

Evaluación del paradigma diagnóstico en diabetes gestacional

[Assessment of diagnosis paradigm of gestational diabetes]

Dres.: Carlos Montjoy*, Rosa Montoya*, Carmen Reyna, Flor Cabrera; Enf. Edith Alfaro

Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" - IPSS, Chiclayo - Perú

RESUMEN

En junio de 1992 se diseñó e inició el programa de tamizaje de diabetes mellitus gestacional (DMG), en el Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga", IPSS en Chiclayo. Hasta junio de 1997 se estudió a 3,076 mujeres entre las semanas 28 ± 4 de gestación, siendo el 18% de los tamizajes positivos o anormales. Paralelamente se estableció un grupo control de 85 gestantes, con prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) normal, cuyos resultados sirvieron de punto de corte y parámetros de normalidad locales. Se consideró que si dos o más valores de glucemia eran hallados mayores de 90 mg/dl en ayunas, 140 mg en 1h, 120 mg a las 2h y 110 mg a las 3h, se diagnosticaba DMG. Se clasificó también a las gestantes, de conformidad con los criterios clásicos de NDDG-O'Sullivan, y de Carpenter-Cousteau.

Usando los parámetros locales los resultados dieron una incidencia de 161 gestantes con DMG o sea el 5%, en tanto que con los clásicos fue de 6, o sea el 0,17%. Se establece que la POTG es el medio más eficaz para el diagnóstico y seguimiento de DMG, y que dadas las características de la población nacional y la frecuencia de DM, las cifras de POTG locales son mucho más sensibles para detectar DMG que las clásicas, comúnmente usadas.

Palabras claves: DIABETES GESTACIONAL, diag.
DIABETES GESTACIONAL, etiol.

SUMMARY

By June 1992 was designed and started the screening program for gestational diabetes mellitus (GDM) in the Gynecology-Obstetrics service of IPSS Almanzor Aguinaga National Hospital. Up to June 1997, 3076 pregnant women were studied at 28 ± 4 weeks of gestational age rendering 18% of positive or abnormal cases. Corresponding 85-women control group was selected with the oral glucose tolerance test (OGTT) and their results were used as breakeven point and normality local parameters. GDM was defined in case two or more values of OGTT were higher than 90 mg% at fasting, 140 mg = at first hour, 120 mg = at two hours, 110 mg = at three hours. Pregnant women were also classified according to GDM classical criteria of O'Sullivan and Carpenter-Costeau.

GDM had 5% and 0,17% incidence rates using local parameters and classical criteria, respectively. It was concluded that OGTT was the most effective test for diagnosis and follow-up of GDM after taking into consideration population features and diabetes mellitus prevalence so that local parameters of the OGTT were of higher sensitivity to detect GDM than those classically used criteria.

Key words: DIABETES, GESTACIONAL, diagnostic.
DIABETES, GESTACIONAL, etiologic.

Introducción

Hace 100 años, se demostró que la glucosuria o hiperglucemia incrementaban la morbimortalidad materna y fetal¹. Y 20 años atrás, O'Sullivan y Mahan⁴, relacionaron el disturbio de los carbohidratos durante el embarazo con el pronóstico de Diabetes Mellitus (DM) futura, estableciendo criterios diagnósticos para la diabetes mellitus gestacional (DMG), que fueron aceptados universalmente y aplicados masivamente, confirmando que el embarazo es diabetógeno². Además se demostró que la hiperglicemia condiciona riesgo de DM y obesidad futura en el hijo^{4,5}.

La DMG definida como la primera detección de glucemia anormal durante una gestación actual, puede significar: a) que el embarazo desenmascara una alteración metabólica previa compensada; b) que ya existía DM tipo II oligosintomática; c) que hay cambios específicos en el metabolismo materno y que algunas mujeres desencadenan DMG como debut.

Los criterios diagnósticos del estudio inicial se aplican en muchos centros, pero otros los han modificado. Las frecuencias encontradas

(*) Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" - IPSS, Chiclayo - Perú

varían ampliamente, la más baja reportada por Stowers⁶ es 0.5%. La variabilidad se atribuye a factores genéticos, ambientales, obesidad o a la inclusión de DM II solapada. En 1982 se revisaron en nuestro medio 1,800 gestaciones. Aplicados los criterios clásicos de diagnóstico, se determinó una incidencia de 0,01%, hallazgo sumamente llamativo, que fue revaluado en 1992, por ser de muy bajo valor considerando que la frecuencia de DM II estimada en el Perú, es similar a la de otros países y por lo tanto, la incidencia de DMG tendría que ser mayor.

Se analizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa (POTG) de una muestra aleatoria de población normal con tamizaje negativo, estableciendo límites de confianza aplicables al estudio del resto de la población. Usando estos valores como criterio diagnóstico, la incidencia de DMG aumentó notablemente. El comportamiento del grupo diagnosticado fue diferente al de la población general en aspectos clásicamente considerados heráldicos de DMG, incluido índices de cesáreas y peso neonatal. Estos parámetros se modificaron a lo normal cuando se hizo la intervención terapéutica sea dietética o de insulino terapia.

El objetivo de presentar este trabajo es hacer conocer nuestra experiencia y sustentar el cambio de criterios diagnósticos a nivel nacional, ya que la muestra local es muy representativa y, en consecuencia, es posible adoptar estrategias de prevención frente a este problema.

Material y Métodos

En junio de 1992 se diseñó e inició el programa de tamizaje de DMG para la población gestante que acude al Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" (HNAAA) de Chiclayo. La prueba se planifica entre las se-

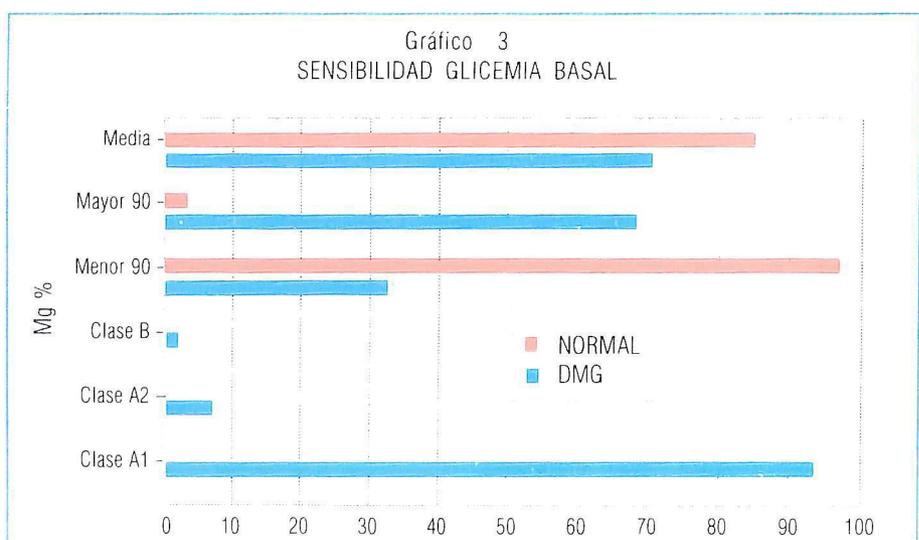
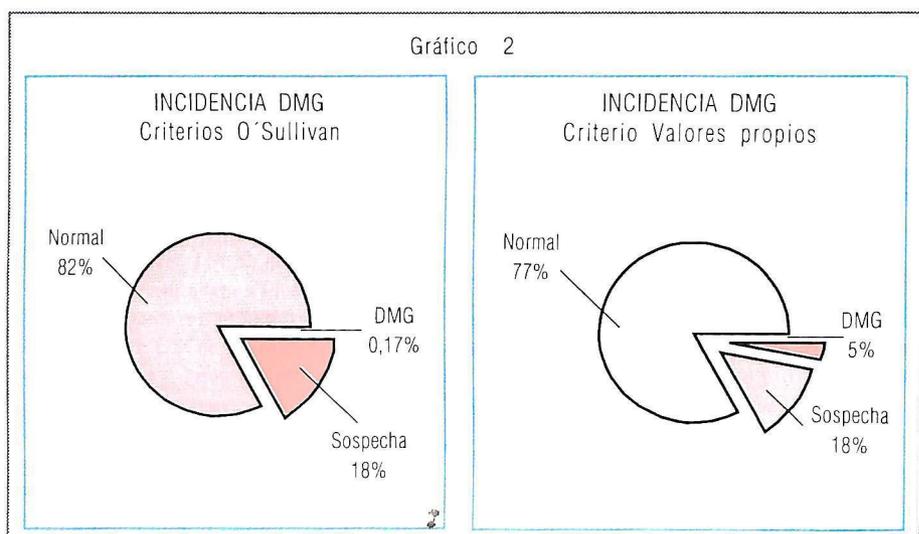
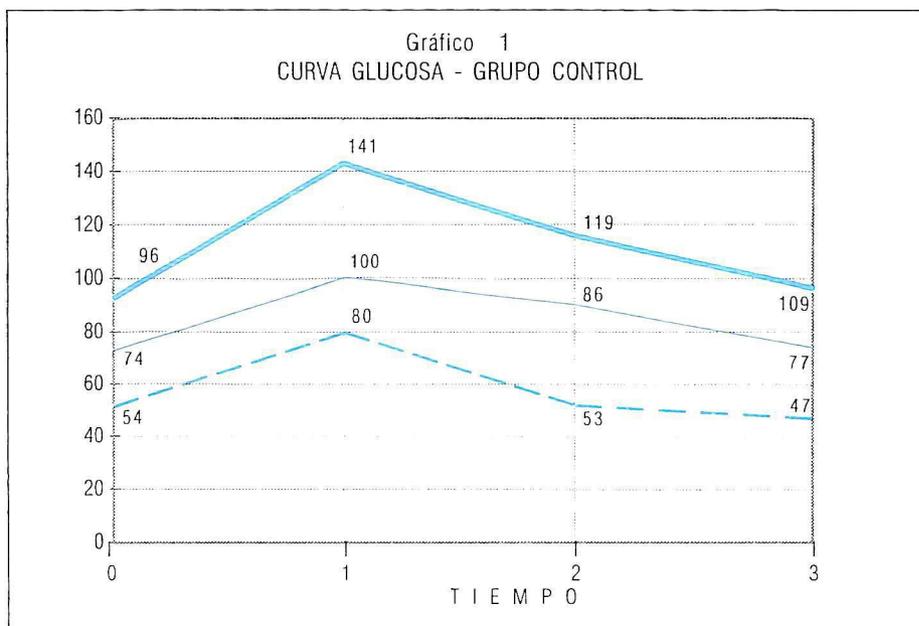


Gráfico 4
DISTRIBUCIÓN POR EDAD - DMG

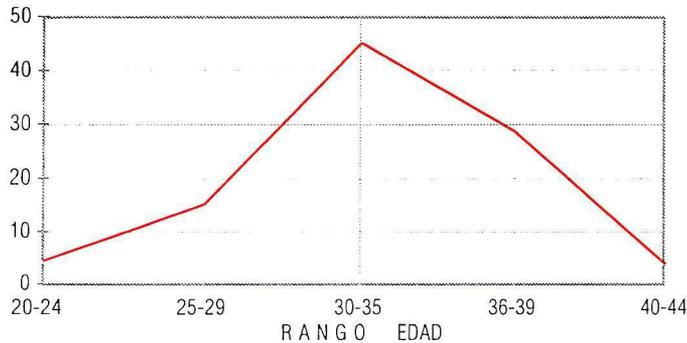


Gráfico 5
DMG / FACTORES DE RIESGO

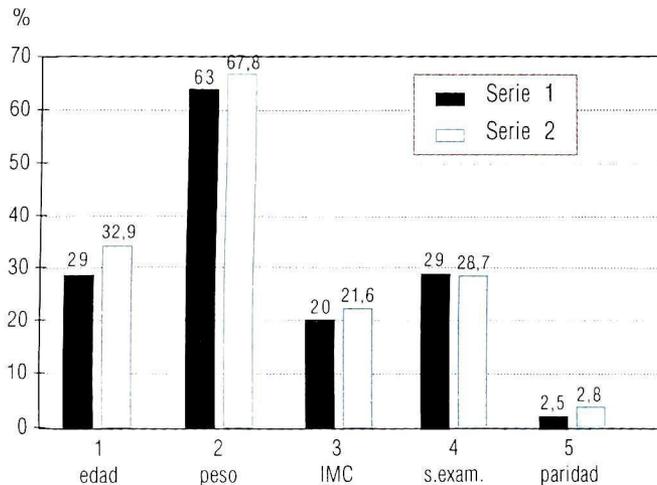
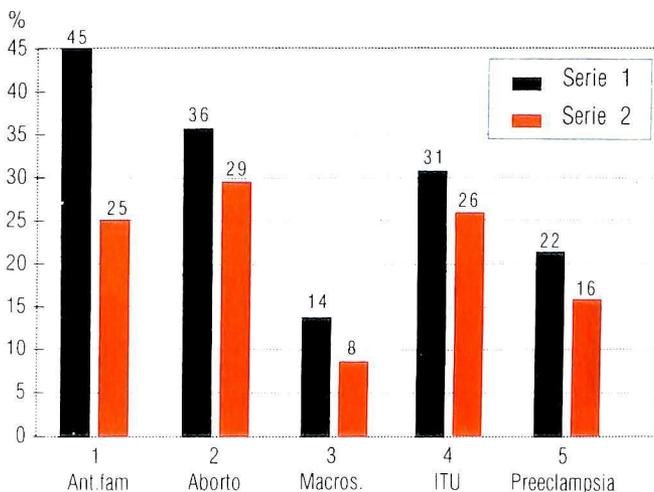


Gráfico 6
ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS



manas 24 a 28 de la gestación. La ficha de trabajo recoge los antecedentes obstétricos, personales, familiares, edad, IMC y complicaciones.

Durante el primer año de modo aleatorio, un grupo de 85 mujeres con prueba normal y factores de riesgo para diabetes negativos fue sometido a la POTG, y los valores obtenidos fueron analizados y considerados como parámetros de normalidad locales.

La población general se considera como sospechosa de DMG si la glucemia fue >120 mg/dl a 60 minutos de ingerir 50 g de glucosa, porque inicialmente se usó sangre capilar total. La confirmación se realizó mediante POTG, 100 g/V.O. y medición de glucemia plasmática horaria durante tres horas. Según los criterios de Fienkel⁷, se calculó el porcentaje de pacientes en: Clase A₁ (<105 mg), Clase A₂ (105-129 mg) y Clase B₁ (>= 130 mg) y se comparó con el punto de corte 90 mg/dl en ayunas.

Inicialmente, las pacientes con diagnóstico no clásico de DMG, recibieron indicaciones dietéticas básicas y seguimiento de la gestación y el parto.

Pasados seis meses, fue evidente la alta incidencia de macrosomía, observación que decidió la intervención terapéutica formal con metas de tratamiento de DM convencional. El primer paso fue la indicación de dieta individualizada con cuatro fracciones o insulina con dieta de seis fracciones.

El control fue semanal o quincenal, mediante análisis de glucemia en ayunas y postprandial, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y orina. Si no se obtenían glicemia de <90 mg/dl en ayunas o <120 mg/dl postprandial, se agregó insulino-terapia. La insulina fue de ac-

ción intermedia en horario de desayuno o almuerzo, según cada persona, en pocas ocasiones se necesitó más de una aplicación/día o mezclas.

El grupo DMG fue observado en el aspecto obstétrico y neonatal, en ocurrencias con distocia, cesárea, preeclampsia, hipoglucemia neonatal, macrosomía, APGAR, distress respiratorio, muerte fetal y otros, consignados en el gráfico comparativo.

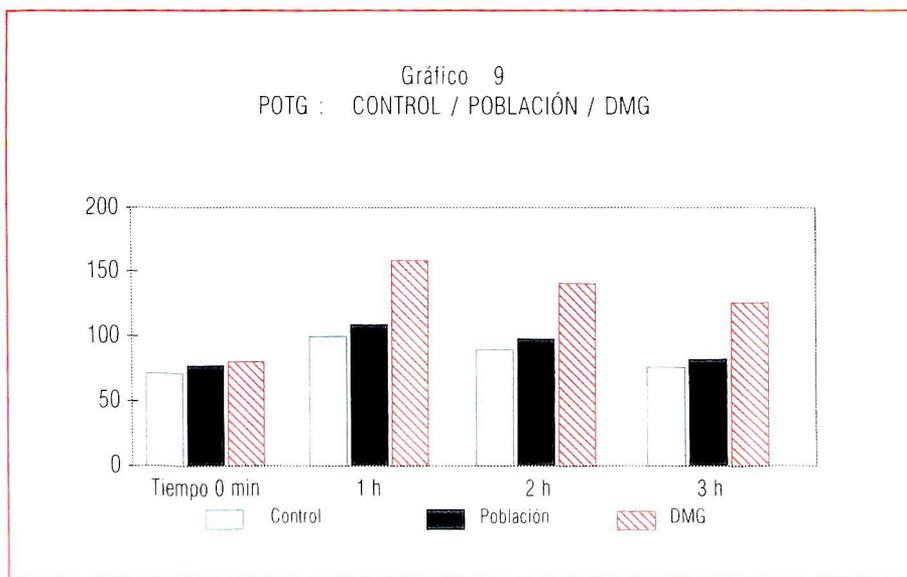
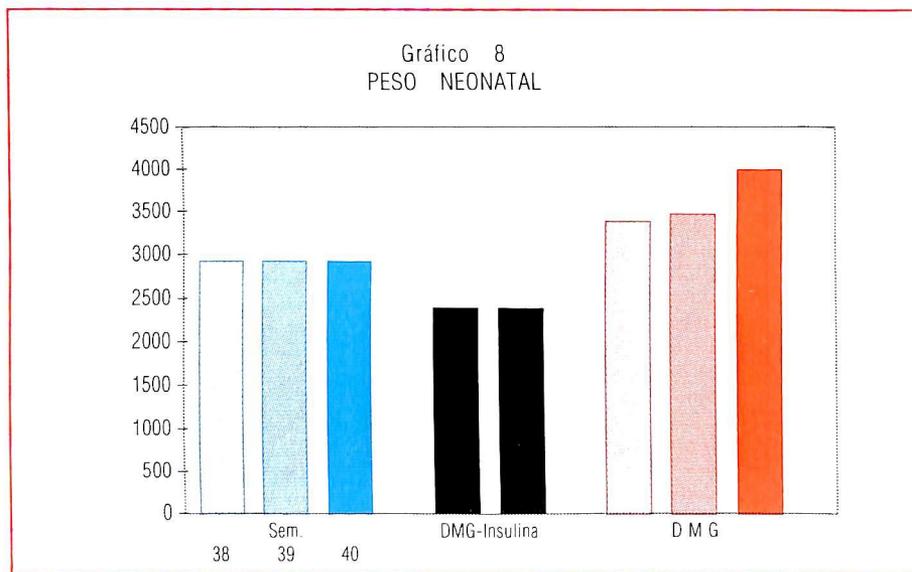
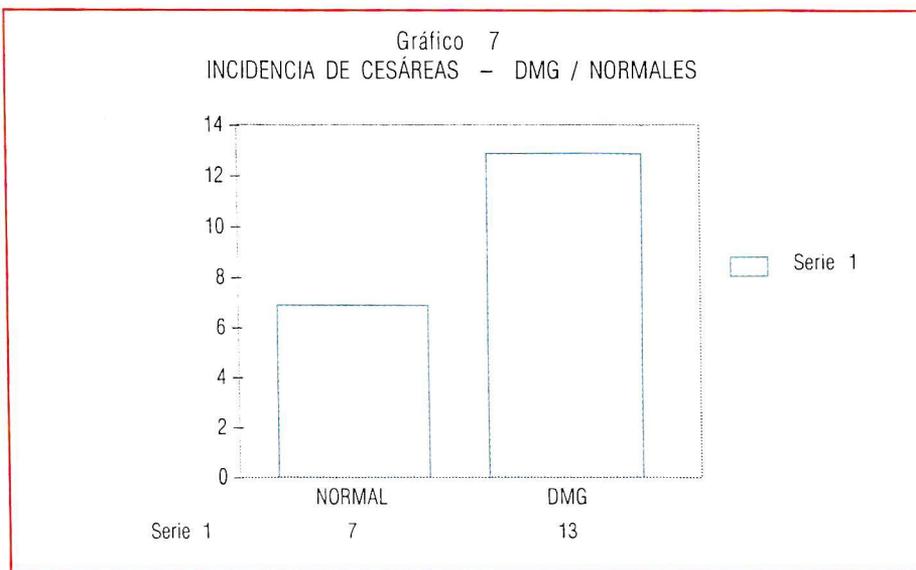
Para usar parámetros de comparación más específicos se tomó promedios de peso de recién nacidos en el Hospital durante el año 1991, agrupados según semana de parto a partir de la semana 37 de gestación.

Se recomendó al grupo DMG el control seis meses después del parto para su reclasificación de acuerdo a criterios de la OMS.

En el análisis estadístico se utilizó la *t* de Student para comparación de las medias. La distribución y frecuencia se comparan con Chi cuadrado y correcciones de Person y Yates. La significación se estableció para $P < 0.05$.

Resultados

La población estudiada fue de 3,076 mujeres gestantes. El tiempo de examen para todos los grupos fue la semana 28 ± 4 . El 18% de tamizajes fueron anormales. El grupo de control fue de 85 gestantes, número que tiene significancia y fuerza de muestra representativa. De la POTG se calcularon los promedios y máximos normales estadísticamente válidos, obteniéndose los valores siguientes: **0 min: 90 mg; 1 h:140 mg; 2h: 120 mg; 3h:110 mg**, cifras mayores se consideraron como anormales, que se expresan en el Gráfico 1.



Estos valores fueron puntos de corte para el diagnóstico de DMG si dos o más de los hallados eran mayores. También se clasificó según los criterios clásicos: dos cifras mayores a 105 mg, 190 mg, 165 mg y 145 mg (NDDG-Sullivan) o mayores de 95 mg, 180 mg, 155 mg y 140 mg (Carpenter Cousteau) (Tabla 1), según valores basales, a la hora, 2 horas ó 3 horas, respectivamente.

Según criterio local se calificó 161 gestantes como positivas (5%) de DMG. Por criterios convencionales se diagnosticó a seis mujeres (0,1%), cifra excepcionalmente baja (Gráfico 2).

Valor de la glucemia

La glucemia en ayunas fue significativamente mayor en el grupo DMG que en la población general y el grupo control. Para evaluar el riesgo según la glucemia basal, Fienkel encontró que el 93% de las DMG eran Clase A₁, el 5% Clase A₂ y el 1,5% Clase B₁. Si establecemos el punto de corte en el valor >90 mg, el 68% de DMG están sobre esta cifra, mientras en la población general la glucemia >90 mg fue sólo el 3%. Esta cifra encontrada en el estudio es altamente discriminativa (Gráfico 3).

Edad

La distribución por rango de edad es similar a otras series (Gráfico 4).

Evaluación de los factores maternos de riesgo

La edad media de la población general fue de 29,8 ± 5 años. Para DMG 32,9 ± 4 años (P<0.05). La estatura media fue de 154 cm para ambos grupos. La semana gestacional de prueba 29 y 28,7, respectivamente, valores prácticamente iguales. El peso en cambio puede considerarse un parámetro útil y fue de 63,6 ± 8 kg vs. 67,9 ± 10 kg con IMC de 20 ± 3 y de 21,6 ± 3 para la población general vs. DMG, respectivamente.

P<0.05. Sin criterios de obesidad, IMC < 27 en DMG. La multiparidad fue en promedio 2,5 ± 1,5 vs. 2,5 ± 1 en DMG. P < 0.05. (Gráfico 5).

Antecedentes personales y familiares

DM en parientes cercanos 45% en DMG y 25% en normales. P<0.05.

Otros factores

DMG/ población general, se comportaron así: abortos previos 36%/29%. Macrosomía previa 14%/8%. ITU 31%/26%. Preeclampsia 22%/16%. Todos los datos no tuvieron significado estadístico (Gráfico 6).

Comportamiento obstétrico

En relación al comportamiento obstétrico no hubo diferencia en incidencia de distocia, ITU prematuridad ni preeclampsia. Las cesáreas fueron 14% en DMG y 7% en normales. P > 0.05 (Gráfico 7).

Durante la primera fase, mientras se definían los criterios de diagnóstico se hizo seguimiento de aquellas gestantes con POTG anormal, sin intervención terapéutica. En DMG destacó la mayor incidencia de macrosomía o peso en cada semana de parto (Gráfico 8).

En un segundo período se decidió el tratamiento con metas de control glucémico: ayunas < 90 mg y postprandiales <120 mg. La primera semana se indicó dieta individualizada, y según la repuesta aquellas que no cumplieron con las metas iniciaron insulino terapia. El 42% de pacientes recibió un promedio de

12,6 U /día = 0,18 UI/kg/ peso. Un subgrupo observado evidenció reducción del peso neonatal.

El HbA1c se midió en el mayor número de pacientes en controles mensuales, sin embargo el uso de diferentes técnicas de laboratorio en distintos períodos nos hacen excluir esta observación. Cabe señalar que se encontró valores límites altos en DMG y límite inferior en normales. No se demostró diferencia en morbilidad materna ni fetal, ni en la presencia de malformaciones.

Discusión

Históricamente el diagnóstico de DMG se estableció en mujeres con antecedente familiar de DM, macrosomía previa, glucosuria y obesidad. Este perfil de sospecha se sustituyó por la prueba de tamizaje, aceptada por consenso en 1990¹⁵, que debe realizarse entre las semanas 24 a 28 del embarazo, que es el período de intensificación de los fenómenos de insulinoresistencia y otros factores diabetógenos de la gestación.

En 1964 O'Sullivan y Mahan establecieron los criterios de diagnóstico de la DMG usando POTG, basados en que la anomalía era premonitória de DM tipo II, que en el 23% de gestantes debutaba dentro de los ocho años y en el 50% después de los veinte años de seguimiento.

Los criterios más reconocidos se resumen en la Tabla 1, que incluye los valores encontrados en nuestra población.

Tabla 1

	O'Sullivan modificado	NDDG (8)	Carpenter (9)	Propio
Ayunas	90	105	95	90
1 hora	165	190	180	140
2 horas	145	165	155	120
3 horas	125	145	140	110

Los criterios clásicos han sido cuestionados por su baja sensibilidad en detectar anomalías en la tolerancia a los carbohidratos en gestantes con impacto metabólico reconocido. Tallirgo¹⁰ encontró que cifras >100 mg de glucemia, dos horas después de la ingestión de 100 g de glucosa, tenían repercusión fetal. En Australia¹¹ encuentran que un valor >125 mg de glucemia en sangre capilar, dos horas después de la administración de 50g de glucosa era pronóstico de 100% de mortalidad fetal sobre 18,000 gestaciones observadas, con una incidencia de 2% de DMG según este enfoque diagnóstico.

A nivel nacional, con menor casuística, hemos comunicado la poca sensibilidad de los criterios clásicos de O'Sullivan o NDDG^{12,13}, para el diagnóstico de DMG. Asimismo, estudios realizados por Pacora¹⁴ en Lima, confirman que dichos criterios deben ser revalidados con nuestra realidad.

La literatura de consenso establece una expectativa de 3% a 5% de DMG en las gestantes. Cuando analizamos las 3,076 gestantes sometidas a tamizaje y de ellas el 18% sospechosas con POTG, encontramos 0,17% de incidencia de DMG según los criterios clásicos. En cambio, considerando el parámetro local la incidencia es de 5%, un promedio que dentro de los estándares internacionales cumple mejor con la expectativa estadística. Una evidencia de no estar incluyendo DM pregestacional es que la mayor parte de las mujeres evaluadas tenían análisis previos de glucemia normal en el control obstétrico.

La distribución por rango de edad cumple las expectativas. Entre los 40 y 44 años de edad, la frecuencia es menor en términos absolutos, por ser también menor el número de embarazos en esta edad

La POTG se ha convertido en la herramienta de diagnóstico más eficaz al uniformizar los criterios de diagnóstico y seguimiento del problema, pero al realizarla en nuestra población fue muy llamativa la baja incidencia de casos positivos, a pesar del índice de tamizajes sospechosos similares a series foráneas. Además, teniendo en mente que epidemiológicamente se considera que nuestra mezcla racial (nativo americano-hispano-africano) es más predispuesta al desarrollo de diabetes tipo I, y asumiendo que la DMG es en el fondo una variante y que la prevalencia de DMG en poblaciones de origen hispano africano en Norteamérica es del 12%²³, nos llevó a reflexionar que la expresión de la anomalía puede ser modificada por las condiciones antropométricas, genéticas, nutricionales y ambientales propias.

Al observar el grado de variación de la glucemia del grupo control, mujeres tomadas al azar entre aquellas sin factor de riesgo para DM y en las que se les realizó POTG convencional para gestantes, es claro que los valores máximos para cada punto horario de glucemia es muy inferior a los valores mínimos de diagnóstico clásico, a más de 3 D.S. de media local, por lo que la especificidad desplaza la sensibilidad en criterio convencional. Este balance epidemiológicamente es negativo (Gráfico 9).

Comparadas las PTG del grupo control y la población general hay mínima diferencia numérica, con mayor nivel en la población general pero sin valor estadístico, en cambio el grupo denominado DMG es significativamente diferente. Tal vez sea ideal comparar el perfil glucémico diario seriado en ambos grupos, pero si el planteamiento teórico es bueno, resulta impracticable porque involucra muchos factores de error, como hábitos alimenticios, activi-

dad, nivel de estrés, ajuste psicológico, técnicas de examen y otros.

Otra evidencia que mediante este criterio de evaluación separamos dos poblaciones diferentes, es que Fienkel demostró que la cifra de glucemia basal tiene cierto rasgo predictivo y que la diabética gestacional tiende a cifras en ayunas mayores²³. Generalmente, sobre 20% en categorías A₂ o B₁ >105 mg. En nuestra población con esos puntos de corte encontramos sólo 6% de DMG en A₁ y 2% sobre A₂. Sin embargo, si consecuentemente a la observación que los valores basales de nuestros grupos son significativamente diferentes, establecemos 90 mg/dl como único criterio de corte, hallamos que en DMG el 32% tiene cifras mayores y sólo el 3% la población general.

En los últimos años se ha cuestionado la utilidad del diagnóstico de DMG por la baja incidencia de mortalidad neonatal, pero esta variable está influenciada por la mejora en las medidas de detección, control, asistencia obstétrica y tecnología de cuidados críticos neonatales.

El hijo de diabética pregestacional tiene hiperplasia e hipertrofia diferente en diversos tejidos evaluados, por ejemplo, longitud 112%, corazón 174%, hígado 179%, pulmones y bazo 127%¹⁹. La causa además de la hiperinsulinización fetal inducida por la glucosa son otros nutrientes alterados secundariamente en el metabolismo materno que inducen también el aumento precoz e intenso de insulina y otros factores de crecimiento^{20,21}.

En la población general, la incidencia promedio de macrosomía es de 4% a 8%, en DM la cifra promedio de las series es de 10% a 25%²². El riesgo de esta condición: trauma fetal, cefalohematoma, hipoglu-

cemia, policitemia, etc. O'Sullivan¹⁷ en seguimiento de su serie observó que la mortalidad neonatal de DMG era mayor que la general. Otro autor liga la mortalidad neonatal linealmente a glucemia a dos horas de sobrecarga¹⁸, indicativo del rol de hiperglucemia en este problema.

El tener una incidencia normal de mortalidad en nuestro estudio se puede interpretar como que la población seleccionada en otros lugares es portadora de un mayor disturbio de glucosa, y que la alta sensibilidad de nuestros métodos es una medida de prevención efectiva.

El gráfico de pesos neonatales es muy claro en demostrar que como la intervención con insulina revierte la tendencia a macrosomía en la población con DMG y los detalles de este seguimiento se procesan, como un estudio más enfocado al impacto de DMG en la gestación.

En relación al tratamiento de esta condición, habitualmente la glucemia no es muy elevada en DMG, el rango para manejo es rela-

tivamente estrecho por lo que es difícil en oportunidades tomar algunas decisiones de terapia. El uso de insulina profiláctica fue acogida en las reuniones del International Workshop de Diabetes Gestacional, pero hay críticas²⁴ sobre su utilidad con cifras menores de 95 mg de glucosa en ayunas ó <120 mg postprandial. En nuestra experiencia, aplicada la dieta, si la glucemia es mayor a 90 mg y 120 mg, en ayunas y postprandial, respectivamente, existe indicación de insulina. El 42% de pacientes recibieron el fármaco, la mayoría en una dosis en el desayuno o almuerzo, según su actividad diaria. La dosis inicial es de 0.1 U kg/peso, con ajustes semanales, la ocurrencia de hipoglucemias fue muy esporádica y todas leves²⁵, nunca hubo hospitalización ni consulta por este incidente. La adherencia al tratamiento fue óptima, con muy pocas deserciones.

La HbA1c no tiene gran variación, por lo que si bien es recomendable para documentar la evaluación, no es útil el criterio de estricto control diario que es lo más conveniente. Idealmente debe tenderse a la automonitorización glucémica do-

miciliaria para mayor seguridad y eficacia.

La recategorización postparto no se comenta por el escaso número de pacientes que acudieron a la consulta, sin embargo, aisladamente algunas de ellas están en control por DM tipo II.

En conclusión, el presente trabajo expone los fundamentos que demuestran que a nivel local o nacional, siguiendo la metodología de consenso en diabetes, se deben adoptar cifras de corte de mayor sensibilidad para el diagnóstico de DMG en nuestro medio. Es muy sintomático el hecho que una publicación, hace muy poco, al cierre de este informe, advierte que según la ADA el punto de corte diagnóstico de intolerancia de glucosa ha sido bajado a 126 mg, por evidencias de repercusión fisiopatológica de niveles >140 mg (cifra anterior)²⁶. Como se ha mencionado anteriormente, la DMG es una variación de esta condición, con probabilidades de repercusión inmediata a nivel fetal en un tiempo relativamente muy corto, que no permite postergar la decisión de intervención y de prevención.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Carlos Montjoy
 Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Asenjo" - IPSS
 Chiclayo, PERÚ

Referencias

1. WILLIAMS JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med Sci.* 137:1-26, 1909
2. HARRIS M. Gestational diabetes may represent discovery of pre-existent glucose intolerance diab. *Care* 11:402-411, 1988
3. FREINKEL N, METZGER BE, PHELPS RL, et al. Gestational diabetes mellitus heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 34 [Suppl 2]: 1-7, 1985
4. O'SULLIVAN JB, MAHAN CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*, 13: 278-85, 1964
5. JACKSON WPU, WOOLF N. Maternal prediabetes as a cause for unexplained stillbirth. *Diabetes* 7:446-48, 1958
6. STOWERS JM, SUTHERLAND HW, KERRIDGE DF. Long-range implications for the mother: the Aberdeen experience. *Diabetes* 1985, 34 (Suppl 2): 106-10
7. FREINKEL N, METZGER BE, PHELPS RL. Gestational diabetes mellitus. Heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic B-cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 1985, 34 (Suppl 2): 1-7
8. NATIONAL DIABETES DATA GROUP. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979, 28: 1039-57
9. CARPENTER MW, COUNSTAN DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982, 159: 768-73
10. TLLARIGO L, GIAMPIETRO O, PENNO G. 1986. Relation of glucose tolerance to complication of pregnancy in non diabetic woman. *N Eng J of Med* 315: 989-992
11. OATS JN, BEISCHER NA. Gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 26:2-10, 1986
12. MONTJOY C, ANDRADE L. Diabetes gestacional en Hospital IPSS Chiclayo - Libro de Resúmenes de Congreso de Medicina Interna 183 - Lima
13. MONTJOY C, MONTOYA R, REYNA C, ALFARO E. Diabetes gestacional. Nuevo criterio. Diagnóstico. *Boletín de la Soc Per Endocr.* 1994
14. PACORA. Diabetes gestacional. *Ginecología y Obstetricia Soc Per de Obstet y Ginec.* 1996
15. METZER BE. Organizing Committee. Summary and recommendations of the Third International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 197-201
16. OATS JN, BEISCHER NA. Gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1986; 26:2-10.
17. O'SULLIVAN JB, CHARLES D, MAHAN CM, DANDROW RV. Gestational diabetes and perinatal mortality rate. *Am J Obstet Gynecol* 1973, 116:901-4
18. PETTIT DJ, KNOWLER WC, BIARD HR, BENNETT PH. Gestational diabetes infant and maternal complications of pregnancy in relation to third trimester glucose tolerance in Pima Indians. *Diabetes Care* 1980, 3: 458-64
19. NAEYE RL. Infants of diabetic mothers: a quantitative, morphologic study. *Pediatrics* 1965, 35: 980
20. FREINKEL M. Banting lecture 1908. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 1980, 29: 1023-1035
21. MILNER RDG. Amino acids and beta cell growth in structure and function. In the diabetic pregnancy. A perinatal perspective, edited by Merkatz IR, Adam PAJ, pp. 145-53. New York, Grune & Stratton 1979
22. LANGER O, RODRIGUEZ DA, XENAKIS EM-J, MC FARLAND MB, BERKUS MD, ARREDONDO F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170: 1036-47
23. N HILLMAN et al. Experiencia clínica en control de diabetes. *Endocrinología*, Vol 42 Number 7 Aug-Set 95
- HADDEN DR. 1985. Geographic, ethnic, and racial variations in the incidence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34 [Suppl 3]: 8-12
24. RATNER R. Gestational diabetes mellitus: after 3 international workshops do we know how to diagnose and manage yet?. *Journal Clinical Endocrinology*, Vol 77, Nº 1, p. 1
25. ODED LANGER. Gestational diabetes: a contemporary management approach. *The Endocrinologist*, Vol 5, Num 3, May 95, p. 180
26. Highlights from the report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care* July 97