

Diabetes Mellitus y Embarazo

ROSA LISSON, JOSE PACHECO

Servicio de Endocrinología y Departamento de Obstetricia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. IPSS.
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica en la que hay déficit absoluto o relativo de insulina circulante y que resulta en hiperglicemia y glicosuria, aumento del catabolismo proteico y grasa y una tendencia a la cetoacidosis. Durante el embarazo, el metabolismo de carbohidratos es afectado por el feto (quien consume glucosa y aminoácidos de la circulación materna), las hormonas placentarias (HCS, estrógenos, progesterona) y el cortisol, todo lo cual desarrolla efectos antiinsulínicos. La diabetes gestacional ocurre en 3 a 6 por ciento de embarazos y está asociada a macrosomía, trauma al nacer, cesárea, hiperbilirubinemia, hipocalcemia e hipoglicemia neonatal. La diabetes mellitus complica el embarazo en 0.1 - 0,5% de gestantes, aumentando la incidencia de aborto espontáneo, hipertensión inducida por el embarazo, polihidramnios, retardo de crecimiento fetal intrauterino, macrosomía, malformaciones y mayor mortalidad perinatal. Con el descubrimiento de la insulina y su manejo moderno en la gestante, la mortalidad materna y perinatal han mejorado considerablemente.

En nuestro medio, se está utilizando el dosaje de glicemia una hora después de la ingesta de 50 a 75 g de glucosa en mujeres con factor de riesgo, repitiéndose la detección y sobrecarga a las 24 a 31 y 33 a 36 semanas. El control de la gestante diabética debe ser frecuente, multidisciplinario, con dieta balanceada, estimular la actividad física, detectar tempranamente las complicaciones y descartar el crecimiento, bienestar y madurez fetal por ecografía y surfactante, descartando las malformaciones. No se recomienda el empleo de hipoglicemiantes orales. Hospitalizar a las 36 semanas de amenorrea en la diabetes manifiesta, antes, si hay complicaciones. Parto alrededor de término, teniendo presente la macrosomía. Regular la fertilidad por el gran riesgo reproductivo. Con una cuidadosa monitorización de su metabolismo, las diabéticas sin complicaciones vasculares pueden tomar inhibidores de la ovulación de baja dosis para prevenir el embarazo.

Palabras claves: Diabetes mellitus, diabetes gestacional, morbilidad materna, mortalidad perinatal.

DIABETES MELLITUS AND PREGNANCY SUMMARY

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with absolute or relative blood insulin deficit that results in hyperglycemia and glycosuria, increase in protein and fat catabolism and tendency to ketoacidosis. During pregnancy carbohydrate metabolism is affected by the fetus (who consumes maternal glucose and aminoacids), placental hormones (HCS, estrogens, progesterone) and cortisol, all having antiinsulinic effects. Gestational diabetes occurs in 3 to 6 per cent of pregnancies and is associated to macrosomy, birth trauma, cesarean section, and neonatal hyperbilirubinemia, hypocalcemia and hypoglycemia. Diabetes mellitus complicates 0.1 - 0.5% of pregnant women and increases the incidence of spontaneous abortion, pregnancy induced hypertension, hydramnios, intrauterine fetal growth retardation, macrosomy, malformations and perinatal mortality. With insulin discovery and modern management in pregnant diabetic women, maternal and perinatal mortality have improved considerably. In our country, glycemia one hour past ingestion of 50 to 75 g of glucose in women with risk factor is being used, repeating detection and stress charge at 24 to 31 and 33 to 36 weeks. Pre natal control of diabetic pregnant women must be frequent, multidisciplinary, with balanced diet, physical activity stimulus, early detection of complications and frequent determination of fetal growth, malformations, well-being and maturity by ultrasound and surfactant. Oral hypoglycemic agents are not recommended. Hospitalize at 36 weeks in manifest diabetes, before if complications are present. Deliver at term, having in mind macrosomy. Regulate fertility due to the high reproductive risk. With careful monitoring of their metabolism, diabetic patients without vascular complications can use low-dose ovulation inhibitors to prevent pregnancy.

Key words: diabetes mellitus, gestational diabetes, maternal morbidity, maternal mortality, perinatal morbidity, perinatal mortality.

Correspondencia:

Doctor José Pacheco
Venecia 225 San Borja
Lima, 41, Perú

INTRODUCCION

Durante el embarazo, el metabolismo de carbohidratos es afectado por el feto (quien consume glucosa y aminoácidos de la circulación materna), aparecen las hormonas placentarias (HCS, estrógenos, progesterona) y aumenta el cortisol, todo lo cual desarrolla efectos antiinsulínicos⁽¹⁾.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica en la que hay déficit absoluto o relativo de insulina circulante, ocasionada por diferentes mecanismos y que resulta en hiperglicemia y glicosuria, aumento del catabolismo proteico y graso y una tendencia a la cetoacidosis. Para que la diabetes se manifieste clínicamente, deben coincidir factores hereditarios, genéticos y autoinmunes con influencias externas. La clasificación de la diabetes mellitus (DM) y de la alteración de la tolerancia a la glucosa según la OMS se presenta en la tabla 1 (78).

TABLA 1.- Diabetes Mellitus Alteración de la tolerancia a la glucosa. Clasificación según la OMS.

A. Clase Clínica:	
A.1. Diabetes mellitus insulino dependiente (DMID)	
DM no insulino dependiente (DMNID):	con obesidad sin obesidad
A.2. Diabetes relacionada con malnutrición	
A.3. Diabetes secundaria a:	
enfermedad pancreática	
endocrinopatías: acromegalia	
Cushing	
agentes químicos o medicamentosos	
A.4. Disminución de la tolerancia a la glucosa:	
a. sin obesidad	
b. con obesidad	
c. asociada a otros síndromes	
A.5. Diabetes mellitus del embarazo o diabetes gestacional	
B. Riesgo Estadístico: Tolerancia normal a la glucosa, pero con predisposición a la diabetes	
B.1. Anomalía previa a la tolerancia a la glucosa	
B.2. Anomalía potencial a la tolerancia a la glucosa	

Se define la **diabetes mellitus gestacional** (DMG) como la intolerancia a la glucosa que se inicia o es reconocida por primera vez durante el embarazo. La diabetes gestacional ocurre en 3 a 6 por ciento de embarazos (47) y está asociada con mayor incidencia de macrosomía, trauma al nacer y cesárea. La hiperbilirubinemia, hipocalcemia e hipoglicemia neonatal también se presentan con mayor frecuencia.

La diabetes en el embarazo (0,1 - 0,5% de gestantes) puede iniciarse en pacientes con DM no-insulino (DMNID) o insulino dependientes (DMID); pero, más frecuentemente es diagnosticada por primera vez durante el embarazo (1 - 3%) y, generalmente, desaparece después del parto (DMG). Evidencias recientes sugieren que la DMG tiene un fuerte componente genético y es una DMNID precipitada temprano en la vida de la mujer por el embarazo. Tanto la diabetes gestacional como la DMNID se caracterizan por deficiencia insulínica y por resistencia a la insulina (28,84,97,98,101).

Con el descubrimiento de la insulina y su manejo moderno en la gestante, la mortalidad materna y perinatal han mejorado considerablemente (83,114,115).

Actualmente existen programas destinados a la detección de la DMG en relación a:

- 1) La elevada morbimortalidad perinatal que la acompaña cuando no es reconocida.
- 2) Más del 50% de los casos de DMG desarrollará diabetes clínica permanente en un tiempo variable.

- 3) La posibilidad de ciertos problemas post natales vinculados a la hiperglicemia del embarazo, como son la obesidad y la diabetes en la descendencia.
- 4) La existencia de procedimientos diagnósticos relativamente sencillos, de bajo costo y eficacia aceptable.
- 5) El mejor pronóstico tanto para la madre como para el feto cuando el diagnóstico es precoz y el manejo adecuado y oportuno.

FISIOLOGIA DE LA GESTACION

La gestante debe aportar los nutrientes necesarios para lograr el desarrollo del embrión feto y la placenta, el útero crece, hay incremento ponderal de 10 a 12 kg, desarrolla la glándula mamaria y aumenta el tejido adiposo y el agua extracelular.

El feto sintetiza proteínas, grasas, enzimas, hormonas, con el aporte de glucosa, aminoácidos y globulina maternos, lo que da lugar a menor glicemia en ayunas y disminución de los alfa aminoácidos de la sangre, así como menor tolerancia a la sobrecarga oral a la glucosa y mayor gluconogénesis, a expensas de proteínas y aumento de los cuerpos cetónicos.

La placenta es un órgano endocrino que sintetiza gonadotropina coriónica (hCG), somatomatotropina coriónica humana (hCS o HPL) y tirotrópina coriónica humana (hCT). Se piensa que también elabora una corticotropina coriónica (hCC). Además, produce péptidos relacionados a la ACTH, tales como la beta-endorfina y la hormona alfa-estimulante del melanocito. Entre las hormonas parecidas a las hipotalámicas, produce la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la somatostatina. Además de los esteroides conocidos, -estrógenos, progesterona y probablemente corticoides (48).

En el curso del embarazo, existe incremento de la insulina inmuoreactiva con el estímulo de la glucosa, determinando un mayor esfuerzo de la célula B del islote de Langerhans. La glucosa pasa rápidamente al feto, por lo que la madre tendrá menores valores de glicemia en ayunas (<105 mg/dL) y aumento de los cuerpos cetónicos. Existe mayor neoglucogénesis a partir de proteínas, que lleva a aumento de los cuerpos cetónicos, lo que se corrige incrementando la cantidad de carbohidratos en la dieta. Hay leve cetonuria e incremento de los ácidos grasos y es frecuente la cetosis en ayuno sin hiperglicemia. La disminución del umbral renal por la gestación ocasiona glucosuria.

El incremento de hormonas placentarias contrainsulares y el recambio acelerado de insulina periférica -por efecto de la insulina inmuoreactiva placentaria- dan lugar a una menor tolerancia a la sobrecarga de glucosa. Las hormonas placentarias antagonizan el efecto de la insulina, encontrándose resistencia periférica a la misma.

El embarazo representa un estrés y, si la gestante tiene buenos mecanismos de regulación, no presentará diabetes gestacional.

INFLUENCIA DEL EMBARAZO SOBRE LA DIABETES MELLITUS

- 1) Puede haber glucosuria con glicemia no mayor de 130 mg/dL, por disminución del umbral renal para la glucosa.
- 2) Aumenta el requerimiento de insulina desde el primer trimestre y se acentúa a partir de la 20a. semana de gestación, por la resistencia de la glucosa a ingresar a la célula y la acción de la insulina placentaria.
- 3) Tendencia a la cetonuria y acidosis por aumento del paso de hidrogeniones al feto. La cetonuria provoca muerte fetal en alrededor del 50%

de casos y puede traer alteraciones del aprendizaje y neurológicas varios años después del nacimiento. La cetonuria sin acidosis es un peligro potencial.

- 4) La hipoglicemia es peligrosa para la madre y para el feto, sobre todo en el primer trimestre de la gestación.
- 5) Repercusión microangiopática: se ha observado que la retinopatía incipiente no avanza. La retinopatía proliferante avanzada puede no progresar con buen control metabólico. Se debe realizar panfotocoagulación.

La nefropatía con retención nitrogenada contraindica la gestación. La glomerulosclerosis intercapilar aumenta la mortalidad perinatal. El embarazo agrava la nefropatía. Hay infecciones frecuentes por la gestación, y puede ocurrir vejiga neurogénica, lo que tiene mal pronóstico.

ASPECTOS INMUNOENDOCRINOLÓGICOS

Los anticuerpos a células del islote (ACIs) son marcadores para pacientes con riesgo de diabetes insulino-dependiente y están asociados con destrucción progresiva de células beta. Una respuesta de primera fase de insulina disminuida está asociada con la presencia de ACIs, sugiriendo daño progresivo de las células del islote (17).

La diabetes insulino-dependiente está asociada a otras enfermedades autoinmunes; así, se asocia con el hipotiroidismo subclínico. En estos casos, los anticuerpos tiroideos ocasionan leve disminución de la capacidad tiroidea, existiendo gran riesgo de tiroiditis postparto. Los anticuerpos tiroideos parecen influir sobre el estado nutricional del bebé (*).

Sin embargo, la determinación de autoanticuerpos (de las células del islote del páncreas, mitocondriales, nucleares, DNA, células parietales, músculo liso, microsomas de tiroides, tiroglobulina) o el factor reumatoide en mujeres negras con DMG no predice qué paciente requerirá terapia con insulina en sus embarazos (18).

Berkos y col. (7) indican que el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo I aumenta ante la presencia de HLA DR4 en el fenotipo y disminuye en presencia de HLA B17, resaltando la heterogeneidad genética de los diferentes tipos de diabetes mellitus.

Ober (74) ha encontrado que, en la raza negra, contribuyen al riesgo de diabetes mellitus gestacional (DMG) el alelo 1 del receptor de insulina (RINS), las interacciones entre alelo 1 RINS con el índice de masa corporal (IMC) y la historia de diabetes en la madre. En sujetos caucásicos, se observa una relación similar del alelo 1 del RINS y las interacciones alelo 1 RINS e IMC; pero, además, contribuye al riesgo una interacción alelo 1 RINS/alelo 2 del factor de crecimiento similar a insulina II (IGF2). No se ha identificado dichos factores de riesgo en sujetos hispanicos. Lo que indica que la DMG es un trastorno heterogéneo con respecto a fenotipo y genotipo. Aparentemente, el riesgo en negras y caucásicas no se debe a la obesidad, sino a interacciones entre obesidad y alelos RINS, lo que se incrementa en caucásicas por la interacción de alelos RINS y alelos IGF2.

La elastasa neutrofílica humana (ENH) podría ser mediadora de daño vascular, y la reactividad neutrofílica incrementada podría contribuir a la susceptibilidad de la gestante diabética a complicaciones vasculares. Pues, la concentración de ENH plasmática es mayor en la gestante que en la no gestante, es mayor en la diabética no gestante que en la no diabética no gestante y la diabética gestante tiene la mayor concentración que los demás grupos (49).

La proteína placentaria 12 (PP 12) es un antígeno tisular soluble localizado en el sincitiotrofoblasto, corion y amnios, así como en la de-

cidua. En el embarazo normal, la PP 12 se eleva en el primer trimestre, hace un pico a las 18 semanas, cae gradualmente hasta las 32 semanas, y luego experimenta un incremento moderado.

En la gestante diabética, la PP 12 es siempre mayor que en la gestante normal. El pico a las 18 semanas es 122.9 +/- 47.5 microgramos/L en la gestante normal y 192.2 +/- 78.8 microgramos/L en la diabética con retinopatía. Briese postula que el incremento de PP 12 en la diabética complicada con retinopatía podría deberse a fugas deciduales, placentarias y amnióticas (13).

Aunque los factores de crecimiento parecidos a insulina (IGFs/somatomedinas) han sido implicados como reguladores del crecimiento fetal, Hill y col. (44) no los han encontrado elevados en fetos macrosómicos hijos de diabéticas, lo que indica la complejidad de este proceso.

Estudios en tejido pancreático de fetos de 10 a 26 semanas, de madres con diabetes insulino dependientes tipo I (DMID), muestran linfocitos irregularmente distribuidos en número creciente de acuerdo a la edad gestacional, lo que está relacionado al desarrollo del sistema inmune. Es decir, para los eventuales casos de trasplantes de tejido pancreático fetal como tratamiento para DMID, habría poca inmunogenicidad hasta las 14 semanas de desarrollo. La diferenciación del timo no se completa antes de las 17 semanas, y la diferenciación de los ganglios linfáticos y del bazo continúa hasta las 20 a 23 semanas. Aunque se transfieren anticuerpos IgG a través de la barrera placentaria desde las 8 semanas, este flujo no llega a su máximo hasta la semana 32. La síntesis de anticuerpos endógenos en el feto no empieza hasta la semana 18. Como tal, la DMIM de la madre no incrementa el número de linfocitos en el páncreas fetal durante su desarrollo entre las 10 y 26 semanas (41).

INSULINA

Algunas de las acciones importantes de la insulina son (108):

- 1) Rol en la endocrinología reproductiva.
 - a) Existe correlación entre la insulina y la testosterona en mujeres jóvenes normales y en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (PCO). En las pacientes con PCO, la resistencia a la insulina se debería a defectos post-receptor.
 - b) La insulina puede constituir un factor de riesgo de carcinoma endometrial. Varias enfermedades asociadas con hiperinsulinemia, -tales como obesidad, PCO, diabetes mellitus e hipertensión-, son factores de riesgo para carcinoma endometrial. La suma de valores de insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa es mayor en pacientes con carcinoma endometrial que en las que no lo tienen
- 2) Rol de la insulina en medicina perinatal.
 - a) Existe aumento de la secreción de insulina durante el embarazo, lo que se corrobora con la alta concentración sérica de insulina durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa, la secreción incrementada de péptido-C urinario y mayor coloración de insulina en las células B por el método del Papanicolaou.
 - b) Resistencia a la insulina durante el embarazo. La utilización de la glucosa en ratas gestantes y en ratas tratadas con progesterona está disminuida significativamente en relación a ratas no gestantes, lo que se debería a mecanismos post-receptores.
 - c) La insulina tendría un significado fisiológico en el crecimiento fetal.

Existen cambios cuantitativos recíprocos entre la sensibilidad a la insulina y la función de la célula-B al final del embarazo normal. En el

tercer trimestre, la diabetes gestacional leve se caracteriza por una disfunción de la célula-B pancreática más que una exageración de la resistencia a la insulina normal del final del embarazo (17).

La macrosomía fetal ocurre a pesar de niveles casi normales de glucosa sérica materna en mujeres diabéticas tratadas con insulina. Cantidades considerables de insulina unidas a anti-cuerpo son transferidas de madre a feto durante el embarazo en algunas mujeres con diabetes insulino-dependientes; la cantidad de transferencia correlaciona con la concentración materna de anticuerpo anti-insulina. La correlación entre macrosomía y las concentraciones de insulina animal en sangre de cordón indican que la insulina transferida tiene actividad biológica y sugiere que la formación de anticuerpos a insulina en la madre es un determinante del futuro fetal, independientemente de los niveles de glucosa materna (69).

PLACENTA

En general, las placentas de gestantes diabéticas bien controladas no tienen peso mayor que las de gestantes normales, pero la placenta pesa más en las clases B y C de White que las clases D y R (20).

Se ha encontrado diferencia en las concentraciones de hormona liberadora de gonadotropina de alto peso molecular y de hormona liberadora de gonadotropinas en placentas a término de madres normales y diabéticas, probablemente debido a mayor procesamiento de la prohormona y liberación incrementada del decapeptido en la gestante diabética (20).

La hCG subunidad alfa circulante aumenta durante el embarazo. También aumenta en el tercer trimestre en la gestante diabética tipo I y se asocia con hipertensión preexistente y microangiopatía materna, pero no predice el resultado perinatal. La secreción excesiva de alfa-hCG en la diabetes puede tener mecanismos fisiopatológicos comunes con los de la microangiopatía diabética subyacente (16).

Las placentas asociadas con diabetes materna generalmente se caracterizan por inmadurez de las vellosidades coriales. Por estudios inmunocitoquímicos, Greco y col. (17) encuentran que la beta-HCG está aumentada y la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), la glicoproteína-beta-1 específica del embarazo (SPI) y la HPL están disminuidas en las placentas de diabéticas en comparación con embarazos normales, siendo lo anterior más prominente en las áreas de marcada inmadurez estructural de las vellosidades, sugiriendo inmadurez funcional concomitante.

Kuhn y col. (26) encontraron que la transferencia y la distribución del ácido araquidónico (AA) en los lípidos están alterados significativamente en las placentas de gestantes con DMID, lo que se relacionaría con la mayor probabilidad de crecimiento y desarrollo anormal del feto en esta enfermedad.

La proteína placentaria 12 (IGF-bp/PP 12) es un antígeno tisular soluble producida en la decidua con valores de 108-124 mcg/L en el embarazo normal y que aumenta a 200mcg/L en el embarazo complicado con retinopatía diabética, lo cual podría deberse a degeneración decidual (10,11).

Los hijos de madres diabéticas tienen mayor riesgo de sufrimiento fetal, debido a vasculitis umbilical que afecta la hemodinámica umbilical y predispone a la ocurrencia de patrones de frecuencia cardíaca anormal en el feto (29).

LIQUIDO AMNIOTICO

La prolactina del líquido amniótico tiene mayores concentraciones en pacientes con diabetes pregestacional (clases C, D y F de White) que en mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG, clases A1, A2 y B1) (15).

Estudios de Curet (23) de fosfolípidos (fosfatidilglicerol y relación lecitina/esfingomielina) en L.A. en 514 pacientes no diabéticas y 69 diabéticas indican que ambos predicen el síndrome de dificultad respiratoria de manera similar. Y que, mientras se conozca la fecha de última menstruación con certeza, no sería necesario establecer la madurez respiratoria fetal.

INFLUENCIA DE LA DIABETES MELLITUS EN LA GESTACION

Son complicaciones del embarazo asociadas a la diabetes mellitus el aborto espontáneo, la hipertensión inducida por el embarazo, el polihidramnios, el retardo de crecimiento fetal intrauterino (RCIU), la macrosomía, las malformaciones y la mayor mortalidad perinatal (21,47). Haremos referencia de las más importantes.

HIPERTENSION

Las diabéticas insulino-dependientes tienen el doble de riesgo de presentar trastornos hipertensivos del embarazo (10 al 30%). Los resultados neonatales en estos casos son pobres, con aumento varias veces de la mortalidad perinatal (24). La dieta y el buen control de la glicemia disminuyen la incidencia de preeclampsia/eclampsia (65,104). El embarazo y el nivel de glicemia están asociados con la progresión de la retinopatía diabética (55).

La proteinuria y la presión arterial aumentan, lo que generalmente revierte después del parto, sin progresión de la insuficiencia renal. La hipertensión es un marcador de la enfermedad vascular de la diabetes (43), la que no permite una placentación adecuada. El porcentaje de partos prematuros por cesárea es alto e incrementa la frecuencia de hipotrofia y complicaciones post natales, especialmente la insuficiencia respiratoria del recién nacido. Sin embargo, el progreso en cuidados intensivos del recién nacido permite dar el mismo pronóstico, así la mujer diabética tenga o no insuficiencia renal. El seguimiento de estos embarazos será asumida por un equipo conformado por el diabetólogo, el nefrólogo y el ginecólogo. Se requiere insulina de acción rápida, y las drogas hipotensoras deben ser usadas con cuidado.

El tratamiento antihipertensivo en la gestante diabética difiere de la no gestante en que, primero, los compuestos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores de canales de calcio no son considerados seguros en el embarazo, mientras son de primera elección en las diabéticas no gestantes; además, el control exagerado de la presión arterial es muy dañina para el crecimiento fetal y debe ser evitado (6).

Las gestantes con DMID se caracterizan por trastornos precoces de la función renal que pueden predecir la HJE, -aumentos en la presión arterial media-, especialmente en las primigestas (116). La hipertensión arterial parece ser la única contraindicación de gestar en la mujer diabética con nefropatía. La literatura refiere embarazos exitosos en la mujer diabética después de transplante renal y aún después de transplante renal y pancreático (6).

MORBILIDAD INFECCIOSA

Las pacientes con diabetes insulino-dependiente tienen propensión a desarrollar infecciones, no necesariamente debido a un mal control metabólico. Existe una deficiencia inmune relativa durante el embarazo (107).

POLIHDAMNIOS

Ocurre hasta en un 20% de casos, siendo factor de riesgo para malformaciones congénitas y para macrosomía. Con frecuencia determina el adelanto del parto cuando hay malformaciones.

RETARDO DE CRECIMIENTO FETAL INTRAUTERINO

Las diabéticas gestantes con compromiso vascular frecuentemente tienen fetos que presentan retardo en crecimiento. El pronóstico ha mejorado significativamente con el buen control metabólico de la gestante y con los estudios ultrasonográficos de crecimiento somático y vitalidad fetal.

MACROSOMIA

La macrosomía (peso al nacer mayor de 4000 g) ha sido asociada al hiperinsulinismo que presenta el feto frente a un alto aporte de glucosa que atraviesa la placenta, lo que incrementa su tejido adiposo y estimula su crecimiento. Tiene peso y talla mayores, con abundante grasa subcutánea, facies plétórica, rubicunda y redondeada y aumento del vello corporal. Su morbilidad es mayor, por periodos expulsivos prolongados, trauma obstétrico, hiperbilirrubinemia e hipoglicemia con convulsiones, así como tiene mayor riesgo de malformaciones. El mantener la normoglicemia en la madre ha disminuido la incidencia de macrosomía, pero no la ha hecho desaparecer.

El crecimiento fetal acelerado y retardado puede deberse a una variedad de factores que incluyen enfermedad vascular, control de la glicemia, hipertensión y cigarrillo. Principalmente la vasculopatía y la glicemia son reguladores dominantes e independientes del crecimiento fetal, aunque sus influencias recién se manifiestan en el tercer trimestre del embarazo⁽⁹¹⁾. El peso pregestacional tiene un efecto independiente significativo en el resultado perinatal⁽⁶⁰⁾.

Se ha reportado retardo de crecimiento en el inicio del embarazo (7-14 semanas) en la gestante diabética insulino-dependiente (DMID). Este retardo se debería a un efecto "tóxico" de la glucosa u otro metabolito. Más adelante, existe crecimiento exagerado debido a hiperinsulinismo fetal que ocurre entre las 15 y 20 semanas de embarazo, lo que conlleva a la macrosomía⁽⁹²⁾. Existirían otros factores que aumentarían la secreción de insulina, tales como los aminoácidos leucina y arginina.

MALFORMACIONES

Siempre existe una incidencia incrementada de malformaciones fetales en embarazos con DMG materna pre-existente. La incidencia de malformaciones es 4 - 8% en la diabetes y embarazo. Lin⁽⁹⁴⁾ encontró 15.9% de malformaciones en su serie, las que se relacionaron a glicemias maternas más altas.

No se ha encontrado un fenotipo preciso para la embriopatía diabética, lo que indica que ésta es debida a diversos factores y mecanismos etiológicos⁽⁹⁵⁾. El valor predictivo de malformaciones fetales para la DMID parece ser mayor para la combinación de anomalías vertebrales y cardiovasculares (6.5%), aunque también se observa defectos de migración celular, muerte celular y alteraciones del flujo cardiaco. Entre las malformaciones cardiovasculares, se ha encontrado mayor asociación con ventrículo derecho de doble salida y tronco arterioso, que dependen de tejidos ectomesenquimales derivados de las células de la cresta neural⁽⁹³⁾.

Greene y col.⁽⁹⁶⁾ han encontrado que para disminuir las malformaciones y los abortos espontáneos no se requiere de un control "excelente", sino que un control "aceptable" puede ser suficiente. Sin embargo, Greene y Lucas^(38,66) observaron que la hemoglobina glicosilada (HgA1) era menor en las madres que tuvieron bebés normales que en las que tuvieron hijos con malformaciones. La hiperglicemia aumenta el riesgo relativo de malformaciones fetales cuando se asocia a diabetes materna de larga data y/o con complicaciones vasculares.

Damm⁽⁹⁴⁾ encuentra que la frecuencia de malformaciones fetales en

las clases B a F es siempre un poco mayor que en el grupo control. Sin embargo, a través del tiempo, la frecuencia de malformaciones ha disminuido, más que todo, por un mejor concepto del riesgo perinatal en las madres diabéticas, quienes prefieren evitar gestar. Así, un grupo de mujeres que planeó su gestación tuvo una incidencia de sólo 1% de malformaciones congénitas en sus productos.

MORTALIDAD PERINATAL

La mortalidad del producto comprendida entre las 28 semanas de gestación y los 7 días post natales es mayor en diabéticas que en no diabéticas, y se debe especialmente a malformaciones congénitas y a falta de control metabólico. Disminuye significativamente cuando se obtiene normoglicemia y ausencia de cetosis durante el embarazo⁽⁸⁷⁾. La hipoglicemia produce aumento de insulina fetal, lo que es desfavorable. La cetoacidosis determina mortalidad perinatal de alrededor del 50%. El hiperinsulinismo fetal disminuye la capacidad del cortisol, con la consiguiente disminución del surfactante y retardo de la maduración pulmonar fetal.

TABLA 2.- Sospecha de Diabetes en el Embarazo

Historia familiar de diabetes, de uno o ambos padres
Intolerancia a la glucosa documentada previamente
Edad materna de 25 años o más
Parto anterior de bebé con peso mayor de 4,000 g
Historia de natimuecos
Bebés con anomalías congénitas
Presencia o historia de polihidramnios
Glucosuria en dos muestras sucesivas
Obesidad (120% ó más del peso ideal)
Infecciones urinarias o candidiasis recurrente

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Sintomatología: Polidipsia, polifagia, poliuria, pérdida de peso, visión borrosa, sensación vertiginosa.

Antecedentes Personales: Mala historia obstétrica, incluyendo abortos, partos prematuros, natimuecos, macrosomía fetal, malformaciones congénitas.

Antecedentes Familiares: Diabetes.

Examen Clínico: Obesidad, hipertensión arterial, hidramnios, microaneurismas en examen del fondo de ojo.

DIAGNOSTICO DE LA DIABETES EN EL EMBARAZO

- Hiperglicemia en ayunas: dos ó más controles 105 mg %.
- Normoglicemia en ayunas y disminución de la tolerancia a la glucosa: Glucosa 1 hora post ingesta 50 mg glucosa >130 mg/dL. Glucosa 2 horas postprandial >130 mg/dL.
- Presencia de cuerpos cetónicos en la orina.
- Cambios específicos en el fondo de ojo: retinopatía diabética, microaneurismas.

A pesar de las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y de otras importantes instituciones, la mayoría de clínicos practican la detección universal de la diabetes gestacional^(1,58), entre las 24 y 28 semanas de amenorrea⁽⁹⁷⁾. La única posible ventaja costo-beneficio en detectar DMG en todas las gestantes sería el disminuir la mortalidad perinatal.

aunque también disminuirían, pero a costo significativo, la incidencia de macrosomía y cesáreas (31) y la preeclampsia/eclampsia (64).

Si se estudia sólo mujeres con factor de riesgo, la detección se hace al primer control pre natal. Si la prueba de detección fue positiva y la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) fue normal, se repite la detección y sobrecarga a las 33 y 36 semanas. Si es negativa, repetir a las 24 a 31 semanas de amenorrea y, luego, a las 33-36 semanas.

La prueba de 1 hora de tolerancia oral a 100 g de glucosa (PTOG) tiene una sensibilidad de 81% en detectar la diabetes gestacional, mientras la fructosamina la tiene sólo en el 50% (52,63,72,94). La prueba de 2 hr de PTOG con 75 g tiene también una sensibilidad aceptable (42).

TABLA 3.- Clasificación Clínica de la Intolerancia a la Glucosa (I.G.) que complica el Embarazo

Clase I	: I.G. que no requiere insulina; responde al manejo con dieta (I.G. inducida por el embarazo)
Clase II	: I.G. que requiere insulina, sin vasculopatía
Clase III	: I.G. que requiere insulina asociada a vasculopatía

En el Hospital San Bartolomé realizaron TTOG con 50 g de glucosa a gestantes de 26 a 36 semanas sin factores de riesgo para diabetes, con la finalidad de establecer valores normales de glucosa para la prueba de tolerancia oral en mujeres peruanas. Encontraron como límite superior para la glicemia en ayuno 85 mg/dL, a la hora 140 mg/dL, a las dos horas 120 mg/dL. Tomando en cuenta estos valores, se ha detectado mayor número de gestantes con intolerancia a la glucosa (82).

Durante el puerperio, se debe reevaluar a la paciente, ya que pueden variar las condiciones metabólicas. Esta evaluación se realiza a la sexta semana y se repite en la postlactación, entre los 4-6 meses post parto.

MANEJO Y TRATAMIENTO

- Control pre natal precoz, como gestante de riesgo alto.
- Seguimiento multidisciplinario: ginecoobstetra, endocrinólogo o internista, oftalmólogo, ecografista, neonatólogo.
- Evaluación quincenal hasta la semana 32; luego, más frecuente.
- Laboratorio: glicemias seriadas, Dextroix, hemoglobina glicosilada (¿aumenta en malformaciones congénitas?), hemograma, perfil lipídico, creatinemia, glicosuria y acetonuria, proteinuria, urocultivo, dosaje de estriol.
- Dieta balanceada e insulina, si se requiere. Bomba de insulina en casos especiales.
- Estimular la actividad física.
- Detectar tempranamente polihidramnios, hipertensión inducida por el embarazo, infecciones urinarias.
- Determinar el crecimiento, bienestar y madurez fetal por ecografía y surfactante; descartar malformaciones.
- Hospitalización a las 36 semanas de amenorrea en la diabetes manifiesta. Antes, si hay complicaciones.

CONTROL PRE NATAL

La detección de diabetes gestacional por la prueba de glucosa 1 hora post ingesta de 50 gm de glucosa (81) o 2 horas post prandial (77) y un rígido control de la concentración de glicemia materna en diabéticas desde

las primeras semanas (24 a 28) de embarazo pueden disminuir el riesgo de macrosomía, anomalías congénitas, polihidramnios, morbimortalidad perinatal, obesidad y diabetes en la descendencia (102,106). Alrededor de la mitad de las madres con DMG desarrollarán DM clínica con el tiempo. Los episodios de hipoglicemia no ocasionan malformaciones fetales, aún si ocurren en la etapa de embriogénesis (108).

TABLA 4.- Manejo de la Diabetes y Gestación

- Dieta 25-35 cal/kg peso: 45% carbohidratos; (1800-2000 cal); 25% proteínas (al menos 1,5 g/kg); 30% grasas.
- Ganancia de peso 11-12 kg
- Control pre natal precoz y frecuente
- Manejo conjunto con endocrinólogo o internista y neonatólogo
- Orina frecuente, aún diaria, por glucosa y acetona
- Glucosa en ayunas cada 2-4 semanas; varias/día si usa insulina
- Urocultivos, creatinina, electrocardiograma, fondo de ojo
- Establecer requerimientos de insulina: s.c. 30-45 minutos antes de desayuno y comida; o regular + intermedia para mantener glicemia en ayunas 60-90 mg/dL y 1 hr post prandial 150 mg/dL
- La infusión subcutánea continua no mejora la salud del perinato
- No se recomienda hipoglicemiantes orales
- Determinar hipertensión arterial y progreso de retinopatía o nefropatía
- Establecer edad gestacional con precisión
- Ecografía:
 - edad gestacional
 - macrosomía o R.C.I.U.
 - malformaciones tubo neural, corazón, otros
 - perfil biofísico
 - polihidramnios, oligohidramnios
 - placenta patológica; madurez placentaria
- Monitorización electrónica desde 35 semanas, 28-32 en Clase III
- Más riesgo insuf. respiratoria. Amniocentesis; madurez pulmonar
- Parto alrededor de término. Usar insulina cristalina en el parto
- Considerar la macrosomía para la atención del parto
- Regulación de la fertilidad por el gran riesgo reproductivo

DIETA

La gestante debe ganar entre 8 a 12 kilos en las 40 semanas de gestación. La energía adicional requerida en el embarazo ha sido calculada en 285 kcal diarias (total 1800-2200 calorías diarias) y refleja la energía necesaria para la producción de la unidad fetoplacentaria y para las adaptaciones fisiológicas maternas al embarazo. La ingesta energética óptima también está determinada por el peso materno pregestacional. La mujer con peso bajo pregestacional va mejor si gana 14 kg de peso, mientras la obesa no debe ganar más de 7 kg. La obesidad, con o sin diabetes, está asociada a macrosomía y otros problemas. Las mujeres con DMG requieren de dieta adecuada y, posiblemente, de insulina.

Las fibras vegetales con alta viscosidad reducen los niveles de glicemia basal y post-prandial, tanto en sujetos normales como en diabéticos. Así, Cesa y col. (18) encontraron que la administración de glucomannan (3 g/día)

y guar (10 g/día) en mujeres con peso excesivo en el embarazo y con diabetes gestacional disminuyeron su glicemia basal y post-PTOG. Se restringe los monosacáridos y las grasas de origen animal.

AGUA

Considerando que el agua corporal total refleja la masa corporal "magra", los cambios composicionales del cuerpo en embarazos normales y con diabetes son cualitativamente similares (25).

MANEJO DE LA GLUCOSA

La regulación del metabolismo a valores casi normales es vital para mejorar la mortalidad y la morbilidad materna y perinatal. lo cual se buscará obtener antes de la concepción. El objetivo de la terapia es producir normoglicemia materna en todo el embarazo por medio de medidas dietéticas y por tratamiento con insulina, si se requiere; la mayoría de mujeres con DMNID requerirán tratamiento con insulina durante el embarazo (24,26).

En muchos casos se presta poca atención a la diabetes gestacional. Cerca del 15% de estas pacientes requieren terapia insulínica durante el embarazo, aparte de las medidas dietéticas. Se trata de obtener un metabolismo cercano al normal (60-120 mg/dL, con valores diarios promedios alrededor de 85-90 mg/dL) antes de la concepción o, lo más tarde, al inicio del embarazo, con terapia insulínica sustitutoria o terapia con bomba de insulina (35,51,59,68,73,88,89,184). No usar hipoglicemiantes orales.

ULTRASONIDO

Estudios ultrasónicos longitudinales de diámetro biparietal y circunferencia abdominal indican que, cuando con un buen control metabólico en la gestante diabética, no hay diferencia significativa en el crecimiento fetal comparado con fetos normales (156).

Con exámenes ultrasónicos seriados, se puede detectar al feto grande para la edad gestacional (23). Se observa un incremento de la curva de crecimiento de la circunferencia abdominal de 1.2 cm/sem entre las 32 y 39 semanas, mientras el diámetro biparietal y la longitud del fémur no son significativamente diferentes a las de fetos apropiados para la edad gestacional (157).

Mintz (79) encuentra que la circunferencia abdominal por encima del 90º percentil y el grosor de los tejidos blandos del hombro desde la superficie de la piel hasta el húmero proximal mayor de 12 mm son los mejores elementos ultrasonográficos para predecir macrosomía fetal en el embarazo complicado por diabetes.

El estudio de circunferencia craneana y circunferencia abdominal puede sobreestimar la edad gestacional en fetos de diabéticas, mientras que el diámetro cerebelar transverso no lo hace (44).

El estudio del crecimiento del tejido adiposo subcutáneo no se correlaciona con el peso del recién nacido, por lo que no puede predecirlo (80).

Las ondas de velocidad sanguínea de la arteria umbilical registradas por el sistema Doppler pulsado en el tercer trimestre del embarazo en la diabética demuestran elevación del índice de resistencia (IR = pico de velocidad sistólica menos final de la velocidad diastólica/pico de la velocidad sistólica) cuando la glicemia es mayor de 300 mg/dL, regresando a la normalidad cuando disminuye la glicemia. No se encuentra IR anormal cuando la glicemia está por debajo de 200 mg/dL (45). Sin embargo, Dicker explica que, en ausencia de vasculopatía diabética, la resistencia

fetoplacentaria será normal. Además, la mujer sin vasculopatía y que tiene un índice S/D elevado desarrolla y da a luz bebés apropiados para la edad gestacional; mientras que la paciente con enfermedad vascular o hipertensión crónica e índice S/D elevado (mayor de 3) en el tercer trimestre tiene bebés con RCIU (27).

Estudios transversales de la función cardíaca por el modo-M y ecocardiografía Doppler en fetos entre las 20 y 38 semanas de madres con diabetes insulino-dependiente bien controlada indican que, a pesar de un control metabólico adecuado, los fetos desarrollan hipertrofia septal inter-ventricular que afecta la función diastólica cardíaca (92).

MADUREZ PULMONAR

La prueba de fosfatidilglicerol aparece como más segura que la relación lecitina/esfingomielina (22,30). Sin embargo, alrededor del 21% de gestaciones de 38 semanas con diabetes gestacional tienen la prueba de fosfatidilglicerol negativa en líquido amniótico; un porcentaje similar tiene la misma prueba negativa a las 39 semanas en la diabetes declarada (76).

TABLA 5.- Clasificación de White
Culminación del Embarazo y Pronóstico Fetal

Clase	Culminación del Parto /Vía	Mortalidad Perinatal (%)
a Diabetes química Dx en el embarazo o antes Manejo con dieta	A término: Vaginal	5.4
b Insulina antes del embarazo Inicio después de 20 años Duración menor de 10 años	37-38 semanas: Vaginal si OK	6.8
c Inicio 10-19 años o Duración 10-19 años	37 semanas o antes: Cesárea	8.5
d Inicio antes de 10 años de edad Duración 20 ó más años o Hipertensión crónica o Retinopatía	semanas o	15.4 36.0
f Enfermedad renal	antes	28.0
h Enfermedad arteria coro	Cesárea	16.0
i Transplante renal		

PARTO

Se sugiere que el seguimiento de la gestante diabética debe ser controlada por el internista y el obstetra cada 14 días para prevenir y detectar las complicaciones. La tendencia actual es que los embarazos lleguen a término (28), lo que ocurre en más del 80% de casos, y se puede esperar el parto espontáneo (3166).

La insulina lenta o semilenta será reducida o cambiada por insulina cristalina (de 0 a 5 U h-1) al momento del parto o la cesárea, de manera de obtener normoglicemia (62). Se necesita menos insulina en el puerperio.

En los partos de bebés de más de 3.800 g, la inducción por feto grande puede triplicar la cesárea de emergencia y duplicar la frecuencia de extracción

por vacuum. Hay más bebés con Apgar menor a 7 al minuto, por lo que no se debe indicar la inducción en bebés grandes (61).

La morbilidad materna en la diabetes se debe principalmente por lesiones del parto y atonía uterina. En Suecia, Rydhstrom (71) sugiere que la mujer alta, múltipara, con peso pregestacional alto y ganancia de peso anormal, tiene riesgo de feto grande.

Después de una cesárea, los primeros tres días se recomienda medir la glicemia cada 5 hrs, haciendo las correcciones con insulina simple de acción rápida. Al resumir la dieta normal a los 4-5 días, se cambia la insulina a la de acción prolongada. Después de los 8-9 días, la paciente tendrá los mismos requerimientos que antes de gestar (72).

RECIEN NACIDO

Los problemas del recién nacido de diabética están relacionados a la secuencia de hiperglicemia materna, hiperglicemia fetal e hiperinsulinemia fetal subsiguiente y niveles de anticuerpos a la insulina circulantes (73). Antes del parto, se debe identificar y prevenir la macrosomía y la muerte súbita fetal. La macrosomía (peso al nacer mayor de 4000 g) está asociada a una amplia variedad de hechos adversos en el intraparto y la etapa perinatal.

Intraparto, se detectará la desproporción cefalopélvica y la distocia de hombros, con el fin de prevenir el trauma al nacimiento y la asfíxia fetal. En el periodo neonatal, se identificará la insuficiencia respiratoria, el trauma al nacer, problemas con las transiciones metabólicas y las anomalías congénitas (5,46).

Identificando y manejando adecuadamente a la gestante y monitorizando al feto en 571 gestantes diabéticas y 957 con diabetes gestacional, Roberts y col. (86) disminuyeron la mortalidad perinatal entre 1968 y 1987 de 15.2% a 2% para la diabetes, y de 6.7% a 0.5% para la diabetes gestacional. El 40% de las muertes son causadas por malformaciones congénitas (105).

Investigaciones sobre las posibles relaciones entre cuatro manifestaciones neonatales del embarazo frecuentes en la diabetes (macrosomía, hipoglicemia, hipocalcemia, ictericia) y cuatro polimorfismos enzimáticos (PGM1, ADA, AK1, ACP1) en una muestra de bebés nacidos de madres diabéticas, Gloria y col (86) encontraron asociaciones relacionadas a diferente actividad enzimática dentro de fenotipos de cada sistema, sugiriendo que la baja actividad enzimática pueda tener efectos desfavorables en el desarrollo fetal y en la adaptación del neonato al ambiente extrauterino. Algunas de dichas enzimas también tienen influencia sobre el crecimiento fetal en el embarazo normal.

Norlander y col. (74) encontraron que otros factores fuera del control de la glucosa tienen importancia en el feliz término para el neonato en la DMG. En su estudio, la influencia más significativa en la morbilidad neonatal fue la edad gestacional al momento del parto, seguida del peso pregestacional materno.

La morbilidad perinatal de alrededor de 7.2% es causada por aumento de la acidosis (9 al 15%), complicaciones por traumatismo obstétrico, -tales como distocia de hombros, fracturas y paresia de los plexos nerviosos, - entre ellos el plexo braquial. La ecografía prenatal tiene un rol importante en determinar el peso fetal, sugiriéndose la cesárea en casos de peso fetal de 5.000 g o más, en la mal presentación y cuando hay antecedente de cesárea previa por feto grande (80).

Se ha encontrado que las gestantes diabéticas insulino-dependientes tienen partos prematuros en alrededor del 10%. El 33% de ellos se debe a preeclampsia, duplicándose la prematuridad en relación a las diabéticas sin hipertensión. Son factores de riesgo, la diabetes con compromiso vascular,

el antecedente de parto prematuro, la mayor duración de la diabetes y el feto masculino (80). Otros riesgos son el retardo de crecimiento intrauterino, hiperbilirubinemia, policitemia, hipocalcemia, cardiomiopatía hipertrofica, edema, infecciones (64,84).

La diabetes de cualquier tipo puede asociarse con hipoglicemia neonatal. Los anticuerpos a insulina se transfieren a través de la placenta y el riesgo de hipoglicemia neonatal es alto si los anticuerpos a insulina maternos están elevados. No se debe utilizar preparaciones de insulina bovina (71).

La prevalencia y los títulos de anticuerpos a insulina en pacientes tratadas con insulina han disminuido con preparaciones de insulina más puras y por el cambio a la especie de insulina humana. Sin embargo, muchos pacientes aún producen anticuerpos que pueden alterar la farmacocinética de la insulina, llegando a niveles más altos de glicemia postprandial y a mayor riesgo de hipoglicemia retardada (114).

La hipocalcemia se observa frecuentemente en el periodo neonatal y es generalmente transitoria, entre pocos días a pocas semanas, ocurriendo en bebés prematuros o en hijos de madres diabéticas. Sólo en raras ocasiones es la hipocalcemia neonatal permanente y secundaria a hipoparatiroidismo congénito causado por ausencia aislada de las glándulas paratiroides o en asociación con otras malformaciones. La hipocalcemia neonatal puede ocurrir en asociación con hipomagnesemia (108).

En niños prematuros que nacieron de madres diabéticas entre las 34 y 37 semanas, las concentraciones de estrona, estradiol, estríol, cortisol y prolactina en cordón umbilical fueron menores en los bebés que sufrieron insuficiencia respiratoria que en los que no la sufrieron. La glicemia materna fue mayor en los bebés que tuvieron insuficiencia respiratoria, existiendo una correlación inversa entre glicemia materna y la relación lecitina-esfingomielina en líquido amniótico (86).

El peso del recién nacido fue menor en madres diabéticas con vasculopatía, en madres que fumaban más de 10 cigarrillos al día, sugiriendo que otros factores fuera de la hiperglicemia materna estimulan el crecimiento fetal y pueden explicar el por qué la macrosomía puede ocurrir aún a pesar de un estricto control de la glicemia (67).

Hijos de madres diabéticas tipo I estudiados a los 10 años de edad, generalmente no muestran evidencia de disfunción de las células beta, por lo que parece que las células beta fetales no son afectadas por los mecanismos que causan la diabetes en sus madres (125).

TABLA 6.- Diabetes y Embarazo Morbilidad Perinatal

Síndrome de dificultad respiratoria (25-30%)
Anormalidades congénitas (6-16%): tubo neural, corazón, anencefalia, genitourinaria, gastrointestinal
Macrosomía y trauma obstétrico relacionado
Retardo de crecimiento fetal intrauterino (D.M. vascular)
Parálisis cerebral, convulsiones
Hipoglicemia
Hipocalcemia
Ictericia

RECURRENCIA DE LA DIABETES Y EMBARAZO

La mujer con diabetes gestacional tienen una alta probabilidad de presentar diabetes gestacional en el siguiente embarazo. Generalmente tiene más peso y da a luz bebés con mayor peso que la que no vuelve a presentar diabetes gestacional (80).

Seguimientos a largo plazo demuestran que la DMND o la tolerancia a la glucosa alterada se desarrolla más adelante en 50-70% de las mujeres con diabetes gestacional previa. Los efectos adversos del embarazo tanto en la madre con diabetes pre-existente como en el feto y el neonato pueden minimizarse con un buen control de la diabetes.

DIABETES Y FERTILIDAD

¿Podemos tener un hijo?, es la pregunta que cada pareja que inicia una vida familiar se hace. Y ello preocupa aún más cuando alguno de ellos es diabético o tiene antecedentes familiares de diabetes mellitus.

El hijo de madre diabética tiene mayor riesgo de presentar diabetes en el futuro, ya que la madre transmite su potencial genético. Los que presentan diabetes a edad temprana tendrán tasa de crecimiento y maduración normales, si tienen un programa nutricional óptimo y un buen control metabólico. Niños con glucosuria e hiperglicemia presentarán tasa de crecimiento normal con retardo en la maduración. Mientras que, los diabéticos sin control y descompensados metabólicamente en forma continua, no alcanzan tasas normales de crecimiento y maduración y, en el caso de mujeres, no alcanzan peso óptimo y cursan con amenorrea^(49,76).

Se ha encontrado que en las mujeres con diabetes tipo I, la menarquia es 0.8-2 años más tarde que en la que desarrolla la diabetes después de la menarquia. En general, la menarquia en la diabética es 0.4-1.3 años más tarde que la no diabética. Hay amenorrea primaria en 3.6% de diabéticas, más irregularidades del ciclo menstrual. Existe prevalencia de oligomenorrea 14% y amenorrea secundaria 7% en las pacientes con inicio de la diabetes antes de la menarquia. Las irregularidades menstruales mejoran con el tiempo; 70.5% de las pacientes con edad de 35 ó más años tienen concepciones espontáneas y 2.1% son estériles⁽¹³⁾. Controlada la glicemia en la mujer diabética, su fertilidad es comparable a la de la no diabética.

La hiperinsulinemia que presentan las diabéticas no insulino dependientes produciría incremento de andrógenos y secreción aumentada de LH, favoreciendo el desarrollo de poliquistosis ovárica.

En el varón diabético, 40% manifiestan alguna forma de trastorno sexual, siendo la impotencia sexual una de las manifestaciones más frecuentes de la neuropatía diabética visceral. La incapacidad eréctil del pene imposibilita iniciar, mantener y terminar normalmente el acto sexual en forma progresiva y paulatina, lo cual generalmente coincide con otros signos y síntomas de neuropatía periférica y visceral. El arco reflejo estaría dañado por la neuropatía visceral, por lo menos, en su porción periférica.

La eyaculación retrógrada es una alteración dada por ausencia del cierre del esfínter interno de la vejiga, lesionado por la neuropatía visceral. No existe impotencia, sino problemas en la fertilidad por la propulsión del semen a la vejiga.

Cuando la mujer diabética desea gestar, se le recomienda un control óptimo de la glicemia antes de la concepción y durante todo el embarazo y, en lo posible, la gestación debe ser antes de los 10 años del diagnóstico de la diabetes mellitus. Contraindica un embarazo la presencia de angiopatía, neuropatía y nefropatía, ya que ello aumenta la mortalidad fetal y disminuye la sobrevida materna.

ANTICONCEPCION EN LA DIABETES

Al estudiar el efecto de los contraceptivos orales de dosis baja sobre el metabolismo de carbohidratos y lípidos en diabéticas, se ha encontrado que no hay alteraciones del colesterol, colesterol de baja densidad o triglicéridos.

Aún más, mejora el colesterol y el colesterol de baja densidad si la mujer recibe etinil estradiol (0.035 mg)-noretindrona (0.40 mg) que si recibe etinil estradiol (0.030-0.040 mg)-levonorgestrel (0.050-0.125 mg) o no recibe contraceptivos orales⁽⁵¹⁾.

Con una cuidadosa monitorización de su metabolismo, las diabéticas sin complicaciones vasculares pueden tomar inhibidores de la ovulación de baja dosis para prevenir el embarazo. En casos aislados se recomienda la terminación del embarazo en pacientes con complicaciones vasculares severas, tales como retinopatía proliferativa y nefropatía severa^(40b).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Abramowicz JS, Jaffe R, Warsof SL. Ultrasonographic measurement of fetal femur length in growth disturbances. *Am Obstet Gynecol* 1989; 161:1137-40.
- 2) Abrams R, Coustan D. Gestational diabetes update. *Clinical Diabetes* 1990; 8: 19
- 3) Ales KL, Santini DL. Should all pregnant women be screened for gestational glucose intolerance? *Lancet* 1989; 27: 1: 1187 - 91.
- 4) American Diabetes Association. Managing Diabetes in the 1990s.
- 5) Barss VA. Diabetes and pregnancy. *Med Clin North Am* 1989; 73: 685 -700.
- 6) Beaufilet M. Prise en charge de l'hypertension chez la femme enceinte diabétique. *Diabète Metab* 1990;16:144-8
- 7) Berkos AS, Orkodashvili I, Sh, Potin VV. [Antigens of the HLA system in different types of diabetes mellitus]. *Probl Endokrinol Mosk* 1990; 36: 3-8.
- 8) Berland Y, Dussol B. Grossesse et nephropathie diabétique. *Diabète Metab* 1990; 16: 137 - 43
- 9) Bech K, Hoier Madsen M, Feldt Rasmussen U, Jensen BM, Molsted Pedersen L, Kuhl C. Thyroid function and autoimmune manifestations in insulin-dependent diabetes mellitus during and after pregnancy. *Acta Endocrinol Copenh* 1991;124:534-9.
- 10) Briese V, Glockner E, Than GN, Szabo DG, Strache RR. Placental protein I2 (PP 12), a decidual protein, in pregnancy complicated by diabetes with retinopathy. *Arch Gynecol Obstet* 1989;246:35-8.
- 11) Briese V, Than GN, Szabo DG, Szilagy A, Strache RR, Heinke P, Hopp H, Buttner HH. Circulating levels of placental protein I2 (PP 12) in diabetic pregnancy complicated by retinopathy. *Exp Clin Endocrinol* 1990;95:105-9.
- 12) Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-14.
- 13) Burkart W, Fischer Guntenhoner E, Standl E, Schneider HP. Menarche, Zyklus und Fertilität bei der Diabetikerin. [Menarche, menstrual cycle and fertility in diabetic patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 149 - 54.
- 14) Buschard K, Kuhl C, Molsted Pedersen L, Lund E, Palmer J, Bottazzo GF. Investigations in children who were in utero at onset of insulin-dependent diabetes in their mothers. *Lancet* 1989;1:811-4
- 15) Bybee DE, Metzger BE, Freinkel N, Dooley SL. Amniotic fluid prolactin in the third trimester of pregnancies complicated by gestational or pregestational diabetes mellitus. *Metabolism* 1990;39:714-8
- 16) Camus Bablon F, Cohen RM, Berk MA, Perisutti G, Hunter K, Frohman LA. Alterations in circulating human chorionic gonadotropin free alpha-subunit in insulin-dependent diabetic pregnancy: correlation with maternal characteristics. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:46-52
- 17) Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EA. Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:478-82.
- 18) Cesa F, Mariani S, Fava A, Rausero R, Zanetti H. Utilizzazione delle fibre vegetali per la terapia del diabete gestazionale e/o dell'eccessivo aumento ponderale in gravidanza. *Minerva Ginecol* 1990; 42: 271 - 4
- 19) Chervenak JL, Divon MY, Hirsch J, Girz BA, Langer O. Macrosomia in the postdate pregnancy: is routine ultrasonographic screening indicated? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 753 - 6.

- 20) Clarson C, Tevnarwerk GJ, Harding PG, Chance GW, Haust MD. Placental weight in diabetic pregnancies. *Placenta* 1989; 10: 275 - 81.
- 21) Cousins L. Pregnancy complications among diabetic women: review 1965-1985. *Obstet Gynec Survey* 1987; 42: 140.
- 22) Cunningham MD, McKean HE, Gillispie DH, Greene JW. Improved prediction of fetal lung maturity in diabetic pregnancies: a comparison of chromatographic methods. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 197.
- 23) Curet LR, Lsao FH, Zachman RD, Olson RW, Henderson PA. Phosphatidylglycerol, lecithin/sphingomyelin ratio and respiratory distress syndrome in diabetic and non-diabetic pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet* 1989; 30: 105-8.
- 24) Damm P, Molsted PL. Significant decrease in congenital malformations in newborn infants of an unselected population of diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1163-7.
- 25) Denne SC, Patel D, Kallian SC. Total body water measurement in normal and diabetic pregnancy: evidence for maternal and amniotic fluid equilibrium. *Biol Neonate* 1990; 57: 284 - 91.
- 26) Diabetes Care. Gestational diabetes. *Insulin Pumps* 1990; 13: 5.
- 27) Dicker D, Goldman JA, Yeshaya A, Pclg D. Umbilical artery velocimetry in insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) pregnancies. *J Perinat Med* 1990; 18: 391 - 5.
- 28) Dornhorst A, Nicholls JS, Johnston DG. Diabetes and diet in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990; 4: 291 - 311.
- 29) Elkind Hirsch KE, Reynolds MV, Goldzieher JW. Comparison of immunoreactive gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin in term placentas from normal women and those with insulin-dependent and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 71 - 8.
- 30) Estol P. Diagnóstico de la maduración pulmonar fetal. *Tecnologías Perinatales. Publicación Científica del CLAP No. 1202. 1990*
- 31) Everett WD. Screening for gestational diabetes: an analysis of health benefits and costs. *Am J Prev Med* 1989; 5: 38 - 43.
- 32) Fallucca F, Maldonato A, Iavicoli M, Di Rollo G, Di Biase N, Napoli A, De Vecchis P, Sciullo E, Gerlini G, Pachi A. Influence of maternal metabolic control and insulin antibodies on neonatal complications and B cell function in infants of diabetic mothers. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 7: 277 - 84.
- 33) Ferencz C, Rubin JD, McCarter R, Clark EB. Maternal diabetes and cardiovascular malformations: predominance of double outlet right ventricle and truncus arteriosus. *Teratology* 1990; 41: 319 - 26.
- 34) Garner PR, D'Alton ME, Dudley DK, Huard P, Hardie M. Preeclampsia in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 505 - 8.
- 35) Geraides E. Diabetes e gravidez-tratamiento. *Acta Med Port Suppl* 1989; 1: 315 - 325.
- 36) Gloria Bottini F, Gerlini G, Lucarini N, Borgiani P, Gori MC, Amante A, Bottini E. Enzyme polymorphism and clinical variability of diseases: a study of diabetes mellitus. *Hum Biol* 1989; 61: 571- 89.
- 37) Greco MA, Kamat BR, Demopoulos RI. Placental protein distribution in maternal diabetes mellitus: an immunocytochemical study. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 679 - 90.
- 38) Greene MF, Hare JW, Cloherty JP, Benacerraf BR, Soeldner JS. First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy. *Teratology* 1989; 39: 225 - 31.
- 39) Greene MF, Hare JW, Krache M, Phillippe M, Barss VA, Saltzman DH, Nadel A, Younger MD, Heffner L, Scherl JE. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 106 - 11.
- 40) Greer IA, Haddad NG, Dawes J, Johnston TA, Johnstone FD, Steel JM. Increased neutrophil activation in diabetic pregnancy and in nonpregnant diabetic women. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 878 - 81.
- 41) Hahn von Dorsche H, Falt K. Immunocytes in the human fetal pancreas-a contribution to developmental immunocytology concerning diabetes mellitus and organ cultivation. *Anat Anz* 1990; 171: 95-104.
- 42) Hanson U, Kallner A, Bergstrom M, Persson B, Wager J. A comparative evaluation of the 75 G OGTT and the 50 G OGTT during pregnancy. *Diabetes Res* 1989; 12: 47 - 9.
- 43) Hare JW, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Obstet Gynecol Survey* 1979; 34: 589.
- 44) Hill WC, Pelle Day G, Kitzmuller JL, Spencer EM. Insulin-like growth factors in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. *Horm Res* 1989; 32: 178 - 82.
- 45) Hill LM, Guzik D, Fries J, Hixson J, Rivello D. The transverse cerebellar diameter in estimating gestational age in the large for gestational age fetus. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 981 - 5.
- 46) Hoskins SK. Nursing care of the infant of a diabetic mother: an antenatal, intraparturial, and neonatal challenge. *Neonatal Netw* 1990; 9: 39-46.
- 47) Huddleston JF. Diabetes mellitus associated with pregnancy. En Rivlin ME et al: *Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology*. Little, Brown & Co., Boston, 1986.
- 48) Ishimatsu J, Yoshimura O, Manabe A, Hotta M, Matsunaga T, Matsuzaki T, Tetsuo M, Hamada T. Umbilical artery blood flow velocity waveforms in pregnancy complicated by diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 1991; 248: 123 - 7.
- 49) Jackson RL. Diabetes juvenil: crecimiento y maduración de niños con diabetes insulino dependiente. *Clin Ped NA* 1984; 3: 545.
- 50) Joschko K. Geburtshilfliche Probleme der Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht über 4500 g. [Obstetric problems of newborn infants with a birth weight over 4.500 g.] *Zentralbl Gynakol* 1989; 111: 1176-84.
- 51) Jovanovic Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 103 - 11.
- 52) Kaufman HW. Screening for gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 1989; 40: 109 - 11.
- 53) Kjos SL, Shoupe D, Douyan S, Friedman RL, Bernstein GS, Mestman JH, Mishell DR Jr. Effect of low-dose oral contraceptives on carbohydrate and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes: results of a controlled, randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1822 - 7.
- 54) Khoury MJ, Becerra JE, Cordero JF, Erickson JD. Clinical-epidemiologic assessment of pattern of birth defects associated with human teratogens: application to diabetic embryopathy. *Pediatrics* 1989; 84: 658 - 65.
- 55) Klein BE, Moss SE, Klein R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1990; 13: 34 - 40.
- 56) Kuhn DC, Crawford MA, Stuart MJ, Botti JJ, Demers LM. Alterations in transfer and lipid distribution of arachidonic acid in placentas of diabetic pregnancies. *Diabetes* 1990; 39: 914 - 8.
- 57) Landon MB, Mintz MC, Gabbe SG. Sonographic evaluation of fetal abdominal growth: predictor of the large-for-gestational-age infant in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 115 - 21.
- 58) Landon MB, Gabbe SG, Sachs L. Management of diabetes mellitus and pregnancy: a survey of obstetricians and maternal-fetal specialists. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 635 - 40.
- 59) Langer O, Anyagbunam A, Brustman L, Divon M. Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 593 - 9.
- 60) Larsen CE, Serdula MK, Sullivan KM. Macrocemia: influence of maternal overweight among a low-income population. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 490 - 4.
- 61) Larsen JS, Pedersen OD, Ipsen L. Induction of labor when a large fetus is suspected. *J Ugeskr Laeger* 1991; 153: 181 - 3.
- 62) Lean ME, Pearson DW, Sutherland HW. Insulin management during labour and delivery in mothers with diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 162 - 4.
- 63) Leblanc H. Le traitement antidiabétique et la surveillance chez la diabetique enceinte. *Diabète Metab* 1990; 16: 120 - 4.
- 64) Lin CK, Kuo PL, Liu HC, Yau KI, Chang HS, Wang TR, Chen SH. Clinical analysis of infants of diabetic mothers. *Acta Paediatr Sin* 1989; 30: 233 - 9.

- 65) Lindsay MK, Graves W, Klein L. The relationship of one abnormal glucose tolerance test value and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 103 - 6.
- 66) Lucas MJ, Leveno KJ, Williams ML, Raskin P, Whalley PJ. Early pregnancy glycosylated hemoglobin, severity of diabetes, and fetal malformations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 426 - 31.
- 67) Madsen H, Ditzel J. The influence of maternal weight, smoking, vascular complications and glucose regulation on the birth weight of infants of type I diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 39: 175 - 9.
- 68) Martin JN Jr, Phillips O, Blake P, McLaughlin B, Morrison JC. The impact of ambulatory glycemic control on the insulin-dependent diabetic gravida. *J Miss State Med Assoc* 1989; 30: 395 - 9.
- 69) Menon RK, Cohen RM, Sperling MA, Cutfield WS, Mimouni F, Khoury JC. Transplacental passage of insulin in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Its role in fetal macrosomia. *N Engl J Med* 1990; 323: 309 - 15.
- 70) Mintz MC, Landon MB, Gabbe SG, Marinelli DL, Ludmir J, Grumbach K, Arger PH, Coleman BG. Shoulder soft tissue width as a predictor of macrosomia in diabetic pregnancies. *Am J Perinatol* 1989; 6: 240 - 3.
- 71) Murata K, Toyoda N, Sugiyama Y. The effects of insulin antibodies during diabetic pregnancy on newborn infants. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16: 115 - 22.
- 72) Naylor CD. Diagnosing gestational diabetes mellitus. Is the gold standard valid? *Diabetes Care* 1989; 12: 565 - 72.
- 73) Nordlander E, Hanson U, Stangenberg M, Persson B. Twenty-four hour excretion of urinary C-peptide in gestational diabetic women before and after treatment with diet or diet and insulin. *Diabetes Res* 1989; 10: 25 - 30.
- 74) Nordlander E, Hanson U, Persson B. Factors influencing neonatal morbidity in gestational diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 671 - 8.
- 75) Ober C, Xiang KS, Thisted RA, Indovina KA, Wason CJ, Dooley S. Increased risk for gestational diabetes mellitus associated with insulin receptor and insulin-like growth factor II restriction fragment length polymorphisms. *Genet Epidemiol* 1989; 6: 559 - 69.
- 76) Ojomo EO, Coustan DR. Absence of evidence of pulmonary maturity at amniocentesis in term infants of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 954 - 7.
- 77) Olofsson P. Diabetes and pregnancy: European strategy. En Belfort P, Pinotti JA and Eskes TKAB: *Advances in Gynecology and Obstetrics*. The Parthenon Publishing Group, Carnforth, New Jersey, 1988.
- 78) OPS. Nutrición y crecimiento. Manual de Crecimiento y Desarrollo del Niño, pag.87 - 109. Manual de Normas Técnicas y Administrativas del Programa de Diabetes Mellitus, pag.1 - 57. Serie Paltext, Washington, 1986.
- 79) Orlov VI, Poliakov VV, Veksler A Ia. [Insulin therapy of patients with diabetes mellitus after abdominal delivery]. *Akush Ginekol Mosk* 1989; (3): 44 - 7.
- 80) Osmers R, Kufenkampff D, Volksen M, Ulbrich R, Kuhn W. [Measuring subcutaneous fatty tissue as a sonographic parameter for detection of fetal growth retardation and fetal hypertrophy in pregnancy]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990; 194: 110 - 4.
- 81) Pacora P, Moreno D, Naveda J, León F. Embarazo complicado con diabetes. *Obstet Ginec* 1991; 37: 10.
- 82) Pacora P, Núñez C, Moreno D. Nuevo criterio para la prueba de tolerancia oral en el embarazo: Criterio San Bartolomé. *Rev Soc Argent Diab* 1992; 26: 40.
- 83) Pacheco J. Diabetes y embarazo. *Acta Médica Peruana* 1984; 11: 55.
- 84) Pacheco J. Enfermedades metabólicas y endocrinas y embarazo. Manual de Obstetricia, pag 89, 1994.
- 85) Pacheco J. Hormonas de la placenta. *Ginecol Obstet Perú* 1993; 39: 24 - 30.
- 86) Parker CR Jr, Hauth JC, Hankins GD, Leveno K, Rosenfeld CR, Porter JC, MacDonald PC. Endocrine maturation and lung function in premature neonates of women with diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 657 - 62.
- 87) Pedersen J, Molsted-Pedersen L, Andersen B. Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy. Analysis of 1,332 pregnancies in the Copenhagen series, 1946 - 1972. *Obstet Gynecol Survey* 1974; 29: 805.
- 88) Peñaloza J, Fernández L. Avances en la detección y aporte al estudio epidemiológico de la diabetes mellitus. *Acta Med Per* 1974; 3: 4 - 8.
- 89) Peñaloza J. Venciendo el reto. Diabetes y Embarazo. Cap.XII, pag 115 -122, 1977.
- 90) Philipson EH. Super DM. Gestational diabetes mellitus: does it recur in subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 60: 1324 - 9; discussion 1329 - 31.
- 91) Reece EA, Smikle C, O'Connor TZ, Holford T, Nelson Robinson L, Degennaro N, Hobbins JC. A longitudinal study comparing growth in diabetic pregnancies with growth in normal gestations: I. The fetal weight. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 161 - 4.
- 92) Rizzo G, Arduini D, Romanini C. Cardiac function in fetuses of type I diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 837 - 43.
- 93) Rydhstrom H, Ingemarsson I. The extremely large fetus-antenatal identification, risks, and proposed management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 59 - 63.
- 94) Robaczynski J, Robaczynska G, Suchanska D, Wilczynski A. [Neonatal complications in infants born to mothers with diabetes mellitus]. *Pol Tyg Lek* 1990; 45: 239 - 42.
- 95) Roberts AB, Baker JR, Metcalf P, Mullard C. Fructosamine compared with a glucose load as a screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 773 - 5.
- 96) Roberts AB, Pattison NS. Pregnancy in women with diabetes mellitus, twenty years experience: 1968 - 1987. *N Z Med J* 1990; 103: 211 - 3.
- 97) Rogge PT. Endocrine complications. En Niswander KR: *Manual of Obstetrics. Diagnosis and Therapy*. Little, Brown & Co., Boston, 1980.
- 98) Ruiz M, Serantes NA: Diabetes y embarazo. Diabetes Mellitus. Cap.24, pag. 343 - 363. Edit.Akadia. Buenos Aires, 1986.
- 99) Salafia CM and Silberman L. Placental pathology and abnormal fetal heart rate patterns in gestational diabetes. *Pediatr Pathol* 1989; 9: 513 - 20.
- 100) Salle B, Delvin E, Glorieux F, David L. Human neonatal hypocalcemia. *Biol Neonate* 1990; 1: 22 -31.
- 101) Schneider JM. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. En Pernoll ML and Benson RC: *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment* 1987. Appleton & Lange, Norwalk, Los Altos.
- 102) Siddiqi YK. Management of diabetes during pregnancy. *J Med Assoc Ga* 1989; 78: 775 - 6.
- 103) Siddiqi TA, Miodovnik M, Mimouni F, Clark EA, Khoury JC, Tsang RC. Biphasic intrauterine growth in insulin-dependent diabetic pregnancies. *J Am Coll Nutr* 1989; 8: 225 - 34.
- 104) Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 514 - 9.
- 105) Sonville T. Diabetes und Schwangerschaft. [Diabetes and pregnancy]. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1990; 194: 51 - 7.
- 106) Spellacy WN. Evaluation and management of diabetes in pregnancy. En Osofsky HJ *Advances in Clinical Obstetrics and Gynecology* Vol.2. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984.
- 107) Stamler FF, Cruz ML, Mimouni F, Rosenn B, Siddiqi T, Khoury J, Miodovnik M. High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1217 - 21.
- 108) Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301: 1070 - 4.
- 109) Sugiyama Y. [The role of insulin in reproductive endocrinology and perinatal medicine]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990; 42: 791 - 9.
- 110) Todros T, Meriggi E, Catella G, Sanfelici C, Gagliardi L, Resconi G. Growth of fetuses of diabetic mothers. *JCU* 1989; 17: 333 - 7.
- 111) Tucker JM, Winkler CL, Hauth JC, Goldenberg RL, Acton RT, Barger BO, Go RC, Bell DS, Perkins LL, Vanichanan CJ, et-al. Autoantibodies in black women with class A1 or class GB diabetes mellitus. *Am J Perinatol* 1991; 8: 103 - 5.

- 112) **Valdivia H, Hurtado H, Coyotupa J.** Prueba de tolerancia a la glucosa en mujeres peruanas. *Diagnóstico* 1982; 10: 209.
- 113) **Van Haefen TW.** Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients *Diabetes Care* 1989; 12: 641 - 8.
- 114) **Williams JW.** Transtornos endocrinos. *Obstetricia*, Cap.27., pag. 687-695. Edit. Salvat. Barcelona, 1985.
- 115) **Williams RM.** Tratado de Endocrinología. Porte D y Halten JB: El páncreas endocrino y la diabetes mellitus, pag. 903 - 915. Edit. Interamericana. Mexico. 1985.
- 116) **Winocour PH, Taylor RJ.** Early alterations of renal function in insulin-dependent diabetic pregnancies and their importance in predicting pre-eclamptic toxæmia. *Diabetes Res* 1989; 10: 159 - 64.