

11227
29.15

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL 20 DE NOVIEMBRE

I.S.S.S.T.E.

FACTORES DE RIESGO EN LA DIABETES GESTACIONAL EN

POBLACION DERECHOHABIENTE DEL I.S.S.S.T.E.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DR DAVID ESCARCEGA BARBOSA

MEXICO, D.F.

FEBRERO DE 1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

GENERALIDADES

Después de la introducción de la insulina por Banting y Best en 1922, la diabetes mellitus ha sido una complicación relativamente frecuente en el embarazo. La diabetes gestacional representa, según los reportes, entre el 1 y el 5% de todas las mujeres gestantes, lo que equivale a 60 000 y 90 000 casos por año en los E.E.U.U.. Antes de la aparición de la insulina la mortalidad de la diabética embarazada era casi del 100%. Hoy en día, la morbimortalidad en la diabetes gestacional se está acercando a la de la mujer no diabética. Esto se ha logrado gracias al estricto control de los niveles de glucosa en sangre a través del embarazo, así como, del trabajo en equipo que requiere tal cuidado, teniendo como primer peldaño la detección oportuna de estas pacientes.

En la República Mexicana, desconocemos la verdadera incidencia así como los factores de riesgo para nuestra población, lo cual es necesario para optimizar los recursos de escrutinio, determinantes para el desarrollo de programas de salud y Medicina Preventiva, como preludeo para la captación de pacientes que requieren manejo de segundo y tercer nivel.

I N T R O D U C C I O N

La diabetes gestacional se ha definido como una intolerancia a los carbohidratos de intensidad variable, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo [1,2,-10] siendo catalogado como un problema heterogéneo de incidencia variable en diversas partes del mundo, independientemente de si es utilizada o no la insulina, o si persiste la intolerancia después del mismo, ni tampoco excluye la posibilidad de que la alteración haya estado presente antes del embarazo [3,7,11,16]. Los reportes en la literatura medica indican una incidencia que varía del 1 al 5% [4,5,6,7] representando, el 80% de las mujeres gestantes con diabetes [4,9].

Desde el siglo pasado, Bouchardat, famoso clinico francés, nunca observó una mujer diabética embarazada. De 1898 a 1917, el Dr Elliot P. Joslin trató 1300 enfermas con diabetes, siendo iguales en edad y sexo, de las cuales únicamente lograron embarazarse 10, de las que resultaron 4 productos nacidos vivos, 3 muertes intrauterinas y 3 muertes fetales [8,15,20,23,27]. Siendo el pico de la muerte fetal a las 36 semanas, asociándose las muertes a toxemia. Cuando el momento del parto ocurrió antes de este evento, la muerte neonatal reemplazó a la muerte intrauterina, habiéndose reportado una sobrevivida de 54%

I N T R O D U C C I O N

La diabetes gestacional se ha definido como una intolerancia a los carbohidratos de intensidad variable, con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo [1,2,-10] siendo catalogado como un problema heterogéneo de incidencia variable en diversas partes del mundo, independientemente de si es utilizada o no la insulina, o si persiste la intolerancia después del mismo, ni tampoco excluye la posibilidad de que la alteración haya estado presente antes del embarazo [3,7,11,16]. Los reportes en la literatura medica indican una incidencia que varía del 1 al 5% [4,5,6,7] representando, el 80% de las mujeres gestantes con diabetes [4,9].

Desde el siglo pasado, Bouchardat, famoso clinico francés, nunca observó una mujer diabética embarazada. De 1898 a 1917, el Dr Elliot P. Joslin trató 1300 enfermas con diabetes, siendo iguales en edad y sexo, de las cuales únicamente lograron embarazarse 10, de las que resultaron 4 productos nacidos vivos, 3 muertes intrauterinas y 3 muertes fetales [8,15,20,23,27]. Siendo el pico de la muerte fetal a las 36 semanas, asociándose las muertes a toxemia. Cuando el momento del parto ocurrió antes de este evento, la muerte neonatal reemplazó a la muerte intrauterina, habiéndose reportado una sobrevida de 54%

de lactantes entre 1924 y 1938. [15,20,30].

Después de la introducción de la insulina por F.G. Banting y C.H. Best en los albores de la década de los veintes, la diabetes mellitus gradualmente se convirtió en una complicación relativamente común del embarazo. Durante las dos siguientes décadas, sin embargo, las tasas de mortalidad reportadas en los fetos y neonatos con esta complicación varió desde casi 0 a 70% o más. Estas grandes variaciones resultaron de las diferencias en la severidad de la enfermedad y el grado de complicaciones asociadas en cada caso reportado.

El tratamiento actual de la diabetes ha permitido un aumento en el número de jóvenes diabéticas que alcanzan la edad reproductiva así como la capacidad de procreación [20,23,30,35].

Al aumentar la incidencia de esta complicación del embarazo, se ha identificado otro grupo de pacientes con una alteración en la tolerancia a los carbohidratos durante el embarazo: la diabética gestacional. Estas mujeres aparentemente sanas, presentan complicaciones maternas y fetales en una escala mayor que las gestantes normales. Las alteraciones metabólicas durante el embarazo complicado con diabetes crean un ambiente desfavorable en el desarrollo del feto [8,9,15,23,24,29,34,36,47].

La doctora Priscilla White de la clínica Joslin en

Boston, fue la primera en realizar una clasificación clínica de la diabetes basada en la edad de inicio del padecimiento, duración de la enfermedad y la presencia de enfermedad aterosclerótica o renal asociada, dando con ello, una predicción parcial de la evolución de la paciente durante el embarazo y la probabilidad que el recién nacido pueda tener de sobrevida [10]. Por otro lado, los autores ingleses establecen una clasificación simplificada proponiendo: diabetes gestacional, diabetes sin complicaciones y diabetes con complicaciones [6,10]. La clasificación de Tyson y Feling de la diabetes química revelada con la prueba de tolerancia a la glucosa está diseñada para identificar a la mujer "prediabética" [11], agregando la prueba de insulina inmunoreactiva: A1 es glucosuria con una prueba de tolerancia positiva e insulinopenia; A2 una prueba de tolerancia a la glucosa anormal con hiperinsulinismo y A3 es obesidad con prueba de tolerancia a la glucosa anormal e insulinopenia [5,22,24,25,52].

La tolerancia a la glucosa se modifica como parte de los cambios metabólicos del embarazo normal particularmente durante el segundo y tercer trimestre. Los procesos fisiológicos pueden dividirse en dos partes: la primera mitad del embarazo corresponde a una fase anabólica, asociada con un incremento de la secreción de estrógenos y progestágenos llevando a un aumento de la actividad

de las células beta del páncreas y de la producción de insulina, que a su vez incrementa el almacenamiento de glucógeno y grasas [13,14,19,26].

La segunda parte del embarazo representa la fase catabólica asociada a cambios hormonales propios del embarazo. La "diabetogenicidad" del embarazo se relaciona con tres factores: 1) el desarrollo de resistencia a la insulina; 2) el aumento en la velocidad de degradación de la insulina y 3) la falla en la formación de la misma para satisfacer las necesidades fisiológicas [13,14,26,38, 46,47].

El antagonismo a la insulina como potencial diabetogénico en el embarazo se debe en parte a la elaboración de una hormona conocida como lactógeno placentario, aislada por Josimovich y Mc Laren como una proteína placentaria, que exhibe una reacción cruzada contra la hormona del crecimiento humana [12].

Existe un marcado sinergismo entre estas dos, de tal manera que potencializa los efectos conocidos de la hormona de crecimiento humana (HCH) contra la insulina. Las proteínas lipolíticas de los extractos placentarios (lactógeno placentario) son similares a las de la HCH, la cual puede ser en parte responsable de la elevación de los ácidos grasos libres que se observa en las embarazadas. Se ha sugerido que el aumento en la utilización de la glucosa sirve como estímulo para la movilización de

grasa materna [12,13]. La elevación de los niveles de ácidos grasos libres reduce la magnitud de la glucólisis a través de la inhibición de la enzimas piruvatocinasa y fosfofructocinasa, provocando un bloqueo de la fijación de glucosa celular en el músculo y por lo tanto hiperglucemia; aunque también se ha sugerido un defecto a nivel del postreceptor, o sea que un aumento en la lipólisis inducida por factores placentarios y la HCH tiende a elevar la glucosa sanguínea, llevando a una insulínogénesis materno-fetal, por lo que una mujer con disminución en la reserva insulínica puede desarrollar diabetes gestacional [7,14,26,46,47,48].

El catabolismo de la insulina dentro de la placenta se ha reportado incrementado lo que reduce la vida media efectiva de la insulina circulante [7,13].

Recientemente se observaron diferencias en las características fisiopatológicas de las pacientes con antecedentes de diabetes gestacional, en relación a la obesidad y al peso ideal. Las primeras se caracterizaron por un aumento en la insulina plasmática así como un aumento en la respuesta insulínica a la prueba de tolerancia a la glucosa, indicando un incremento en la resistencia, el segundo grupo observó una deficiencia relativa en la producción de insulina [24,25,26].

Independientemente del mecanismo de producción, el

resultado final es una hiperglucemia materna, que a su vez condiciona hiperglucemia e hiperinsulinemia fetal, incrementándose el metabolismo glucolítico, dando como resultado un aumento del peso del producto [18,27,28].

Lo anterior origina un incremento significativo de cesáreas y partos traumáticos que provocan una morbilidad neonatal significativa [5,15,18,21,23,28,29,30].

Otras complicaciones fetales reportadas son: hiperinsulinemia, por el mecanismo antes descrito que se ha asociado a un retardo en la maduración pulmonar fetal [31]. Otras formas de morbilidad incluyen hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hipocalcemia y policitemia [15,23,27].

Los regímenes de tratamiento que enfatizan el control fisiológico de la glucosa ha demostrado reducir considerablemente las muertes fetales y disminuir la incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal [15,28], sin embargo no se ha podido determinar el grado necesario de control de la glucemia para abatir la morbilidad [21,32].

En cuanto a la asociación de abortos espontáneos y diabetes mellitus existen controversias en la literatura [33,34,35].

Las tasas de mortalidad perinatal asociada a diabetes ha disminuido al 2-5%, 50% de tales muertes se deben a malformaciones letales. Estas alteraciones congénitas se han asociado a descontrol temprano, especialmente antes

de la concepción [29,30,36].

Aunque la mayoría de las complicaciones de la diabetes gestacional afectan al producto, la madre también está propensa a ciertos riesgos como el parto traumático y la cirugía debidos a productos macrosómicos [20,29,37].

Las complicaciones maternas secundarias a la diabetes han sido ampliamente estudiadas por White [10], la que indica que la evolución de la angiopatía está íntimamente relacionada con el descontrol metabólico durante la gestación.

Sin embargo un adecuado control produce remisión de las lateraciones vasculares [38].

Se concluye de lo antes mencionado, que el embarazo complicado don diabetes representa un aumento del riesgo de muerte fetal, lo que varía dependiendo de la severidad de las complicaciones maternas existentes [5,11,16,17,18,-19,20,21,22,23].

El estudio epidemiológico de la diabetes gestacional debe encaminarse hacia la captación de todas las mujeres embarazadas con esta complicación, ya que se reporta que más de la mitad de éstas desarrollarán diabetes mellitus en forma permanente [2,3,6].

Se han identificado factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes gestacional como: obesidad, antecedentes familiares de diabetes mellitus, embarazos

previos complicados (polihidramnios, macrosomía, óbito, aborto habitual y muerte perinatal), hipertensión arterial edad mayor de 35 años y glucosuria persistente [46]. Aunque algunos autores no los consideran buenos indicadores de selección [2,40,41], otros recientemente han confirmado su validez [42]. Ante esta discrepancia se considera conveniente realizar prueba de escrutinio en toda mujer embarazada entre la 24 y 28 semanas de gestación [3,43,44, 45].

Por último, se recomienda un control estrcho del binomio durante todo el embarazo [2,3,22,28,29,32,37]. La euglicemia materna, es el objetivo primordial del tratamiento pudiéndose lograr hasta en un 85% de las pacientes con dieta únicamente y el restante mediante la administración de insulina [15,22,28,29,47,48]. De igual manera, es importante la evaluación continua del crecimiento fetal mediante ultrasonografía, así como, tratar oportunamente las enfermedades concomitantes particularmente: hipertensión, preeclampsia, infecciones y enfermedades renales [3].

J U S T I F I C A C I O N

Es un hecho que desconocemos las características particulares de la diabetes mellitus gestacional en nuestro país. La literatura mundial refiere que el embarazo complicado con diabetes, determina un aumento en las complicaciones materna y fetales, asimismo, que su control adecuado resulta en una tasa de complicaciones muy similar a la de la población general.

Por ende, consideramos conveniente tratar de identificar tales particularidades, ya que la solución del problema comienza en su identificación. La diabetes mellitus en la población mexicana se ha descrito con una mayor frecuencia que en la población sajona por lo cual consideramos que no es pertinente extrapolar los resultados de las investigaciones clínicas extranjeras en forma simplista a nuestra población.

Intentar determinar la incidencia y los factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus gestacional justifican la elaboración del presente estudio.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

O B J E T I V O S

- 1) Conocer la incidencia de la diabetes gestacional en pacientes derechohabientes del H.R. 20 de Noviembre.
- 2) Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional en la población mexicana
- 3) Informar, educar y tratar (en su momento) a las pacientes con diabetes mellitus gestacional.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Desde mayo hasta octubre de 1988, se revisaron 122 pacientes embarazadas de las clínicas de Medicina Familiar del I.S.S.S.T.E. (del Valle, Ermita, Iztapalapa y Narvar-te).

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1.- Ser derechohabiente del I.S.S.S.T.E.
- 2.- Edad gestacional entre 24 y 28 semanas.
- 3.- No ser diabética conocida.
- 4.- Aceptar los procedimientos subsecuentes del estudio.

Se excluyeron todas aquellas pacientes en tratamiento con esteroides o enfermedades intercurrentes.

A todas las pacientes se les interrogó sobre posibles factores de riesgo, a saber: obesidad (sobrepeso mayor del 20%), complicaciones obstétricas previas (macrosomía, polihidramnios, óbito fetal, muerte perinatal y aborto habitual), hipertensión arterial, glucosuria persistente, antecedentes familiares de diabetes mellitus de línea directa y edad mayor de 35 años.

De las pacientes que cumplieron con los criterios antes mencionados se les realizó determinación de glucemia en sangre venosa en ayunas mediante autoanализador en el H.R. 20 de Noviembre, que de haber sido igual o mayor de 105 mg%, se les hubiesen practicado los siguientes estu-

dios:

1.- Prueba de tolerancia oral a la glucosa con 50 gramos, que en caso de ser positiva se realizaría, 2) prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 gramos, para poder establecer el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional.

De los resultados encontrados, se obtuvo la media aritmética, aplicándose la x^2 a uno de ellos.

RESULTADOS

De las 122 pacientes revisadas, 114 cumplieron con los criterios, seis no se sometieron a la determinación de glucemia en ayunas y dos la realizaron en forma extemporánea.

La edad promedio fue de 27.03 años (rango de 17-41 años). Del total de pacientes 68 presentaron uno o más factores de riesgo (59.6%), de las cuales, 44 presentaban uno solo, 21 dos factores, tres con 3 factores y una con cuatro, que representaron el 64%, 30%, 4% y 2% respectivamente. Las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus familiar fueron 40 (35 %) constituyendo éste, el factor de riesgo más frecuente; se detectaron 28 pacientes con antecedentes de aborto siendo en tres en forma habitual (24.5% y 2.6% respectivamente). Las pacientes obesas fueron 17 (14.7%), finalmente la mortalidad perinatal se documentó en una paciente (1%).

El promedio de glucemia en ayunas fue de 75.6 mg% con un rango de 54 y 102 mg%. Las pacientes con factores de riesgo positivo tuvieron un promedio de glucemia de 76.6 mg%, mientras que las pacientes sin antecedentes presentaron 74.1 mg% sin observarse diferencia significativa.

No se realizó ninguna prueba de tolerancia a la glucosa.

D I S C U S I O N

Aunque los trabajos revisados de autores mexicanos no tenían como objetivo determinar la incidencia de la mujer diabética embarazada, sus series no corresponden con el porcentaje de diabetes gestacional, 80%, del total de mujeres gestantes [4]. Zarate documentó 50% de su grupo estudiado [53], mientras que Contreras Soto reportó 40% del total [37]. Asimismo consideramos que nuestra serie no es una muestra representativa para poder considerar como válido su resultado. Otros problemas en la realización del estudio es la falta de infraestructura adecuada para tal efecto, así como el desconocimiento del problema, inclusive por personal médico.

Por otra parte, el análisis de los resultados comparado con estudios realizados en población sajona [42] en la que establecen una asociación del 45.3% de pacientes con antecedentes para realización de prueba de escrutinio con glucosa oral, resultando en un 4.2% de incidencia de alteración en la prueba de tolerancia, mientras que en las pacientes sin antecedentes de riesgo representaron únicamente 2.1% de diabéticas gestacionales. De ahí que se consideró conveniente realizar estudios de selección en población con factores de riesgo, mientras que otros estudios consideran conveniente realizar estas pruebas

en población abierta [2,40,41]. En nuestra población consideramos conveniente establecer como programas de salud tales procedimientos, especialmente porque desconocemos las particularidades en nuestra población.

Existen diversidad de procedimientos de selección que han demostrado variaciones en su eficacia, pero que por otro lado, nos da alternativas en costo, riesgos y beneficios, tal es el caso de la determinación de niveles de proteínas séricas glucosiladas [50], prueba de tolerancia oral a la glucosa modificada [51] e inclusive determinaciones de glucosa capilar por reflectómetros portátiles que mediante correcciones han demostrado un buen índice de certeza diagnóstica.

Ante la problemática que representa la diabetes gestacional por las complicaciones que conlleva [5,11,16,17,18,19,20,21,22,23], la detección oportuna y el manejo adecuado han logrado abatir tales complicaciones, inclusive a niveles de la población general [2,3,15,28,29,32,37]. Por lo que reiteramos la necesidad de conocer la frecuencia de la diabetes mellitus gestacional en nuestra población.

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

- 1.- National Diabetes Data Group: Clasification and diagnosis of diabetes mellitus and others categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039, 1979.
- 2.- Freinkel N., Josimovich J., Conference Planning Committee American Diabetes Workshop-Conference on gestational diabetes. Summary and recomendations, Diabetes Care 3:499,1980.
- 3.- Gabbe S.G., Definition, detection and manegement of gestational diabetes. Obstet and Gynecol, 1986:67;121.
- 4.- Beard R.W., Hoet J.J., Is gestational diabetes a clinical entity? Diabetología, 1982;23:307.
- 5.- Gabbe S.G., Nestman J.H. et al, Management and outcome of class "A" diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol, 1977:127;465.
- 6.- National Diabetes Data Group. Second Summary and recommendations of the International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus, Diabetes 1985:35 (suppl 2):123-66.
- 7.- Levin M.E., Rigg L.A. et al, Pregnancy and diabetes, Arch Intern Med, 1986; 146:758-767.
- 8.- Carrington E.R., Shuman C.R., Evaluarion of prediabetic state during pregnancy, Obstet and Gynecol, 9:664, 1957.
- 9.- Longo L.A., Pregnancy complicating diabetes, Am J Obstet Gynecol, 1978, 130:2;227.
- 10.- White P., Classification of obstetric diabetes, Am J Obstet Gynecol, 130 (2), 1978:228-230.
- 11.- Tyson J.E., Feling P., Medical aspects of diabetes in pregnancy and the diabetogenic effects of oral contraceptives, Med Clin North Am, 55:947, 1971.
- 12.- Josimovich J.B., McLaren J.A., Presence in human placenta and and term pregnancy of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone, Endocrinol 7:209;1962.
- 13.- Freinkel N., Effects of conceptus on maternal metabolism during pregnancy, Excerpta Med Foundation, 1965.
- 14.- Pavilai G., Diony E.C., Dumont L.A., Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor

- defect in insulin action, J Clinic Endocrinol Metabol 82; 58:247.
- 15.- Landon M.B., Gabbe S.G., Neonatal morbidity in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Predictive value of maternal glycemia profiles, Am J Obstet Gynecol, 1987;156: 1089-95.
 - 16.- Gabbe S.G., Gestational diabetes mellitus, New E J of Med, 1986; 1023-24.
 - 17.- miller D.M., A reappraisal of "tight control" in diabetic pregnancies, Am J Obstet Gynecol, 1983;147:158.
 - 18.- Skyles J.S., O'Sullivan M.J., The relationship between maternal glycemia and macrosomia, Diabetes Care, 1980, 3: 433-4.
 - 19.- Moore P., Kolterman O., Insulin binding in human pregnancy: comparisions to the postpartum, luteal and follicular states, J Clinic Endocrinol Metab, 1981;52;937-41.
 - 20.- Dandrow R.V., O'Sullivan J.B., Obstetric hazards of gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol, 1966;96:1144.
 - 21.- Lanvin J.P., Lovelace D.R., Clinical experience with one hundred seven diabetic pregnancies, Am J Obstet Gynecol, 1983; 147:742.
 - 22.- Karlsson K., Jellmer K., The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level, Am J Obstet Gynecol 112:213-220; 1971.
 - 23.- Kitzmiller D.L., Diabetic pregnancy and perinatal morbidity, Am J Obstet Gynecol, 1978;131:560.
 - 24.- Catalamo P., Bernstein I., Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol, 1986, 155:1255-62.
 - 25.- Cheney C., Shragg P., Demonstration of heterogeneity in gestational diabetes by 400 Kcal breakfast meal tolerance test, Obstet Gynecol, 1985;65:17.
 - 26.- Ward W.K., Johnston C.W., Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with histories of gestational diabetes mellitus, Diabetes 1985: 34:861.
 - 27.- Pedersen J., The pregnant diabetic and her newborn. 2nd Ed. Baltimore Maryland. Williams and Wilkins 1977:211.
 - 28.- Goldberg J.D., Franklin B., Gestational diabetes: impact of home glucose monitoring on neonatal birth weight, Am J Obstet

- Gynecol 1986;154:546-50.
- 29.- Chin-Chu Lin, River J., Good diabetic control early in pregnancy and favorable fetal outcome, *Obstet Gynecol*, 67:51, 1986.
 - 30.- Nelson R., Diabetes and pregnancy control can make a difference, *Mayo Clinic Proc*, 1986:61, 825-29.
 - 31.- Engle M., Langan S.M., The effects of insulin and hyperglycemia on surfactant phospholipid biosynthesis in organotypic cultures of type II pneumocytes, *Biochem Biophys Acta*, 1983:753:6.
 - 32.- Leveno K.J., Haut J.C., Appraisal of "rigid" blood glucose control during pregnancy in the overtly diabetic woman, *Am J Obstet Gynecol*, 1979;135:853.
 - 33.- Miodovnik M et al, Incidence of spontaneous abortion rate among insulin dependent diabetic women, *Am J Obstet Gynecol*, 1987;154: 603.
 - 34.- Kalter, Editorial Diabetes Mellitus and spontaneous abortion, *Am J Obstet Gynecol*, 1987:603.
 - 35.- Miodovnik M., Mimovni F., Glycemic control and spontaneous abortion in insulin-dependent diabetic women, *Obstet Gynecol*, 1986;68: 366.
 - 36.- Fulrman K., Reitter H., Prevention of congenital malformations in infants of insulin-dependent diabetic mother, *Diabetes Care*, 1983; 6:219-23.
 - 37.- Contreras S.J., García R. Diabetes mellitus y embarazo. Plan para el control de las pacientes a nivel de consulta externa, *Rev Med IMSS*, 1987; 25:387.
 - 38.- Jovanovic L. Peterson C.M., Feasibility of maintaining normal normal glucose profiles in insulin dependent pregnant diabetic women, *Am J Med*, 1980; 68:105.
 - 39.- Peacick J., Hunter J.C., Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy, *Brit Med J*, 1979, 2:1333-6.
 - 40.- Jovanovich L., Petersen C.M., Gestational diabetes: a practical guide to diagnosis, *Practical Diabetology*, 1983;nov-dic 7-10.
 - 41.- Lanving D.P., Screening of high risk and general population for gestational diabetes. Clinical application and cost analysis, *Diabetes Mellitus* 34 (suppl 2) 24, 1985.

- 42.- Dietrich M.L., et al, Gestational diabetes screening in a private midwestern american population, Am J Obstet Gynecol, 1987; 156: 1403-9.
- 43.- Carpenter M.W., Coustan D.R., Criteria for screening test for gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol, 1982;144:768.
- 44.- Laving, Barden T.P., Clinical experience with a screening program for gestational diabetes, Am J Obstet Gynecol, 1981; 141:491.
- 45.- Merkatz I.R., Duchon M.A., A pilot community-based screening program for gestational diabetes. Diabetes Care, 1980;3:453-7
- 46.- Kalkhoff R., Schalch A.S., Diabetogenic factors associated with pregnancy, Trans Ass Am Phys 77:270,1964.
- 47.- Langer O., Gestational diabetes: Insulin requirements in pregnancy, Am J Obstet Gynecol 1987; 157:669-75.
- 48.- Leikin E., Denkins J., Prophylactic insulin in gestational diabetes, Obstet Gynecol, 1987, 70:587.
- 49.- O'Sullivan J.B. Mahan C.M. Screening criteria for high-risk geestational diabetes patients, Am J Obstet Gynecol, 1977; 116:895
- 50.- Bourgeois F.J., Gus M., Glycosylates serum protein level as a screening and diagnostic test for gestational diabetes mellitus, Am J Obstet Gynecol, 1986;155:493-6.
- 51.- Weiner C.P., Merk W., Diagnosis of gestational diabetes by capillary blood samples and portable reflectance meter: deviation of threshold values and prospectiva validation, Am J Obstet Gynecol, 1987;156:1085-9.
- 52.- Holford T., Screenig for gestational diabetes: one hour carbohydrate tolerance test performed by a virtually tastless polimer of glucose, Am J Obstet Gynecol, 1987;156:132-4.
- 53.- Zarate A., Canales E., Manejo de la diabética embarazada en un Hospital de Gineco-Obstetricia, Rev Invest Clin (Mex), 1982, 34;205-9.