las que ingresan al Instituto Nacional de Perinatología.

La tasa de mortalidad perinatal (por 1,000 nacidos vivos) asociada con diabetes gestacional fue de 36.1, la cual corresponde a la establecida en el estado de Washington en el período comprendido entre 1979 y 1980 (1). Por otro lado, en el National Natality and Fetal Mortality Surveys, se determinó una tasa de mortalidad perinatal de 2.79 (1). En los tres estudios la mortalidad materna fue nula. En nuestras pacientes de los 10 productos óbitos, 8 eran hijos de madres clasificadas como diabetes gestacional B1, lo que habla de una relación con el grado de hiperglucemia y descontrol metabólico. El número de pacientes es insuficiente para establecer una tasa de morbilidad.

El peso promedio de los recién nacidos ($3,409 \pm 625.8$ gr)

fue similar al encontrado en el National Natality and Fetal Mortality (3,466 gr) (1). Hollingsworth encontró diferencia significativa entre el peso promedio de productos de madres con diabetes gestacional (3,574 \pm 570 gr) y un grupo control (3,368 \pm 60 gr) (6). En nuestro estudio no hubo diferencia significativa entre los tres grupos de diabetes gestacional en relación con el peso del recién nacido.

Goldman (35) encontró una frecuencia del 7% de productos mayores de 4,200 gr en comparación con un 3.5% del grupo control. En nuestro estudio se consideró como productos hipertróficos a los de más de 4,000 que representaron el 23.9% de los recién nacidos.

De las 277 pacientes estudiadas, únicamente 135 (48.7%) acudieron a realizarse la curva de tolerancia a la glucosa a las seis semanas, de éstas, 31 (22.9%) fueron diagnosticadas como diabetes mellitus II. Este porcentaje es alto comparado con la frecuencia encontrada en la curva a las seis semanas reportada en la literatura. Kjos, Buchanan y cols (26), la reportaron en un 9% mientras Catalano y Vargo (30) la determinaron en un 2.9% de 103 pacientes estudiadas. Sin embargo, corresponde a la descrita por Oats y Beischer (27), quienes encontraron una frecuencia de diabetes mellitus II en el 24%

de las pacientes postparto y en el 30% de las pacientes post-cesárea.

La alta frecuencia de diabetes mellitus encontrada en nuestro estudio, sugiere que algunas pacientes eran diabéticas no diagnosticadas antes del embarazo. Seguramente en un estudio a largo plazo aumentaría la frecuencia de diabetes posterior a la gestación, como se demuestra en los estudios de O'Sullivan (25), quien encontró una frecuencia de 59 a 60% después de 15 a 16 años post resolución del embarazo; en los trabajos de Metzger (5) determinando una incidencia de 95% durante el primer año en las pacientes clasificadas como B1; en los estudios de Ali y Alexis (28) demostrando una frecuencia de 62% en un período de 3.5 a 6.5 años; en los estudios de Henry y Beischer (29) quienes encontraron una frecuencia del 40% en 17 años y en los trabajos de Damm y Kuhl (31) quienes determinaron diabetes mellitus II en el 17.4% de las pacientes durante los dos primeros años postparto.

CONCLUSIONES

- 1.- Debido a la asociación con una mayor morbimortalidad perinatal, la diabetes gestacional debería descartarse en toda mujer embarazada.
 - 2.- En la población estudiada, el factor de riesgo más frecuente, fue el antecedente de familiares diabéticos seguidos del antecedente de productos macrosómicos.
 - 3.- El diagnóstico debe establecerse mediante la curva de tolerancia a la glucosa. En nuestro estudio predominó la diabetes gestacional A1 (79.1%).
 - 4.- El uso de insulina para lograr el control metabólico se requirió en los tres grupos de diabetes gestacional, siendo significativamente más frecuente en el grupo de diabetes gestacional A2 y B1 que en el A1.
 - 5.- La complicación materna más frecuente fue la enfermedad hipertensiva aguda del embarazo, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura.
-
- 6.- No hubo diferencia significativa entre el peso de los recién nacidos en los tres grupos de diabetes gestacional.

- 7.- La diabetes gestacional representa un riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus persistente. El 22.9% del total de las pacientes estudiadas fueron clasificadas como diabetes mellitus II mediante la curva de tolerancia a la glucosa seis semanas posterior a la resolución del embarazo.
-

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Sepe SJ, Connel FA, Geiss SL: Gestational diabetes: incidence maternal characteristics and perinatal outcome. *Diabetes* 1985; 34 (Supp 2): 13-16.
- 2.- Wilkerson HJ, O'Sullivan JB: A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies. *Diabetes* 1963; 12: 313-18.
- 3.- Ramírez TA, Barranco JA, Espinosa de los Monteros MA y cols.: Alteración del metabolismo de la glucosa durante la gestación: experiencia institucional. *Ginec Obstet Méx* 1992; 60: 217-25.
- 4.- Forsbach G, Contreras-Soto J, Fong G et al: Prevalence of gestational diabetes and macrosomic newborns in a mexican population. *Diabetes Care* 1988; 11: 235-8.
- 5.- Metzger BE, Bybee DL, Freinkel N: Gestational diabetes mellitus. Correlations between the phenotypic and genotypic characteristics of mother and abnormal glucosa tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 1985; 34 (Supp 2): 111-115.
- 6.- Hollingsworth DR, Vaucher V, Yamamoto TR: Diabetes in pregnancy in mexican-americans. *Diabetes Care* 1991; 14 (Supp

- 3): 695-705.
- 7.- Kalkhoff RK, Richardson BL, Beck P: Relative effect of pregnancy, human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects. *Diabetes* 1969; 18: 153-56.
- 8.- Rosenthal HE, Sleuwhite WR, Sandberg AA: Transcortin: a corticosteroid-binding protein of plasma: X. cortisol and progesterone interplay and unbound levels of these steroids in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 352.
- 9.- O'Connel M, Welsh GW: Unbound plasma cortisol in pregnant and envoid E-treated women as determined by ultrafiltration. *J Clin Endocrinol Metab* 1969; 29: 53-57.
- 10.- Brow JB: Urinary excretion of estrogens during pregnancy lactation and the re-establishment of menstruarion. *Lancet* 1956; 1: 704-6.
- 11.- Freinkel N: The effect of pregnancy on insulin hemoestasis. *Diabetes* 1964; 13: 260-2.
- 12.- Gavin JR, Ruth J, Neville DM: Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentration; a direct demonstration in cell culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974; 71: 84-8.
-
- 13.- Burt RL: Peripheral utilization of glucose in pregnancy:

- insuline resistance. *Obstet Gynecol* 1965; 25: 43-6.
- 14.- Beck P: Progesterin enhancement of plasma insulin response to glucose in rhesus monkey. *Diabetes* 1969; 18: 146-49.
- 15.- Cousins L: Insulin sensitive in pregnancy. *Diabetes* 40 (Suppl 2): 39-41-4.
- 16.- Feling P, Kim YC: Aminoacid metabolism during starvation in human pregnancy. *J Clin Invest* 1972; 51: 192-95.
- 17.- Metzger BE: Summary and recommendations of the third international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (Supp 2): 197-201.
- 18.- O'Sullivan JB, Mahan GI, Charles D, Bantrow RV: Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 895-99.
- 19.- Carpenter MW, Couston DR: Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 114: 768-712.
- 20.- Freinkel N: Summary and recommendations of second international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34 (Supp 2): 123-126.
- 21.- Javanovich L, Petersen M: Screening for gestational diabetes
-

- optimum timing and criteria for retreating. *Diabetes* 1986; 34: 21-23.
- 22.- O'Sullivan JB, Mahan M: Criteria for oral glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-85.
- 23.- Freinkel N, Metzger BE: Pregnancy as a tissue culture experience: The critical complications of maternal metabolism for fetal development in pregnancy, metabolism, diabetes and the fetus. *Ciba Foundation Symposium 63, Excerpta Medica, Amsterdam: 3-28.*
- 24.- O'Sullivan JB: Long term follow up gestational diabetes in early life. *Camerini-Davalos RA and Cole HS, Eds. New York Academia Press, Inc. 1975: 503-10.*
- 25.- Nestman J, A. dersen G: Follow-up study of 360 subjects with abnormal carbohydrate metabolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 421-25.
- 26.- Kjos SL, Buchanan TA, Greespoon JS, et al: Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. *Obstet Gynecol* 1990; 163: 93-8.
- 27.- Oats JS, Beischer LA: The persistence of abnormal glucose tolerance after delivery. *Obstet Gynecol* 1990; 95: 397-401.
-

- 28.- Ali Z, Alexis S: Occurrence of diabetes mellitus in Trinidad. *Diabetes Care* 1990; 13: 527-9.
- 29.- Henry OA, Beischer NA: Long term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1991; 5: 461-83.
- 30.- Catalano FM, Vargo KM: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in woman with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 914-9.
- 31.- Damm P, Kuhl C, Belleisen A et al: Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 607-615.
- 32.- Carpenter MW: Testing for gestational diabetes. En "Diabetes Mellitus in pregnancy, principles and practice". Reece E.A. and Coustan D.R. Editores. Churchill Livingstone; 1988; 423-39.
- 33.- Goudier F, Hauth J, Polst N: Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 755-758.
- 34.- Cousins L: Obstetric complication en "Diabetes Mellitus in pregnancy, principles and practice". Reece E.A. and Coustan D.R. Editores. Churchill Livingstone; 1988; 455-

468.

- 35.- Goldman M, Kitzmiller J, Abrams B et al: Obstetric complications with GDM: Effects of maternal weight. Diabetes Spectrum 1992; 5: 41-42.
-