

302927
10
24

"PREVALENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN
DERECHOHABIENTES DEL HOSPITAL GENERAL
ZONA No.1 DEL I.M.S.S. TAPACHULA, CHIAPAS."

TESIS QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACOBIOLOGO

PRESENTA:

CIELO YOLANDA LOPEZ ZWANZIGER



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.



JURADO ASIGNADO:

Presidente: Q.F.B. Santiago Salazar López
Vocal: Q.F.B. Esperanza Hernández Koelig
Secretario: M.C. Alma Miriam Novelo Torres
Suplente: M.C. Lino J. Reyes Trejo
Suplente: M.C. Agustín Palma de la Cruz

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

En el Hospital General Zona No. 1 del IMSS, Tapachula, Chiapas.

DIRECTOR DE LA TESIS:

Q.F.B. Santiago Salazar López (Asesor Interno)
M.C. Consuelo Chang Rueda (Asesor Externo)

SUSTENTANTE:

Clelo Yolanda López Zwanziger

AGRADECIMIENTOS

Al Q.F.B. **Santiago Salazar López** por la Asesoría y Dirección del presente trabajo de tesis.

A la M. C. **Verónica Rodríguez López** por su invaluable ayuda y sabiduría.

A la M. C. **Consuelo Chang Rueda** por sus conocimientos proporcionados en el desarrollo de éste trabajo.

Al Dr. **Gerardo Ruben Gamboa de Alba** por su colaboración y tiempo brindado.

A la Q.F.B. **Lupita González Aparicio** mi dilecta amiga por su comprensión y apoyo.

A la Q.F.B. **María Esther Zwanziger Ibáñez** por su valiosa ayuda y por infundirme ánimos para seguir adelante.

Al Dr. **Julio Marcos Zwanziger Ibáñez** por la ayuda profesional brindada.

Al **Personal Médico** del Hospital General del IMSS Tapachula, Chiapas.

Al **H. Jurado** por su valiosa colaboración en la Revisión de este trabajo.

DEDICATORIAS

*A mi DIOS que sin la fuerza que él me da día a día
y la experiencia de conocerlo a través de mi vida,
no hubiese yo llegado a este momento que es uno de los
más grandes que con la fe en EL he logrado.*

*A mis padres: ALEJANDRO Y CIELO
Que con sus esfuerzos, sacrificios y buenos ejemplos
han hecho que yo tenga la fuerza, la dedicación y el
esmero para lograr una más de mis metas.*

*A mis hermanas: ALEJANDRA, MARTHA, OFELIA Y KARINA
Por enseñarme que todo se logra con tenacidad y esfuerzo.*

*A mi querido hijo: JOSE ALEJANDRO
Para que con el ejemplo le brinde un estímulo
para las metas que él se fije.*

*A mi esposo: JOSE LUIS
Por su cariño y comprensión.*

A la memoria de :
Ofelia López Rodríguez +
Hector Fernández Zwanziger +
Julio Zwanziger Velasco +

INDICE

	Pág.
ABREVIATURAS	III
INTRODUCCION	IV
I.- OBJETIVOS	I
II.- GENERALIDADES	3
2.1.- Antecedentes Históricos	3
2.2.- Diabetes Y Embarazo	6
2.3.- Clasificación de La Diabetes	8
2.4.- Fisiopatogenia	9
2.4.1.- Diabetes Mellitus Tipo I	9
2.4.2.- Diabetes Mellitus Tipo II	10
2.4.3.- Diabetes Gestacional	10
2.4.4.- Diabetes Mellitus Secundaria	11
III.- DIABETES GESTACIONAL	13
3.1.- Asimilación de La Glucosa en el Embarazo	13
3.2.- Metabolismo Materno de Los Carbohidratos	14
3.3.- Fases Metabólicas de la Gravidéz	15

IV.- PRUEBA DIAGNOSTICA PARA DIABETES GESTACIONAL	18
4.1.- Prueba Oral De Tolerancia A La Glucosa	18
V.- MATERIAL Y METODO	20
5.1.- Población Estudiada	20
5.2.- Reactivos	20
5.3.- Material	21
5.4.- Equipo	21
5.5.- Método	22
5.5.1.- Técnica	22
5.5.2.- Calculo De Resultados	23
VI.- RESULTADOS	26
VII , - DISCUSION	28
CONCLUSIONES	39
APENDICE	40
BIBLIOGRAFIA	41

ABREVIATURAS

SÍMBOLO	SIGNIFICADO
ALAD	Asociación Latinoamericana de Diabetes.
α	Nivel de Significancia.
ALT-CTGG.	Alteración de la Curva de Tolerancia de la Glucosa durante la Gestación.
CFR	Con Factor de Riesgo.
CTGG	Curva de Tolerancia a la Glucosa durante la Gestación.
CTGO	Curva de Tolerancia a la Glucosa Oral.
DG.	Diabetes Gestacional.
g	gramos.
GPP	Glucosa Post - Prandial.
μ l	microlitros
mg/dl	miligramos por decilitro
ml	mililitros.
NDDG	National Diabetes Data Group.
SFR	Sin Factor de Riesgo.
HLA	Antígenos de Histocompatibilidad.
VN	Valores Normales.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus constituye un problema grave de salud pública; a nivel mundial se estima en 30 a 50 millones el número de diabéticos (18). En los países con alto nivel de vida, se cuenta con una prevalencia estimada de diabetes manifiesta en un 2 al 5% de la población. Se supone además que un 8 a 10% de la población tiene un trastorno de la tolerancia a la glucosa ("Diabetes subclínica"). La progresión de tal trastorno a una diabetes manifiesta depende también de factores adicionales (p.e; adiposidad, embarazo, stress, menopausia, edad entre otros). (30)

La diabetes es una enfermedad compleja que presenta distintas clases y grados de patología debido a una deficiencia absoluta o relativa de secreción de insulina, la cual provoca hiperglucemia, un conjunto de anomalías metabólicas debidas a alteraciones hormonales y una serie de complicaciones a largo plazo que afectan la mayor parte de aparatos y sistemas. El concepto de la enfermedad llamada diabetes a cambiado radicalmente en los últimos años. En la actualidad esta enfermedad es considerada como un síndrome heterogéneo de padecimientos que participan en común de una elevación de la glucosa sanguínea. (9,31)

En términos generales y en relación a su etiología la diabetes mellitus puede ser primaria o secundaria. Las causas intrínsecas de la diabetes primaria no se han esclarecido, sin embargo, existen numerosas pruebas de que diversos factores genéticos, inmunológicos, infecciones (virus) y ambientales juegan un papel etiológico importante. La diabetes secundaria comprende en general, todos aquellos trastornos consecutivos a daño pancreático (congénito o adquirido), enfermedades endocrinas y administración de drogas o productos químicos que pueden producir hiperglucemia.

Los métodos utilizados a nivel institucional, así como en laboratorios clínicos privados para determinar la concentración de glucosa en sangre son: Folin-Wu, Ortotolidina, glucosa-oxidasa, de los cuales, éste último es un método enzimático y es el más confiable al cuantificar glucosa verdadera tanto en suero como en plasma sanguíneo.

En la actualidad existen otros métodos para la evaluación del metabolismo de pacientes diabéticos en diferentes períodos como son: Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), Fructosamina, Microalbuminuria y Lípidos. Ya que en recientes estudios se ha revelado que niveles patológicamente elevados de glucemia provocan numerosas alteraciones bioquímicas y funcionales por las

cuales pueden explicarse las graves complicaciones diabéticas tardías de los ojos, riñones, sistema nervioso y vasos. (19, 30)

Cruz y Col. efectuaron la determinación de hemoglobina glucosilada en el control del paciente con diabetes mellitus tipo II; encontrándose que la HbA_{1c} representa un buen parámetro para informarnos del grado de compensación existente en las 4 a 8 semanas previas a su determinación (7).

Para una buena compensación metabólica se exige hoy normoglucemia. (30). En nuestro medio la diabetes gestacional prácticamente se diagnostica cuando la paciente tiene niveles de glucemia superiores a 105 mg/dl, o bien, curva de tolerancia a la glucosa oral para su detección.

Recientemente en la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD): se manifiestan algunos de los factores de riesgo más importantes para identificar diabetes gestacional como son: antecedentes genéticos, obstétricos, factores fetales, factores metabólicos y edad materna avanzada.

La aparición de la diabetes gestacional constituye un antecedente muy importante que marca la vida de la paciente que la padece, ya que en un futuro ésta persona tiene altas posibilidades de desarrollar diabetes mellitus.

Es importante determinar la prevalencia de la diabetes gestacional para tener las debidas precauciones que requiere ésta enfermedad y prevenirla, ya que empeora el pronóstico de morbilidad en la paciente misma y de su producto, pues hay una mayor incidencia de macrosomías, malformaciones, enfermedades hipertensivas del embarazo, entre otras complicaciones, en los embarazos diabéticos.

I.- OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la prevalencia de diabetes mellitus gestacional en mujeres con 24 y 31 semanas de amenorrea y que presenten factores de riesgo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1).- Evaluar la prevalencia de diabetes gestacional en pacientes dentro de las 24 y 31 semanas de amenorrea, mediante la determinación de una curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) y que presenten los siguientes factores de riesgo (Criterios de Inclusión):

a).- ANTECEDENTES GENETICOS:

Diabetes mellitus en familiares de primer grado:

Padres, hermanos, hijos.

b).- ANTECEDENTES OBSTETRICOS:

- Muertes perinatales sin causa conocida
- Abortos espontáneos
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Polihidramnios

c).- **FACTORES FETALES:**

- Macrosomía (Hijos de más de 4000 g)
- Malformaciones fetales

d).- **FACTORES METABOLICOS:**

- Obesidad al inicio del embarazo
- Ganancia excesiva de peso durante el embarazo
- Diabetes gestacional en embarazos anteriores
- Glucemia mayores de 90 mg/dl en ayunas

e).- **EDAD MATERNA AVANZADA:**

- Mayor de 35 años

2).- Detectar si dichos factores de riesgo son determinantes en la aparición de la diabetes gestacional.

II.- GENERALIDADES.

2.1.- ANTECEDENTES HISTORICOS:

La diabetes mellitus es una enfermedad conocida desde la antigüedad. A principios de la era cristiana, Areteo de Capadocia llama a ésta enfermedad "DIABETES" del verbo griego **DIABAINEN**; que significa "pasar a través de", ya que se pensaba que el cuerpo humano semejaba un tubo a través del cual pasaban los líquidos. Esta es una descripción de uno de los más notables síntomas de la diabetes: Una gran eliminación de orina (33).

Galeno.(siglo III).- Clasificaba a la diabetes mellitus como una enfermedad de los riñones e insiste en la poliuria, a la que achaca la caquexia de los diabéticos. (8)

Thomas Willis.(siglo XVII).- Médico Británico, observa que en algunos enfermos con diabetes la orina contenía azúcar y la denomina Diabetes Sacarina para distinguirlas de otros donde no había presencia de azúcar a pesar de haber grandes emisiones de orina, como en el caso de la Diabetes Insípida. (16).

Chevreul. (1815).- Químico Francés; identifica a la glucosa como el azúcar presente en la orina y hacia 1850 Claude Bernard desarrolla un método para cuantificar la glucosa en sangre (33).

Langerhans. (1869). De Berlín, descubre los islotes que llevan su nombre y poco después **Frerichs.** llama la atención sobre cambios en el páncreas de personas diabéticas fallecidas.

Best y Banting. (1882).- Trataron a un joven diabético de 14 años impidiéndole un coma diabético gracias a la utilización de insulina de páncreas de ternero.

Uno de los principales acontecimientos en la historia de la comprensión de la patología de la diabetes ocurrió en 1889 cuando **Oscar Minkowski** y el Barón **Joseph Von Mering** consiguieron extirpar el páncreas en perros. Anallzaron la orina de estos animales y encontraron altos niveles de glucosa además de que se provocaba la aparición de un síndrome parecido a la diabetes. (8)

Sanger y Col. (1956).- Establecieron la fórmula química de la insulina y la síntesis se realizó en 1964. (33,34)

Desde 1966 los trasplantes de páncreas se han venido realizando hasta en la actualidad, el cual provee una completa secreción de insulina por muchos años y una glucemia estable. A partir de 1981 han tomado mayor importancia éstos injertos porque actualmente se realizan en Estocolmo; trasplantes renal y pancreático combinado, el cual se ha visto han logrado mejores resultados. (32)

Desde el descubrimiento de la insulina hasta en la actualidad se han logrado muchos avances en el manejo y control de los pacientes con diabetes mellitus. La insulina humana difiere de las insulinas de origen animal porque es estructuralmente idéntica a la insulina producida por el páncreas en el cuerpo y por el proceso único de manufactura.

La insulina humana obtenida por técnicas de recombinación genética se sintetiza en una cepa especial de laboratorio, no patógena de la bacteria Escherichia coli, que ha sido modificada genéticamente mediante la adición de un gen humano para la producción de insulina. A este producto se le efectúa una modificación de una solución de cristales de insulina de zinc que proporciona una duración de acción diferente de la insulina rápida. El resultado es una insulina de acción intermedia de comienzo más lento que el de la insulina rápida y con acción más prolongada (un poco menos de 24 horas). Actualmente se encuentra en experimentación la insulina oral y nasal (17).

2.2.- DIABETES Y EMBARAZO.

En las últimas décadas los estudios de la diabetes y del embarazo han aportado conceptos nuevos para el diagnóstico y tratamiento del metabolismo anormal de la glucosa que ocurre durante el embarazo. (2)

Con el embarazo hay una serie de cambios hormonales, hay elevación de la gonadotropina coriónica humana, progesterona, lactógeno placentario y estrógenos que condicionan diversos cambios metabólicos en los que se incluye una mayor resistencia a la acción de la insulina a nivel celular, ello crea un desafío para las reservas pancreáticas de insulina, por lo que si éstas están disminuidas se favorecerá la aparición de diabetes gestacional o el agravamiento del control glucídico en los otros tipos de diabetes mellitus. La aparición de la diabetes gestacional constituye un antecedente muy importante que marca la vida de la paciente, que la padece, ya que en un futuro esta persona tiene altas probabilidades de desarrollar diabetes mellitus. (4)

Si bien el embarazo constituye un factor de descontrol en el metabolismo, también es cierto que la diabetes empeora el pronóstico de morbilidad y mortalidad a la paciente misma y a su producto, pues hay una mayor incidencia de óbitos, macrosomías, malformaciones, entre otras complicaciones, en los embarazos diabéticos que en los que no lo son. La madre diabética también

más frecuentemente presenta enfermedad hipertensiva del embarazo y complicaciones obstétricas secundarias a la macrosomía de sus productos.

Karlsson - Kjellmer evaluaron el número de muertes perinatales y malformaciones congénitas que ocurrían en productos de madres diabéticas durante la década de los 60's, y según niveles de glucemia. Se destacó, en estas observaciones, que la morbimortalidad ascendía según lo hacían las cifras de glucemia. (22) La mortalidad materna asciende a un 0.7% que es el doble de lo esperado para embarazadas sanas. (27).

Desde 1979 el grupo de expertos de la National Diabetes Data Group en los EUA, quedó en el acuerdo de que la diabetes gestacional estaría presente cuando encontrarán dos cifras por separado de glucemia en ayunas de 105 mg/dl o más.

Ahora si existen factores de riesgo y las cifras son menores que las diagnósticas se debe realizar la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO), con una carga de 100 g. de glucosa y a 3 horas (9).

Generalmente la CTGO se efectúa a las 24 y 31 semanas de amenorrea, para valorar más que nada la prevalencia e incidencia de diabetes mellitus gestacional en una población.

2.3.- CLASIFICACION DE LA DIABETES.

Como consecuencia de la investigación clínica y epidemiológica se ha logrado un acuerdo general en los criterios para el diagnóstico y la clasificación de la diabetes mellitus.

Actualmente el término de diabetes mellitus, más que una enfermedad describe a un grupo de enfermedades en las que el común denominador es la hiperglucemia; la clasificación actual de la diabetes mellitus se fundamenta más en criterios epidemiológicos y fisiopatológicos que en etiológicos, lo que hace posible que surjan modificaciones a medida que se conozca mejor la etiopatogenia de la enfermedad. Por ahora se reconocen cuatro clases que son:

1).- DIABETES MELLITUS TIPO I.

(Generalmente dependiente de insulina).

2).- DIABETES MELLITUS TIPO II.

(Generalmente no dependiente de insulina)

3).- DIABETES GESTACIONAL.

4).- DIABETES MELLITUS SECUNDARIA.

- Enfermedad pancreática.
- Disendocrinopatía (Cushing, tirotoxicosis, etc.).
- Trastornos genéticos.

2.4.- FISIOPATOGENIA.

2.4.1.- DIABETES MELLITUS TIPO I.

(Generalmente dependiente de insulina). Anteriormente llamada diabetes juvenil, ya que generalmente el padecimiento se inicia antes de los 15 años, aunque puede presentarse a cualquier edad; tiene un principio brusco, los síntomas de polidipsia, poliuria y polifagia progresan rápidamente y pueden desencadenar hasta una cetoacidosis diabética. Se acompaña de insulinoopenia intensa que progresa hasta el agotamiento de las células Beta, y dependencia de la aplicación de insulina para llevar una vida normal (1,9,30).

En su etiología tienen influencia importantes factores de autoinmunidad mediados por antígenos de histocompatibilidad (HLA), en especial HA-B8 y HA-15; con menor frecuencia HA-Cw3, HA-B7 y DRw2, anticuerpos anti-isloles. (31)

Los antígenos de histocompatibilidad, hacen susceptibles a las personas que los poseen a la acción de los virus, esta sería la causa del daño a las células Beta de los islotes de Langerhans. El virus que con mayores posibilidades, parece ser el responsable de la diabetes es el virus Coxsackie B4. (31,33)

2.4.2.- DIABETES MELLITUS TIPO II.

(Generalmente no dependiente de insulina). Representa a la anteriormente llamada diabetes mellitus estable o del adulto y representa aproximadamente el 80 % de la población diabética. Incluye dos subgrupos: con obesidad, sin obesidad. Se inicia generalmente después de los 40 años, pero al igual que la categoría anterior puede presentarse a cualquier edad. Es de inicio insidioso con producción normal o disminuida de insulina; resistencia periférica a la acción biológica de la hormona debida a un menor número y una menor afinidad a los receptores periféricos, así como por un defecto intracelular post-receptor. A diferencia de la diabetes tipo I, estos padecimientos no cursan con anticuerpos anti-células de los islotes ni con los antígenos del sistema HLA. En condiciones normales cursan sin cetosis y no requieren insulina para su control salvo en condiciones especiales de "stress" severo precipitado por infecciones, enfermedades graves, lesiones traumáticas o embarazo. (9)

2.4.3.- DIABETES GESTACIONAL.

En el momento actual esta aceptado que el embarazo es diabetogénico. Es indudable que disminuye la tolerancia a los carbohidratos y puede dar lugar a la llamada diabetes gestacional

que se presenta durante el embarazo y desaparece dentro de las seis semanas siguientes al parto, volviendo a presentarse en un nuevo embarazo. (3,9,12,25)

De acuerdo a lo anterior, la mujer potencialmente diabética tiene gran importancia para el obstetra no solo por la frecuencia de complicaciones que tiene el embarazo o por la alta pérdida fetal, sino especialmente porque el embarazo es una brillante oportunidad de mejorar el futuro de la paciente haciendo un manejo adecuado del embarazo mismo y dando un consejo oportuno para la vida reproductiva de esa paciente (6).

2.4.4.- DIABETES MELLITUS SECUNDARIA.

Esta variedad es rara y se relaciona con defectos en la secreción pancreática de insulina y con interferencia para que ejerza su acción sobre las células efectoras (30). Los defectos e interferencias se pueden agrupar en la siguiente manera:

- a).- Destrucción pancreática en la que se reduce la secreción de insulina, como ocurre en los casos de pancreatitis, fibrosis quística, hemocromatosis y pancreatomelectomía.
- b).- Exceso de hormonas "antagónicas" a la insulina, como en la

enfermedad de Cushing, acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma e hipertiroidismo, puede asociarse con diabetes.

- c).- Fármacos del tipo de las tiazidas, diuréticos, glucocorticoides y agentes adrenérgicos pueden causar diabetes o simplemente intolerancia a los hidratos de carbono.
- d).- Genéticos: existe una variada patología, como es la miotonia distrófica, la distrofia muscular, la ataxia y los síndromes de Turner y de Klinefelter, que tiene una mayor incidencia de diabetes.

III.- DIABETES GESTACIONAL

Este término se refiere a la hiperglucemia que se descubre durante el embarazo y ocurre aproximadamente entre el 2 y el 5% de todas las embarazadas, generalmente en el segundo y tercer trimestre. En virtud de que la diabetes gestacional se asocia con una morbilidad fetal elevada, es importante descubrirla y tratarla en forma oportuna. Por lo anterior es conveniente con fines de detección, realizar una glucemia de ayuno en todas las embarazadas entre las semanas 24 y 25 de la gestación. (6, 30)

3.1.- ASIMILACION DE LA GLUCOSA EN EL EMBARAZO.

La intolerancia a la glucosa del embarazo en respuesta a la carga con glucosa por vía bucal ha sido minuciosamente estudiada y sometida a revisión hace poco (13, 20, 23). Las observaciones de O'Sullivan (26), que utilizó una carga de 100g de glucosa por vía bucal, señalan que la intolerancia es aún mayor durante el tercer trimestre. Sin embargo, el grado de hiperglucemia no es tan elevado cuando se ingieren comidas normales (15). Los resultados de estos estudios sugieren que la intolerancia a la glucosa durante el embarazo ocurre más fácilmente en las condiciones de tensión creadas por una gran carga de glucosa y que es necesario recurrir

a una sobrecarga glucósica importante para desenmascarar grados sutiles de intolerancia a la glucosa. Ya que durante el embarazo en exámenes de diabetes es preferible emplear cargas grandes de glucosa.

El índice de eliminación de la glucosa se haya aumentado al principio de la gestación, lo cual podría estar vinculado con una mayor sensibilidad a la insulina. Numerosos autores han advertido que las concentraciones de glucosa en ayunas están considerablemente disminuidas tanto al principio como al final del embarazo y que esta reducción aumenta al progresar éste. (24).

3.2.- METABOLISMO MATERNO DE LOS CARBOHIDRATOS.

Las alteraciones importantes que ocurren en un metabolismo de la glucosa y de los lípidos durante el embarazo aumentan las dificultades para obtener un control metabólico adecuado de la diabetes materna (2,5). Los cambios más significativos incluyen:

1).- Niveles maternos aumentados de insulina circulante al principio de la gestación (hacia el segundo trimestre) que conducen a mayor utilización de glucosa, niveles más bajos de glucemia en ayunas y lipogénesis incrementada (**FASE ANABOLICA**).

2).- Substrato glucósico materno disminuido debido al intenso

transporte materno fetal de glucosa y aminoácidos esenciales que ocurren especialmente durante el tercer trimestre; así, la glucosa y los precursores de la glucosa son entregados al feto, exagerando la tendencia materno a la hipoglucemia en el embarazo.

3).- Aumento de los factores anti-insulina, un incremento considerable en los niveles maternos, en el suero, del lactógeno placentario humano (hPL) que suele ocurrir durante el tercer trimestre del embarazo.

Los incrementos considerables de hPL que ocurren durante el tercer trimestre del embarazo aumentan la resistencia a la insulina, observándose al mismo tiempo una reducción en la utilización de glucosa así como en la movilización de las grasas (**FASE CATABOLICA**).

3.3.- FASES METABOLICAS DE LA GRAVIDEZ.

a).- **FASE ANABOLICA DEL EMBARAZO.**- Al principio de la gestación existe una capacidad materna acrecentada para almacenar energía como puede verse (fig. No.1.), el feto pequeño en esta etapa necesita relativamente pocos nutrientes maternos.

b).- **FASE CATABOLICA DEL EMBARAZO.**- Comprende el último

trimestre de la gestación (fig. No. 1.), el crecimiento fetal es ya mucho más rápido, el flujo de nutrientes 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 provisiones de glucosa circulante. La competición se basa en la concentración de la 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 (empujada) hacia el feto y además existe el drenaje pasivo (frón) de los nutrientes que extrae el feto de la madre.

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 importantes 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. (21)

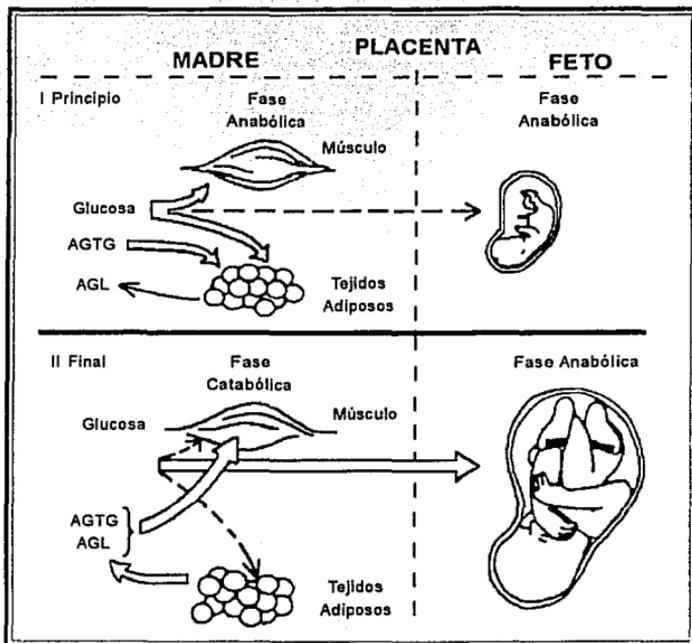


FIGURA No. 1

FASES METABOLICAS DE LA GRAVIDEZ

La parte superior (I) representa al principio de la gestación y la parte inferior (II) el final. En la gestación temprana, la glucosa es considerada como el principal nutriente metabólico materno. Los ácidos grasos de los triglicéridos (AGTG) son almacenados primero; las necesidades de glucosa del feto son mínimas en esta etapa. En la gestación temprana tardía, los ácidos grasos libres (AGL) y los AGTG son considerados como los combustibles metabólicos maternos más importantes, y la glucosa es desviada de los tejidos maternos para transporte a través de la placenta hacia el feto.

IV.- PRUEBA DIAGNOSTICA PARA DIABETES GESTACIONAL

4.1.- PRUEBA ORAL DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA.

La elección del momento más adecuado para realizar la prueba de tolerancia a la glucosa durante el embarazo ha sido tema de discusiones. Varios autores han observado que durante el embarazo de evolución normal, la tolerancia a la glucosa no sufre modificaciones, ni disminuye a medida que progresa la gravidez. (4,27)

Los resultados obtenidos por Wilkerson y O'Sullivan con pruebas por vía bucal y por Sutherland, Stowers y O'Sullivan y colaboradores (28), con pruebas por vía intravenosa indican que sí existe una disminución en la tolerancia a partir del tercer trimestre.

La prueba debe realizarse siguiendo las pautas recomendadas por la Asociación Estadounidense de Diabetes (5). Las pacientes deben consumir por lo menos 150 g. de hidratos de carbono por día durante los tres días que preceden a la prueba, prohibiendo la ingestión de alcohol en la cena del día anterior a la prueba. Esta

debe realizarse por la mañana después de ocho horas por lo menos (pero no más de 16).

Para empezar, se toma una muestra de sangre venosa en ayunas de la vena mediana del antebrazo. Luego se administra en forma de bebida 100 g. de glucosa, se apunta el momento exacto cuando la paciente empieza a beber la solución de glucosa, ya que la ingestión no debe durar más de cinco minutos. Durante la prueba la paciente debe estar sentada cómodamente, sin fumar ni consumir bebidas (excepto agua). Si todo transcurre normalmente las demás muestras de sangre venosas se tomarán exactamente una, dos y tres horas después de haber iniciado la ingestión de la solución de glucosa.(9)

Los criterios que han sido propuestos para el diagnóstico de tolerancia normal a la glucosa durante el embarazo varían según los autores desde grados mínimos de elevación de la glucosa sanguínea hasta los niveles utilizados para diagnosticar la diabetes establecida.

Las concentraciones más empleadas en EUA son las de O'Sullivan y Mahan y fueron recomendadas durante el 3er. Congreso Internacional sobre diabetes mellitus llevada a cabo en Chicago en 1990.(3,29)

V.- MATERIAL Y METODO

5.1.- POBLACION ESTUDIADA.

Se analizaron 20 pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y un grupo control (normal) de 10 embarazadas sin antecedentes de riesgo para desarrollar diabetes gestacional, pertenecientes a la clínica hospital de zona N°1. del I.M.S.S. Tapachula, Chiapas.

A cada una de las pacientes se les realizó una entrevista previa al estudio (ver apéndice), con la finalidad de conocer sus antecedentes clínicos y seleccionar a las que ameritaban el estudio para diagnóstico de diabetes gestacional, posteriormente se procedió a la toma de la muestra en estado basal y de acuerdo a los criterios de la National Diabetes Data Group para realizar la curva de tolerancia a la glucosa. (ver esquema No.1)

5.2.- REACTIVOS.

Kit de Glucoenzima (BIOANALYTICS).

Procedimiento: Se extrae 5 ml de sangre venosa en ayunas, centrifugándose; se separa el suero y se procesa junto al estándar y el blanco utilizando la técnica de Glucosa-Oxidasa.

Dextrosa Anhidra: Se pesa 100 g de éste reactivo y se agregó a un vaso de precipitado de 500 ml de capacidad conteniendo 400 ml de agua destilada, se mezcla con un agitador hasta disolución completa.

Solución estándar: 100 mg/dl

5.3.- MATERIAL.

- Jeringa desechable de 5 ml con aguja estéril.
- Algodón.
- Alcohol Etilico de 96°.
- Gradillas.
- Puntillas.
- Triple.
- Mechero de Bunsen.
- Pipetas graduadas de 5 ml
- Pipeta automática de 20 μ l
- Vaso de precipitado de 500 ml
- Tubos de ensaye de 13 x 100 mm

5.4.- EQUIPO.

- Balanza Granataria.
- Espectrofotometro marca Coleman modelo 6/20 Junior II.

- Centrifuga.
- Baño maría

5.5.- METODO.

Las pacientes fueron sometidas a una curva de tolerancia a la glucosa oral a 3 horas, determinándose la concentración de la glucosa sanguínea por medio del método de la glucosa-oxidasa.

FUNDAMENTO (GLUCOSA - OXIDASA): La glucoenzima se basa en el método clásico de Trinder que involucra la oxidación de la D-Glucosa a ácido glucurónico y peróxido de hidrógeno por la glucosa oxidasa. El peróxido de hidrógeno, en presencia de una peroxidasa, reacciona con el hidroxibenzoato de sodio y 4- aminofenazona para formar un complejo de quinina. La intensidad del color de este proceso, medida fotométricamente acerca de 500 mm es proporcional a la concentración de glucosa en la muestra que se esta examinando.

5.5.1.- TECNICA.

- Se utiliza sangre completa sin anticoagulante para la obtención del suero problema.
- Se etiquetan los tubos de ensaye de 13 x 100 mm como estándar,

blanco y problema.

- A cada uno de los tubos de ensaye se le agrega 2.0 ml de reactivo de trabajo.
- Enseguida se agrega a cada uno de los tubos 20 μ l del estándar, agua destilada y suero-problema respectivamente.
- Se tapan y se mezclan por inversión.
- Enseguida se dejan incubar a $37^{\circ}\text{C} \pm 1$ por 10 min. protegiéndolos de la luz directa.
- Se coloca el espectrofotómetro a 500 nm calibrando con blanco de reactivo y se leen las absorbancias del estándar y del suero problema.

5.5.2.- CALCULO DE RESULTADOS.

$$\frac{\text{abs. del Problema}}{\text{abs. del Estandar}} \times \text{Conc. del St.} = \text{Conc. de glucosa en suero problema.}$$

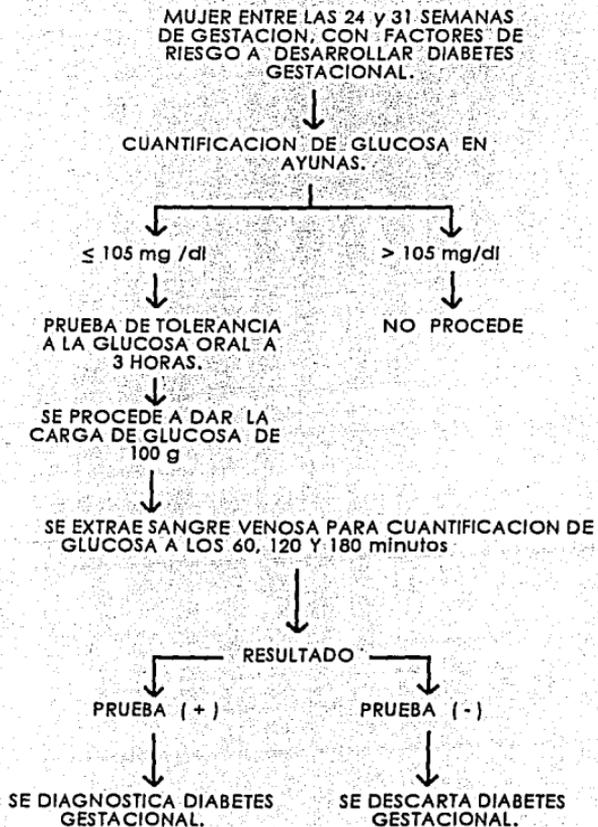
VALORES LIMITES DE REFERENCIA. (25)

<u>GLUCOSA.</u>		<u>CONCENTRACION.</u>
En ayunas	=	105 mg/dl
A los 60 minutos	=	190 mg/dl
A los 120 minutos	=	165 mg/dl
A los 180 minutos	=	145 mg/dl

PRUEBA POSITIVA:

2 o más valores iguales o mayores a los valores límites.

ESQUEMA No. 1 DETERMINACION DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA



VI.- RESULTADOS

TABLA No. 1

Valores de concentración de glucosa en sangre en el grupo de mujeres con factores de riesgo.

No. de Paciente	Ayunas VN=105 mg/dl	60 min VN=190 mg/dl	120 min VN=166 mg/dl	180 min VN=146 mg/dl
1	82.0	166.0	162.0	136.0
2	93.0	* 191.0	189.0	145.0
3	77.0	179.0	136.0	87.0
4	53.0	102.0	99.0	93.0
5	56.0	176.0	142.0	129.0
6	75.0	92.0	89.0	88.0
7	55.0	121.0	117.0	81.0
8	73.0	157.0	146.0	127.0
9	64.0	105.0	98.0	94.0
10	42.0	73.0	69.0	65.0
11	58.0	102.0	99.0	92.0
12	64.0	114.0	106.0	83.0
13	60.0	102.0	97.0	93.0
14	68.0	155.0	144.0	119.0
15	66.0	155.0	130.0	111.0
16	103.0	* 221.0	199.0	192.0
17	73.0	128.0	120.0	105.0
18	100.0	* 195.0	171.0	140.0
19	65.0	142.0	109.0	94.0
20	100.0	* 198.0	177.0	122.0

* RESULTADOS CON MUJERES CON DG.

TABLA No. 2

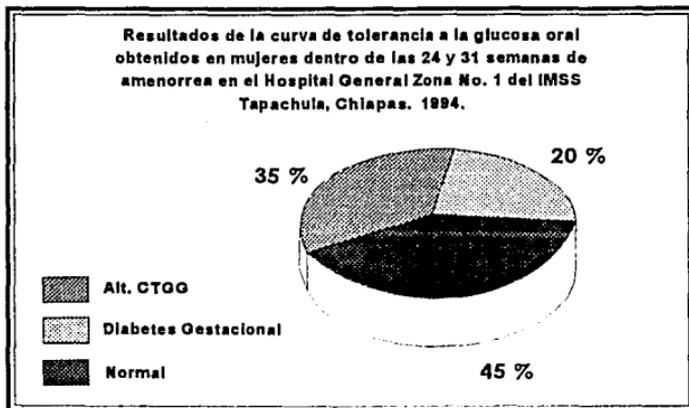
Valores de concentración de glucosa en sangre en el grupo de mujeres sin factores de riesgo.

No. de Paciente	Ayunas VN=106 mg/dl	60 min VN=190 mg/dl	120 min VN=166 mg/dl	180 min VN=146 mg/dl
1	65.0	130.0	118.0	95.0
2	60.0	115.0	90.0	79.0
3	80.0	123.0	105.0	98.0
4	75.0	119.0	95.0	82.0
5	68.0	93.0	80.0	74.0
6	71.0	117.0	98.0	95.0
7	76.0	120.0	109.0	96.0
8	66.0	107.0	87.0	76.0
9	64.0	105.0	85.0	76.0
10	79.0	111.0	100.0	88.0

VII.- DISCUSION

De acuerdo a los resultados de la curva de tolerancia a la glucosa oral (CTGO) practicada a mujeres dentro de las 24 y 31 semanas de amenorrea; se observa que un 20% (ver gráfica I). presentaron diabetes gestacional, resultados que fueron obtenidos en base a los criterios de diagnóstico de diabetes gestacional presentados por la National Diabetes Data Group (NDDG), donde sugieren que dos o más valores iguales o mayores a los valores límites se consideren positivos para Diabetes Gestacional. (25)

GRAFICA I



CUADRO No. I

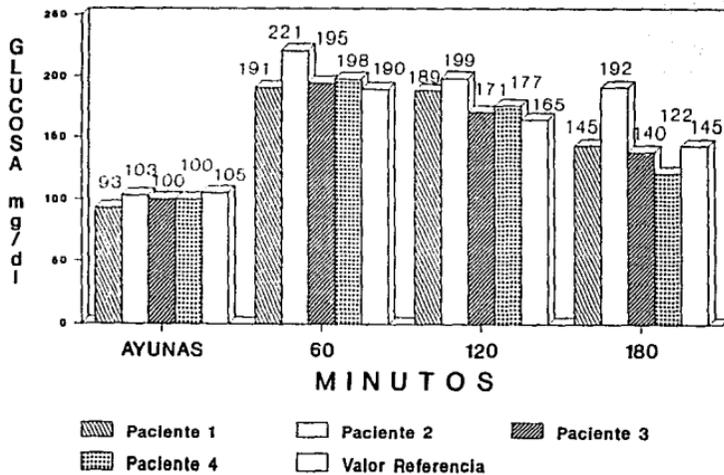
**RESULTADOS DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA
QUE PRESENTARON DIABETES GESTACIONAL.**

TIEMPO	Ayunas mg/dl	60 min mg/dl	120 min mg/dl	180 min mg/dl
MUJERES CON DG	93.0	191.0	189.0	145.0
	103.0	221.0	199.0	192.0
(4 / 20)	100.0	195.0	171.0	140.0
	100.0	198.0	177.0	122.0
VALORES LÍMITES MÍNIMOS DE DG (> 6 =)	105.0	190.0	165.0	145.0

En el cuadro No. I, se puede observar que los niveles séricos de glucosa en ayunas se encontraron dentro de los límites para realizar la CTGO aceptado para la mujer embarazada con lo cual se muestra una clara alteración en los 3 últimos puntos de la curva (ver gráfica No. II) en donde dichas pacientes presentaron un retraso en la absorción y utilización de la glucosa a los 60 y 120 min. respectivamente, en comparación con los valores límites mínimos aceptados para considerarlos como Diabéticas Gestacionales.

Por lo que respecta al porcentaje de diabéticas gestacionales encontradas en nuestro estudio (20 %) en relación a lo reportado recientemente por Neiger y Col. (34 %) puede observarse que

nuestros datos difieren en cierta manera ya que puede deberse a que ellos estudiaron a toda una población de embarazadas sin tomar en consideración los factores de riesgo. en tanto nuestro estudio estuvo encaminado a detectar mujeres diabéticas gestacionales de acuerdo a sus antecedentes Heredo-Familiares, obstétricos, factores fetales, factores metabólicos y edad materna avanzada. (14).



GRAFICA II

Muestra los puntos de la curva de tolerancia a la glucosa oral en las pacientes que presentaron diabetes gestacional

CUADRO No. II

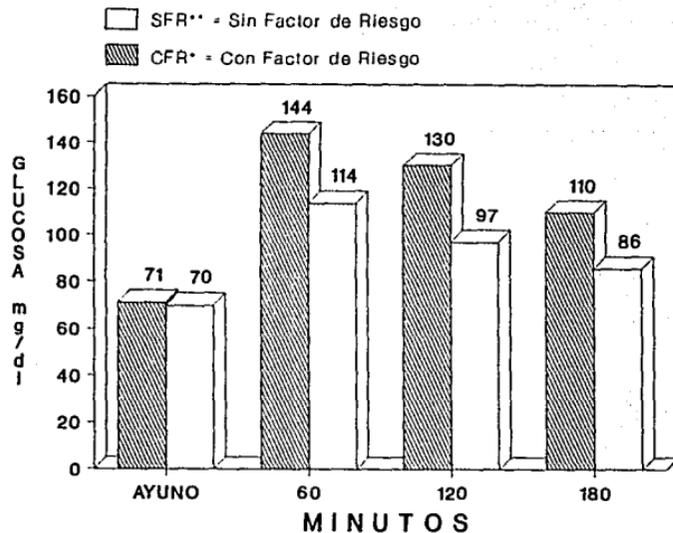
RESULTADOS DE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL EN EMBARAZADAS CON Y SIN FACTORES DE RIESGO, USANDO t DE STUDENT.

TIEMPO	CONTROL SFR	PROBLEMA CFR	α	t Tablas	t Calculada
AYUNAS	\bar{x} 70.40 S 6.85	\bar{x} 71.35 S 16.97	0.05	2.048	0.169
60 min.	\bar{x} 114.00 S 10.47	\bar{x} 143.70 S 41.70	0.05	2.048	2.199
120 min.	\bar{x} 96.70 S 11.75	\bar{x} 129.95 S 35.91	0.05	2.048	2.830
180 min.	\bar{x} 85.90 S 9.53	\bar{x} 109.80 S 29.42	0.05	2.048	2.485

SFR: Sin Factor de Riesgo
 CFR: Con Factor de Riesgo
 α : Nivel de Significancia
 S: Desviación Estándar
 \bar{x} : Media Aritmética

De acuerdo con los resultados de los pacientes controles (SFR) y las pacientes problema (CFR) expuestos en el cuadro No. II con la finalidad de detectar si los factores de riesgo eran determinantes en la aparición de la diabetes gestacional se aplicó el análisis estadístico de t student donde se obtuvo una diferencia significativa a los 60, 120 y 180 min. en ambos grupos; observándose que en ayunas los niveles séricos de glucosa no tuvieron una variación significativa al comparar la t de Tablas con la t Calculada.

Así mismo estos resultados observados gráficamente (ver gráfica No. III) nos muestran la influencia de los factores de riesgo en la alteración del metabolismo glucídico con respecto a los que no presentaron tales factores.



GRAFICA III
Resultados comparativos de mujeres embarazadas
Con y Sin Factores de Riesgo

CUADRO No. III

CLASIFICACION DE LAS PACIENTES CON 24 Y 31 SEMANAS DE AMENORREA QUE PRESENTARON FACTORES DE RIESGO PARA EL DIAGNOSTICO DE DIABETES GESTACIONAL.

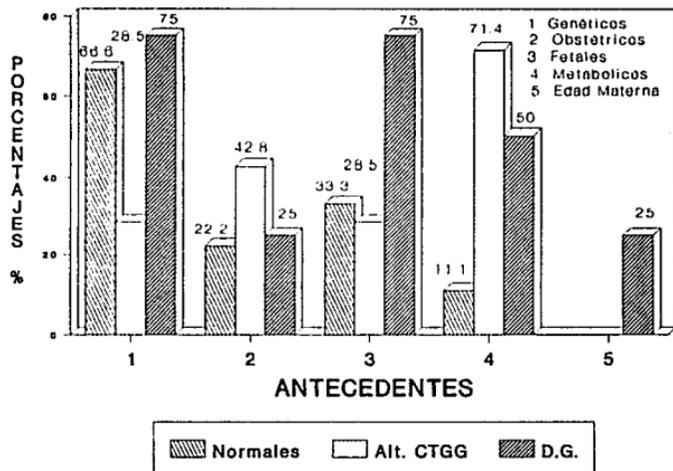
ANTECEDENTES	NORMALES	ALT. CTGG *	DG.
GENETICOS: Heredo-Familiares	66.6% 6/9	28.5% 2/7	75% 3/4
OBSTETRICOS: - Muertes perinatales - Abortos espontáneos - Hipertensión. - Polihidramnios.	22.2% 2/9	42.8% 3/7	25% 1/4
FETALES: - Macrosomia. - Malformaciones.	33.3% 3/9	28.5% 2/7	75% 3/4
METABOLICOS: - Obesidad. - Ganancia excesiva de peso. - Glucosa en ayunas mayores de 90 mg/dl. - DG embarazos anteriores	11.1% 1/9	71.4% 5/7	50% 2/4
EDAD MATERNA: - Mayor de 35 años.	--	--	25% 1/4

* ALT. CTGG: Alteración de la curva de tolerancia a la glucosa durante la gestación.

De acuerdo con el cuadro No. III, en nuestra población estudiada los factores de riesgo que más capacidad tienen para ayudar a detectar pacientes con Diabetes Gestacional fueron los

genéticos (75%) y fetales (75%), en el caso de la alteración de la CTGG el factor determinante lo representan los metabólicos (71.4%) (ver gráfica No. IV).

Puede observarse también que aún cuando las pacientes con CTG normal presentaron antecedentes Heredo-Familiares no constituyó este factor un problema, sin embargo aquellas pacientes que presenten dos o más factores pueden considerarse pacientes de alto riesgo para la presentación de dicha alteración.



GRAFICA IV

Clasificación en base a los factores de riesgo

CUADRO No. IV

RESULTADOS DE MUJERES CON FACTORES DE RIESGO Y QUE
PRESENTARON ALTERACIONES EN SU CURVA DE TOLERANCIA
A LA GLUCOSA GESTACIONAL. (CTGG).

TIEMPO	AYUNAS (mg/dl)	60 Min. (mg/dl)	120 Min. (mg/dl)	180 Min. (mg/dl)
MUJERES CON ALT. CTGG. (7/20) 35%	82.0	166.0	162.0	136.0
	77.0	179.0	136.0	87.0
	56.0	176.0	142.0	129.0
	73.0	157.0	146.0	127.0
	68.0	155.0	144.0	119.0
	66.0	155.0	130.0	111.0
	73.0	128.0	120.0	105.0
VALORES DE REF. DE GLUCOSA POST - PRANDIAL (GPP).			120-164 (mg/dl)	

En el cuadro No. IV. se clasificaron a las pacientes que presentaron Alt. CTGG (35%) de acuerdo a los criterios de la NDDG que sugiere que valores entre 120 - 164 mg/dl. de GPP - 2 Hrs. después de haber ingerido la dosis de glucosa quedan fuera de los límites aceptados como seguros, o sea que estas pacientes están encaminadas a deteriorar su tolerancia a la glucosa por lo que debe diagnosticarse y prevenirse dicha alteración. (11).

Cabe mencionar que utilizamos una sobre carga glucosica de 100 g para detectar la intolerancia a la glucosa durante el embarazo de acuerdo a lo sugerido por O'Sullivan ya que en estudios anteriores se ha visto que al emplear cargas pequeñas de glucosa no se logra desenmascarar grados sutiles de intolerancia.

Comparando los resultados obtenidos por Esparza y Col. quiénes realizaron pruebas de glucosa post-prandial de 2 hrs. en 80 mujeres de 20 a 25 semanas de gestación con una carga glucosica de 100 g donde se observa un 36% de Alt. CTGG, podemos decir que nuestros resultados tuvieron un comportamiento similar (35%) aun cuando nuestra población fue más pequeña (20 pacientes) y con más semanas de gestación (24 a 31 semanas); a lo cual podemos inferir que pueden ser más determinantes los factores de riesgo que el tiempo de gestación.

CONCLUSIONES.

- 1).- La prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional en mujeres con 24 - 31 semanas de amenorrea con factores de riesgo fue de 20%. En el Hospital General de Zona No. 1 del I.M.S.S., Tapachula, Chiapas.

- 2).- Los factores de riesgo son determinantes en la aparición de la Diabetes Gestacional con respecto a la población normal. De los cuales los factores genéticos o heredo-familiares, fetales y metabólicos influyeron significativamente en la aparición de la diabetes gestacional y en la Alteración del metabolismo de la glucosa.

- 3).- En función de lo anterior se recomienda el diagnóstico temprano de la enfermedad y el control de la glucemia durante la gestación para poder determinar el pronóstico tanto del embarazo en sí como del estado de salud del recién nacido.

APENDICE

QUESTIONARIO DE LA ENTREVISTA

1.- DATOS PERSONALES:

NOMBRE: _____
DIRECCION: _____
EDAD: _____

2.- ANTECEDENTES GENETICOS:

DIABETES EN: MADRE SI () NO () PADRE SI () NO ()
HERMANOS SI () NO ()
HIJOS SI () NO ()

3.- ANTECEDENTES OBSTETRICOS:

MUERTE PERINATALES SIN CAUSA CONOCIDA SI () NO ()
ABORTOS EXPONTANEOS SI () NO ()
HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO SI () NO ()
POLIHIDRAMNIO SI () NO ()

4.- FACTORES FETALES:

MACROSOMIAS: (HIJOS DE MAS DE 4000 g) SI () NO ()
MALFORMACIONES FETALES SI () NO ()

5.- FACTORES METABOLICOS:

OBESIDAD AL INICIO DEL EMBARAZO SI () NO ()
GANANCIA EXCESIVA DE PESO DURANTE EL EMBARAZO SI () NO ()
DIABETES GESTACIONAL EN EMBARAZOS ANTERIORES SI () NO ()
GLUCEMIAS MAYORES DE 90 mg/dl EN AYUNAS SI () NO ()

6.- ALGUNA VEZ HA SIDO HOSPITALIZADA POR HIPERGLUCEMIA: CUANDO: _____ SI () NO ()

7.- DURANTE EL EMBARAZO ESTUVO USTED SOMETIDA A ALGUN MEDICAMENTO: CUAL: _____ SI () NO ()

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Austin M. E.; Nothkins A.L. Isolation of a virus from the páncreas of a child with diabetic ketoacidos. J. Med.; 300 - 21; 1163 - 64. 1979.
- 2.- Billis A. Rastogi GK: Studies in methods of Investigating Carbohidrate. Diabetologia 2 p.169, 1966.
- 3.- Boyd E. Metzger y Col. Summary and recommendations of the second International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes, 40 (suppl.2) December 1991.
- 4.- Campbell N.; Pyke D.A.; Taylor KW: Oral glucose tolerance tests in pregnant women with potential diabetes: Latent diabetes and glycosuria. J. Obste. Gynec. 78 p. 498; 1971.
- 5.- Committee on statistics American Diabetes Association: Standardization of the Oral glucose tolerance test. Diabetes 18 p. 299, 1969.
- 6.- Complicaciones médicas durante el embarazo. Sociedad Mexicana de Ginecología y Obstetricia. pp. 195-203; 1972.

- 7.- Cruz O. y Col. Tesis La determinación de la Hemoglobina Glucosilada en el control del paciente con diabetes mellitus tipo II, en el Hospital Gral. de zona No. 1 del I.M.S.S. Tapachula Chis. 1992. p.p. 11-12. 1992.
- 8.- De Acosta, O.M.: Diabetes Mellitus. Instituto Cubano del Libro, p. 1-3, 9. 1971.
- 9.- Elías S. Canales y Col. Diabetes Mellitus y Embarazo. Ginecología y Obstetricia, 54, p. 146. Junio. 1986.
- 10.- Esparza, L. y Col.: Factores de riesgo para alteración en el metabolismo de la glucosa durante la gestación. Ginecología y Obstetricia, 57, p. 47-50. 1989.
- 11.- Espinoza de los Monteros, A. y Col.: Alteración del metabolismo de la glucosa durante la gestación. Ginec. Obstet. 50 (302). p. 133-138, 1982.
- 12.- Estrade R. y Col.: Detección y Diagnóstico de la Diabetes Mellitus Gestacional. Salud Perinatal, 3(9) p. 109-112, 1989.
- 13.- Fisher P. M.; Sutherland Hw.; Bewsher P.D: The Insulin response to glucose infusión in gestational diabetes. Diabetología, 19 p.10, 1980.

- 14.- Galvan, Ma.; Dorado del Río, M. y Col.: Niveles séricos de insulina en un grupo de población de 15 a 30 años. Bioquímica, XIX (75), p. 75-78, 1994.
- 15.- Gillmer, M. y Col.: Carbohydrate Metabolism in pregnancy: I. Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. Br. Med. J. 3, p. 399, 1975.
- 16.- Goodman L. S.: Alfred Gilman: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 5a. ed. Méx. Interamericana. p. 1270-1274. 1978.
- 17.- Guthrie R. A : New approaches to improve diabetes control. Practical therapeutics, 16(2) : p 575-577. 1991.
- 18.- Kuhn, H.A.; Schirmeister, J.: Innere Medizin, Springer-Verlag, Berlín. p.5. 1982.
- 19.- Hendens H. R.: Fructosamina como un ejemplo de glicación proteica en el diagnóstico y control de la diabetes Group Simpos, p. 2-3, 1990.
- 20.- Hurwitz, D.; Jensen, D.: Carbohydrate metabolism in normal pregnancy. J. Med p. 234-327, 1946.

- 21.- Kalhan S. C. Adam P.J: Quantitative estimation of systemic glucose production in normal and diabetic pregnancy. Diabetes Care, 3, p 410. 1980.
- 22.- Karlsson K.; Kjellmer I. : The Outcome of Diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar leve. American Journal Obstet. Gynecol. P.P.. 112-213. 1972.
- 23.- Knopp R. H : Fuel metabolism in pregnancy. Contemp. Gynec. Obstet. 12 : 83. 1978.
- 24.- Knopp R. H.; Montes A.; Watt M.R.: Carbohydrate and Lipid metabolism in normal pregnancy. In Food and Nutrition Board (ed): Laboratory Indices of Nutritional Status In Pregnancy, Washington, National Academia of Sciences. 1978.
- 25.- Nacional Diabetes Data Group: Clasification and Diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Jornal of Diabetes, 28 p. 1039-57. 1979.
- 26.- O'Sullivan J. B. Gestational Diabetes and Its significance. In Camerini-Davalos R.A. (ed): Early Diabetes. New York: Academias Press. 1970.

- 27.- O'Sullivan J.C.. y Col. : Intravenous Glucose Tolerance Test and Its Modification by Pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab. **31**, p. 33, 1970.
- 28.- O'Sullivan. J.B. Snyder, P.J.; Sporer, A.C. y Col.: Intravenous glucose tolerance test and its modification by pregnancy diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. **31**, p.331, 1970.
- 29.- O'Sullivan, J. B. Mahan,C.: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy diabetes, **13**, p. 278, 1964.
- 30.- Perfil Diabético. Una Visión Integral. Farmacéuticos Lakeside. p.p. 3 - 5. Méx. 1993.
- 31.-Prado V. R. Historia natural de la diabetes mellitus. Rev. Fac. Med. **24** (10) p. 16-20. 1981.
- 32.- Sutherland D.: Who Should Get a Pancreas Transplant. Diabetes Care, **11** (8) p. 681, 1988.
- 33.- Vigne J. Le Diabetes. La Recherche, p. 115 1130. 1980.
- 34.- Williams R. H. Textbook of endocrinology. Soundes Co. Filadelfia. 5a. ed. p 553-554, 702-705-710-721-725-761. 1974.