

DIABETES Y EMBARAZO : FISIOPATOLOGIA, CLASIFICACION Y DIAGNOSTICO. ACTUALIZACION

Dr. Arturo Esquivel Grillo

Profesor Asociado de Obstetricia U. C. R.
Jefe del Servicio de Obstetricia H. C. G.

PALABRAS CLAVE : *DIABETES, EMBARAZO,
ACTUALIZACION FISIOPATOLOGICA, CLASIFICACION
MODERNA, DIAGNOSTICO PRECISO.*

INTRODUCCION

En la última década han ocurrido muy importantes cambios en el conocimiento de la fisiopatología, clasificación, diagnóstico y manejo de la diabetes concomitante con embarazo. En esta ocasión nos proponemos dar un vistazo general a las principales modificaciones concernientes a los tres primeros aspectos, haciendo énfasis en aquellas que, al dar lugar a un mejor conocimiento del síndrome estudiado, han permitido modernizar criterios básicos para darles mayor aplicabilidad práctica y obtener mejores resultados terapéuticos, llevando así la morbimortalidad materno-fetal en esta afección a niveles cercanos a los de la población normal (1,2,3).

Dada la extensión e importancia del tema, dejaremos para una próxima ocasión la actualización sobre *el manejo* de la diabetes y embarazo.

FISIOPATOLOGIA

La razón de que el embarazo normal sea diabético (4) está fundamentada no en la ausencia o disminución, sino en la resistencia progresiva a la insulina, que ocurre normalmente durante el mismo. Esta resistencia explica también el agravamiento de la

diabetes pre-gestacional durante la gravidez. Igualmente la insulina exógena va perdiendo efecto conforme la gestación progresa. Estos efectos son atribuibles a la destrucción de la insulina por el riñón y a la acción de las insulinasas placentarias (5).

También son fundamentales a este respecto, los factores hormonales incluyendo el lactógeno placentario, el cortisol y la prolactina cuyo aumento progresivo, sobretudo en la segunda mitad del embarazo, determina la resistencia a la insulina (6,7,8).

Por el contrario, al inicio del embarazo, la insulina mantiene su actividad, y su concentración se incrementa, debido a la hiperplasia de las células Beta de los islotes pancreáticos, inducida por las elevadas concentraciones de esteroides placentarios (6).

Como producto de estos cambios la glicemia en ayunas desciende de las cifras normales de 80 ± 10 mg./ dl. a 65 ± 9 mg. / dl. en el embarazo temprano (5).

La resistencia a la insulina no parece ser debida a disminución en el número o capacidad de fijación de los receptores celulares, sino a una disminuída respuesta post-receptor (intracelular) (9,10).

Recordemos que *el efecto principal de la insulina en el organismo es permitir el almacenamiento de sustratos nutritivos para cubrir las necesidades energéticas*. La provisión de alimentos es intermitente mientras el consumo de energía es constante de donde surge la necesidad del almacenamiento. Las reservas energéticas están constituídas por grasas, proteínas y carbohidratos, según se observa en la Tabla N° 1 :

Tabla No. 1

Reservas Energéticas

Tipo	Porcentaje	Ubicación
Grasas	75%	en tejido adiposo
Proteínas	24%	en tejido estructural
Carbohidratos	1%	en hígado y tejido muscular

En el embarazo temprano, el organismo materno almacena energías en forma de glucosa y grasas. El principal combustible tanto para la madre como para el feto-con sus mínimos requerimientos metabólicos en esta época - es la glucosa. Es una fase anabólica. En el embarazo avanzado, el feto aumenta notablemente su metabolismo a base de glucosa y acentúa su proceso anabólico por el crecimiento. En cambio, el metabolismo materno entra en un proceso catabólico y envía toda la glucosa al feto, a través de la placenta, utilizando la grasa como combustible primario. La resistencia insulínica materna, que disminuye la utilización de glucosa, favorece este propósito (9).

En una paciente diabética, al disminuir el aporte de insulina se afecta profundamente el metabolismo general, particularmente a nivel de hígado, músculo y tejido adiposo, que son los puntos de acción esenciales de la insulina. *La ausencia de esta hormona causa una dramática distorsión de la homeostasis.* Los niveles plasmáticos de glucosa, ácidos grasos libres y cetonas se elevan a cifras extremas. El pH y el bicarbonato plasmáticos caen peligrosamente. Hay marcada pérdida de tejido graso y masa corporal. Si no se restablecen los niveles de insulina este cuadro puede conducir a la muerte.

Durante el embarazo, la situación es muy comprometida ya que las alteraciones metabólicas descritas de la diabetes se unen a las propias del embarazo con lo que el cuadro clínico se refuerza y acentúa; esto implica complicaciones maternas (12,13), fetales (14,15), neonatales y agravamiento de la misma enfermedad básica (5) como se expone en las Tablas N° 2,3,4, y 5 :

Tabla No. 2

Efectos Maternos de la Diabetes

- Preeclampsia
- Pielonefritis
- Polihidramnios
- Incremento de cesáreas

Tabla No. 3

Efectos Fetales de la Diabetes

- Malformaciones congénitas
- Macrosomia
- Retardo de crecimiento
- Obitos
- Trauma al parto

Tabla No. 4

Efectos Neonatales de la Diabetes

- Hiperbilirrubinemia
- Hipoglicemia
- Hipocalcemia
- Membrana Hialina
- Síndrome viscoso

Tabla No. 5

Efectos del Embarazo sobre la Diabetes

- Descompensación metabólica acentuada
- Retinopatía acentuada
- Nefropatía acentuada
- Cardiopatía acentuada

CLASIFICACION

Existen varios sistemas de clasificación de la diabetes mellitus en general. El más usado es el propuesto por el grupo nacional de estudio de la diabetes del Instituto Nacional de Salud en U.S.A. (16) y que se presenta en la Tabla N° 6 :

Tabla No. 6

Clasificación General de la Diabetes (INS, U.S.A.)

- Tipo 1: Diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID)
 Tipo 2: Diabetes mellitus no insulino-dependiente (DMNID)
 Tipo 3: Intolerancia a los carbohidratos
 Tipo 4: Intolerancia gestacional a los carbohidratos
 Tipo 5: Diabetes secundaria

Esta clasificación de utilidad práctica general, no es tan útil en obstetricia porque no establece categorías según el grado de severidad de la afección, ni tampoco

determina si hay lesión vascular u orgánica de fondo. Ambos criterios son esenciales en el caso de la diabética embarazada porque de acuerdo a ellos se originan las secuelas y se establece el manejo adecuado.

La conocida clasificación de la Dra. Priscilla, White, por el contrario, sí se refiere a la diabetes durante el embarazo (Tabla N° 7). Ella tomó como aspectos básicos para su clasificación los siguientes : *Edad de inicio de la enfermedad; duración de la misma en años; y cambios vasculares en los órganos involucrados* (17 y 18) . El problema de esta clasificación es que incluye demasiados grupos, lo que la hace muy compleja. A pesar de ello, las pacientes incluídas en cada grupo pueden tener un pronóstico muy variable lo que disminuye su utilidad clínica por bajo valor predictivo.

Tabla No. 7

Clasificación de White de Diabetes Gestacional

Clase	Inicio en años	Duración (años)	Lesión Vascular	Necesidad de Insulina
A-1	Variable	Variable	0	0
A-2	Variable	Variable	0	+
B	20	10	0	+
C	10-19	10-19	0	+
D	10	20	Retinopatía	+
R	Variable	Variable	Retinopatía Proliferativa	+
F	Variable	Variable	Nefropatía	+
H	Variable	Variable	Arteriosclerosis Cardíaca	+
T	Variable	Variable	Previo Transplante Renal	+

La causa de esta situación es que el pronóstico está relacionado fundamentalmente con la severidad o grado de inestabilidad metabólica de la paciente diabética (5), la cual no es considerada en la clasificación de White. Por esta razón, ha sido necesario utilizar sistemas clasificatorios más recientes (13,14) que sí involucran el citado criterio, como el expuesto en la Tabla N° 8 :

Tabla No. 8

Clasificación Moderna de Diabetes y Embarazo

1. Intolerancia gestacional a los carbohidratos:
 - a. Bajo riesgo
 - b. Alto riesgo
2. Diabetes no insulino-dependiente
3. Diabetes insulino-dependiente sin daño orgánico
 - a. Estable
 - b. Inestable
4. Diabetes insulino-dependiente con daño orgánico

1- *El grupo 1 con intolerancia gestacional a los carbohidratos* muestra esta condición por primera vez durante el embarazo, ya sea porque hasta ese momento existe o porque hasta ese momento se reconoce. Este grupo 1 es el mayoritario en el embarazo. Su incidencia se calcula en 3% - 12% de toda la población obstétrica (19). En general, en este grupo el problema es leve y puede ser controlado con solo dieta aunque, excepcionalmente unas pocas pacientes van a necesitar insulina. En el grupo se integran dos subgrupos de pacientes (20), según se observa en la Tabla N° 9 :

Tabla No. 9

Intolerancia a los Carbohidratos Tipos de Pacientes

- Diabetes tipo 1 o tipo 2 pre-clínica evidenciada por embarazo
- Diabetes tipo 1 o tipo 2 iniciada con el embarazo

Hasta un 60% de las pacientes con intolerancia gestacional a los carbohidratos pueden desarrollar diabetes franca en un período de 16 años posteriores al embarazo (20,22).

Este grupo puede ser dividido en bajo y alto riesgo (5) de acuerdo a la presencia o ausencia de uno o varios de los siguientes parámetros mostrados en la Tabla N° 10 :

Tabla No. 10

Intolerancia Gestacional a Carbohidratos Factores de Alto Riesgo

- Historia de óbito fetal
- Historia de muerte fetal
- Historia de macrosomía fetal
- Obesidad y/o hipertensión
- Oligo o polihidramnios, macrosomía, H.I.E.
- Control metabólico inadecuado

De acuerdo a la presencia o ausencia de estos factores, así variará el manejo y pronóstico materno-fetales.

Las pacientes de este grupo intolerante a los carbohidratos y que además son portadoras de factores de alto riesgo expuestas en la tabla N° 10 necesitan *vigilancia fetal ante-parto y a veces parto antes de término (5).*

2- *El segundo grupo* de la clasificación moderna (Tabla N° 8) corresponde a la *diabetes tipo 2 ó no insulino-dependiente*. Esta es una enfermedad leve, debida fundamentalmente a resistencia a la insulina, que puede ser controlada con solo dieta; no predispone a la cetosis. Una minoría de estas pacientes pueden requerir insulina durante la gestación y tienen un pronóstico más reservado (18).

3- *El tercer grupo de esta clasificación es el de las pacientes insulino-dependientes sin daño de órgano blanco*. Estas incluyen, en relación con la clasificación de White, las clases B y C , y algunas de la clase D. También están incluidas aquí las pacientes de los grupos 1 y 2 de la clasificación general (Tabla N° 6) que lleguen a requerir insulina . El problema esencial en este grupo es insuficiente insulina por deficiencia de producción de la misma por las células pancreáticas tipo beta . Este grupo se sub-divide en : estable e inestable (5) según se muestra en las Tablas N° 11,y12:

Tabla No. 11***Diabetes Insulino-Dependiente
Subgrupo Inestable***

- Varios episodios de cetoacidosis en dos años previos a embarazo
- Hipoglicemia frecuente
- Glicemias muy variables
- Más de dos dosis diarias de insulina
- Incumplimiento terapéutico

Tabla No. 12***Diabetes Insulino-Dependiente
Subgrupo Estable***

- No cetoacidosis
- No hipoglicemia
- Glicemias estables
- Dosis insulínica predecible
- Disciplina terapéutica

El subgrupo inestable presenta un elevado riesgo de complicaciones maternas y fetales, por lo que es de difícil manejo y requiere de frecuentes admisiones hospitalarias. En cambio, el grupo estable tiene buen pronóstico y la única complicación fetal podría ser la macrosomía.

4- El cuarto grupo es el de las *pacientes insulino-dependientes con daño a órgano terminal*. Este corresponde a las clases F, R, H, T y algunas de la clase D de la clasificación de White. En todas éstas, la lesión vascular es de duración y severidad suficientes para llegar a producir daño orgánico que puede ser acentuado por el embarazo. El feto puede ser seriamente afectado. El pronóstico es reservado.

DIAGNOSTICO

La inmensa mayoría de las pacientes embarazadas diabéticas presentan sólo la forma más leve o intolerancia a los carbohidratos, que se inicia o se reconoce por primera vez durante el embarazo. Su diagnóstico se basa en pruebas de laboratorio pues usualmente no existe cuadro clínico (17, 23). Si la paciente ha sido diabética previamente al embarazo, generalmente el diagnóstico ha sido hecho con anticipación aunque, excepcionalmente, puede descubrirse por primera vez durante el embarazo, aún cuando la enfermedad haya estado presente desde antes.

En relación al diagnóstico son tres las preguntas

que nos debemos formular según se expresa en la Tabla N° 13:

Tabla No. 13***Diabetes y Embarazo Diagnóstico***

1. *¿A Quiénes diagnosticar?*
2. *¿Cuándo diagnosticar?*
3. *¿Cómo diagnosticar?*

1- En relación a la primera pregunta, de: *¿A Quién Diagnosticar?*, la respuesta obliga a distinguir dos tipos de pacientes:

- a) Pacientes portadoras de diabetes preconcepcional
- b) Pacientes con intolerancia *gestacional* a los carbohidratos

Las pacientes del grupo a, portadoras de diabetes preconcepcional, se detectan por la presencia de factores de riesgo de diabetes tanto obstétricos como no obstétricos (Tabla N° 14, 15), de tal modo que *todas las embarazadas portadoras de estos factores de riesgo deben ser evaluadas por posible diabetes preconcepcional* (24).

Tabla No. 14***Factores de Riesgo. Obstétricos***

- Muerte perinatal previa
- Anomalia fetal congénita
- Polihidramnios
- Preeclampsia
- Previo feto macrosómico
- Previo feto de pre-término
- Previo retardo del crecimiento
- Abortos recurrentes
- Infecciones frecuentes del embarazo

Tabla No. 15***Factores de Riesgo. No Obstétricos***

- Edad materna avanzada
- Historia familiar de diabetes
- Obesidad
- Glucosuria
- Glicemia anormal

En el grupo b, de pacientes con intolerancia gestacional a los carbohidratos, se hace caso omiso de los factores de riesgo, que en este caso no son importantes puesto que la paciente previamente estaba libre de la enfermedad, y se somete a detección a todas las pacientes embarazadas por posible diabetes gestacional (Tabla N° 17).

2- Con respecto a la segunda pregunta de: *¿Cuándo Diagnosticar? (25, 26), también tenemos que referirnos a los dos grupos mencionados, o sea, diabetes pre-gestacional y diabetes o intolerancia gestacional a los C.H.O. y la respuesta se expresa en las Tablas N° 16, 17:*

Tabla No. 16

Detección de Diabetes Pre-Gestacional

1. ¿A Quiénes?

A portadoras de factores de riesgo

2. ¿Cuándo?

- En consulta anticonceptiva
- En consulta pre-matrimonial
- En consulta preconcepcional
- En primera consulta prenatal

Tabla No. 17

Detección de Diabetes Gestacional

1. ¿A Quiénes?

A toda paciente embarazada

2. ¿Cuándo?

- Entre semanas 24-30 si no hay factores de riesgo
- Entre semanas 18-22 si hay factores de riesgo

Entre las semanas 24 y 30 de gestación (o 18-22 si son portadoras de factores de alto riesgo) se evaluará a toda paciente embarazada por posible diabetes gestacional. Si solamente se analizan las portadoras de factores de riesgo, de un 35% a un 50% de las pacientes diabéticas gestacionales no serán detectadas.

3- Por lo que se refiere a la tercera pregunta de: *¿Cómo Hacer El Diagnóstico? hay que distinguir entre pruebas de detección y pruebas de confirmación. La mejor prueba de detección es la medida de la glucosa plasmática una hora después de ingerir 50 grs. de glucosa (27). Utilizando el método original de Somogyi-Nelson en sangre venosa total y con un umbral de*

glucosa de 130 mg. / dl. la sensibilidad era de 79% y la especificidad de 87%. Con el método actual de glucosa-oxidasa o hexokinasa el umbral equivalente sería de 143 mg. / dl. en plasma venoso. Si ese límite, como propone Carpenter se baja a 130 mg. / dl., la sensibilidad se acerca al 100%, manteniendo una especificidad cercana al 80%, por lo que ésta debe ser la técnica de escogencia (28).

Es importante señalar que no se requiere dieta especial antes de la prueba, ni estar en ayunas, lo que facilita la aplicación pre-natal de la misma. No obstante, es aconsejable que hayan transcurrido más de dos horas desde la última ingesta para que ésta no interfiera con la absorción de la glucosa en el estómago. De no llevarse a cabo este requisito, debe bajarse el límite de la prueba a 120 mg. / dl. de glucosa plasmática.

La otra prueba de detección usada es la *glicemia post-prandial* (29). Esta puede efectuarse después de un desayuno o almuerzo con 50 grs. de carbohidratos, o también dos horas después de una dieta con 100 grs. de carbohidratos. La sensibilidad es de 75% y la especificidad de 94%. Como estos valores son inferiores a los de la prueba anterior de sobrecarga a la glucosa ha sido desplazada por ésta. No obstante, *la glicemia post-prandial por ser más accesible, menos costosa y mejor tolerada quedaría como una segunda opción, particularmente en países en vías de desarrollo.*

Cuando la prueba de detección es anormal debe someterse a confirmación mediante la prueba de tolerancia a la glucosa de tres horas de duración. Solamente si la prueba se sobrecarga a la glucosa hubiera dado valores superiores a 200 mg. / dl. no es necesario efectuar la prueba de tolerancia la glucosa, sino una glicemia en ayunas. Si ésta es superior a 120 mg. / dl. es confirmatoria.

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (CTG)

Clásicamente se administran 100 grs. de glucosa (18) en ayunas y se mide la *glicemia plasmática* en ayunas, a la hora, a las dos horas, y a las tres horas (Tabla N° 18). En los tres días previos, el consumo diario de carbohidratos debe ser de aproximadamente

200 grs., para reducir los falsos positivos. Dos valores anormales dan el diagnóstico. Cuando un solo valor está alterado no se puede hacer el diagnóstico de intolerancia gestacional a los carbohidratos, pero aún así, la paciente está expuesta a tener una mayor incidencia de complicaciones fetales y maternas como la macrosomía y la preeclampsia (30) según se observa en la Tabla N° 19:

Tabla No. 18

**Prueba de Tolerancia a la Glucosa
(NDGG) Límites Normales**

Horas	Glicemia (mg./dl.)
0	105
1	190
2	165
3	145

Tabla No. 19

**Prueba de Tolerancia de la Glucosa
Significado de un solo valor alterado**

	Sin alteraciones	Con 1 alteración
Macrosomía	6.6%	18%
Preeclampsia	3.3%	7.9%

La evidente conclusión es que aún pequeñas alteraciones en el metabolismo glúcido pueden producir importantes secuelas materno-fetales. Es interesante señalar que aún en el caso de la paciente con una prueba de detección positiva y en la que, sin embargo, la prueba de tolerancia a la glucosa es negativa se presenta un riesgo de complicaciones materno-fetales similar al señalado cuando hay una sola alteración en la prueba de tolerancia a la glucosa.

Preocupados por este hecho, Carpenter y Counstan, en 1982, propusieron disminuir los valores establecidos por la NDDG como límites para la curva

de tolerancia con el objeto de aumentar su capacidad de captación de pacientes. Los valores propuestos fueron los observados en la Tabla N° 20. Al aplicar los mismos se identificaron casi 50% más casos de diabetes gestacional (5% de la población estudiada contra 3.2% de los valores previamente establecidos), según un estudio efectuado en 1993 en 2019 mujeres. Evidentemente puede mejorarse la eficiencia diagnóstica con estos nuevos criterios que recomendamos poner en práctica prontamente (28).

Tabla No. 20

**Prueba de Tolerancia a la Glucosa
por Carpenter y Counstan**

Horas	Glicemia (mg./dl.)
0	95
1	180
2	155
3	140

Para completar esta actualización, abordaremos en la próxima edición, el interesantísimo tema referente al *Manejo de la Diabética Embarazada*.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

A) FISIOPATOLOGIA

Al comienzo del embarazo, el metabolismo materno-fetal es anabólico y a base de glucosa. La insulina mantiene su actividad y se eleva progresivamente por acción de los esteroides placentarios. Esto contribuye al ahorro energético de grasas y glucosa. Al final del embarazo, el metabolismo continúa siendo anabólico, y a base de glucosa para el feto. En cambio es catabólico y a base de grasas para la madre. La resistencia progresiva a la insulina favorece esta tendencia. En el caso de diabetes y embarazo la distorsión de la homeostasis trae complicaciones maternas, fetales, neonatales y metabólicas.

B) CLASIFICACION

La clasificación general de diabetes propuesta por el INS en USA no es muy útil en obstetricia porque

no establece categorías según el grado de severidad de la lesión ni tampoco determina si hay lesión vascular u orgánica de fondo.

La clasificación de White sí se refiere a diabetes y embarazo pero tiene la desventaja de que es muy compleja por incluir muchos grupos y el valor predictivo es bajo porque las pacientes de un mismo grupo pueden tener un pronóstico muy variable.

La mejor clasificación es la que considera el grado de inestabilidad metabólica que refleja la severidad de la enfermedad. Al respecto se presenta la clasificación moderna e ideal de diabetes y embarazo con sus subgrupos.

C) DIAGNOSTICO

Debe diferenciarse la diabetes pregestacional de la gestacional. En la pre-gestacional la detección se aplica a portadoras de factores de riesgo y debe efectuarse antes de la concepción e inmediatamente después de la misma.

En la diabetes gestacional, el diagnóstico debe aplicarse a toda paciente embarazada entre semanas 24-30 si los factores de riesgo están ausentes o entre las semanas 18-22 si aquéllos están presentes.

En cuanto al método aconsejable, como tamizaje, el de elección es el de sobrecarga a la glucosa. La segunda opción es el método post-prandial, sobre todo en países subdesarrollados. Como método de comprobación se utiliza la CTG en función de 3 horas y con los valores normales modificados por Carpenter.

SUMMARY

A) PHISIOPATHOLOGY

At the beginning of pregnancy fetomaternal metabolism is anabolic. It is based on glucose utilization. Insuline keeps its activity and progresively raises under the stimulus of placental steroids. This is an important factor in inducing energetic storage of carbohydrates and lipids.

At the end of pregnancy, fetal metabolism continues being anabolic to support tissue and organ development. Glucose continues being the main fuel. On the other side, maternal metabolism is now catabolic to permit glucose transfer through the placenta toward the fetus. Maternal metabolism changes to lipids as main fuel source. Insuline resistance favors glucose

displacement toward fetus. Distorsion in maternal homeostasis, in case of diabetes, brings about maternal, fetal, neonatal and metabolic complications.

B) CLASIFICACION

Classification of general diabetes, as proposed by National Institute of Health in USA, is not very useful in obstetrics because it is not related to severity of lesion, neither it considers the presence or absence of added vascular or organic disease.

White classification, by the contrary, analyses diabetes plus pregnancy, but it has the disadvantage of being very complex matter because it includes too many groups. Predicting value is low because patients in the same groups have very different prognosis.

Classifications considering metabolic instability are the best ones because they consider disease severity. One of these modern type classifications is presented with its subgroups.

C) DIAGNOSIS

It is important to differentiate pre-gestational diabetes from gestational diabetes. First is present before pregnancy. Second is acquired during pregnancy and relieved with it. In first case, detection is applied to risk factors carriers for diabetes preferently before conception, or before marriage or at the time of contraceptive consult. Otherwise it should be done at the first prenatal appointment even when this could be too late for preventing fetal malformations.

In gestational diabetes every pregnant patient should be screened at 24-30 weeks if risk factors for diabetes are absent; 18-22 weeks if they are present.

In regard to best method of detection, the 50 Gm oral glucose 1 hour after glicemia is the best. Second option is post-prandial glicemia, specially in underdeveloped countries. As confirmation method, the best one is CTG done for 3 hours with modified values according with Carpenter.

BIBLIOGRAFIA

I. Palmer SM. Diabetes Mellitus. In De Cherney AH, Pernoll ML : Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment (8 Ed.) Appleton and Lange. 1994 ; 18 : 368-379.

2. Gabbe SG. Medical Complications of Pregnancy. Management of Diabetes in Pregnancy: Six Decades of Experience, in Atkin RM, Zlatnik Fj : Year Book of Obstetrics and Gynecology, Part I, Obstetrics Chicago, Year book. 1980 : 37-49.
3. Jovanovic L : Diabetes and Pregnancy, in Krall LP : World Book of Diabetes in practice, New York, Elsevier Science Publishers. 1986; 2 : 194-199.
4. Kintz DH, Cutfield RG. Diabetes Mellitus and Pregnancy, in Galloway JA, Potvin JH, Shuman CR: Diabetes Mellitus. 1988: 226-239.
5. Arias F. Practical Guide to High Risk Pregnancy and Delivery. 2nd. Ed, Mosby YB. 1993; 15:280-298.
6. Hollingsworth DR. Maternal Metabolism in Normal Pregnancy and Pregnancy complicated by Diabetes Mellitus. Clin Osbet Gynecol 1985; 28 : 458.
7. Gucliucci CL, O'Sullivan MJ, Opperman W, Gordon M, Stone ML. Intensive Care of the Pregnant Diabetic. AM J Obstet Gynecol. 1976; 435-441.
8. Freinkel N, Metzger B. Pregnancy as a Tissue Culture Experience : The Critical Implications of Maternal Metabolism, Diabetes and the Fetus, Ciba Foundation Symposium N° 63. Amsterdam. Excerpta Medica. 1979 : 3-28.
9. Knopp RH, Montes A, Childs M, Li J, Mabuchi H. Metabolic Adjustements in Normal and Diabetic Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1981; 24 : 30.
10. Kalkhoff RK. Medical Management of Diabetes in Pregnancy, in Davidson JK : Clinical Diabetes Mellitus, A Problem Oriented Approach. New York, Thieme Inc. 1986; 37 : 472-484.
11. Whole Body Metabolism. In : Berne M, Levy M: Principles of Physiology. 1990; 36:491-503.
12. Cousins L. Pregnancy Complications Among Diabetic Women: Review 1965-1985. Obstet Gynecol Surv 1987; 42: 140-148.
13. Siddigi T, Rosenn B, Mimouri F, et al. Hypertension During Pregnancy in Insulin-Dependent Diabetic Women. Obstet Gynecol 1991; 77: 514-519.
14. Kitzmiller JL, Gavinla, Gin GB et al. Preconception Care of Diabetes : Glicemic Control Prevents Congenital Anomalies. Jama 1991; 265:731-736.
15. Gabbe SG. Congenital Malformations in Infants of Diabetic Mothers. Obstet Gynecol Surv 1977; 32 : 125-132.
16. National Diabetes Data Group: Clasification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039.
17. White P. Clasification of Obstetric Diabetes. AM. J Obstet Gynecol 1978; 1130:228.
18. Iandon MB, Gabbe SG. Diabetes Mellitus. In James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B : High Risk Pregnancy, Management Options. Sanders 1994; 19:277-292.
19. Gabbe SG. Diabetes Mellitus : Obstetric Management. In Davidson JK: Clinical Diabetes Mellitus: A Problem Oriented Approach. New York, Thieme Inc. 1986; 38: 485-495.
20. O'Sullivan JB. Stablising Criteria for Gestational Diabetes. Deabetes Care. 1980; 11:761.
21. Gómez G: Diabetes y Embarazo. En Cifuentes R: Obstetricia de Alto Riesgo, 4 a. Ed.-Aspromédica. 1994; 28: 611-634.
22. Grant PT, Oats JN, Beischer N. The Long Term Follow-Up of Women with Gestational Diabetes. Aust NZ. J Ostet Gynecol. 1986; 6: 17.
23. Hare JW. White P. Gestational Diabetes and the White Clasification. Diabetes Care. 1980; 3:394.
24. Barden TP, Knowles HC. Diagnosis of Diabetes in Pregnancy in Clinical Obstet Gynecol 1981; 24: 3-19.
25. Carpenter NW, Coustan DR. Criteria for Screening Tests of Gestational Diabetes. American J of Obstet and Gynecol. 1982; 144: 768.
26. Coustan DR, Widness JA, Carpenter NW et al. Maternal Age and Screening for Gestational Diabetes: A Population Based Study. Obstetrics and Gynecology. 1989; 73:557.
27. O'Sullivan Summary and Recomendation of the Third International Workshop. Conference on Gestational Diabetes. Diabetes 1991; 40 :197 (Suppl 2).
28. Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ et al. Influence of Diagnostic Criteria on the Incidence on Gestational Diabetes and Perinatal Mortality. Jama; 1993; 269: 609-615.
29. Coustan DR, Widness JA, Carpenter MW et al. The "Breakfast Tolerance Test". Screening for Gestational Diabetes with a Standarized Mixed Nutrient Meal. AM J Obstet Gynecol. 1987; 157: 1113-7.
30. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, et al. The Significance of One Abnormal Glucose Tolerance Test Value on Adverse Outcome in Pregnancy. AM J Obstet Gynecol. 1987; 157: 758-763.