

3

EL HIJO DE LA MADRE DIABETICA

* Bernardo Agudelo Jaramillo

RESUMEN

El problema de la Intolerancia de los Carbohidratos ha exigido intensos esfuerzos en la búsqueda de mejores resultados maternofetales. Su frecuencia durante la gestación puede fluctuar del 1% al 20%, dependiendo del grupo estudiado y de los protocolos de diagnóstico. Este trastorno se acompaña de elevados índices de morbilidad fetoneonatal (4-54%) y es una de las principales causas de mortalidad fetal (doble o triple) debido a malformaciones congénitas y a profundos desarreglos metabólicos fetales. La tecnología ha logrado disminuir la morbimortalidad fetoneonatal, obteniéndose así, de un adecuado control metabólico un niño sano con un buen pronóstico para su adaptación a la vida independiente. Pero a pesar de lograr disminuir la morbilidad por Síndrome de Dificultad Respiratoria del Neonato (S.D.R.) y por los fenómenos neonatales como la Hipoglucemia e Hiperbilirrubinemia, las malformaciones congénitas continúan siendo más frecuentes en este grupo de embarazadas y en ciertas condiciones como la obesidad materna, la macrosomía fetal continúa siendo un riesgo de difícil control.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, embarazo, macrosomía, malformaciones congénitas, fosfatidil glicerol insaturado.

* Profesor Asistente II Programa de Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

* Separatas: Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Apartado Aéreo 1226.

SUMMARY

Carbohydrate intolerance affects 1% to 20% of gestations and it is associated to a high index of neonatal morbidity. The technological resources allow for an optimal control and therefore better up the fetoneonatal result. Among the complications of the offspring of diabetic mother, macrosomy keeps on being a disarrangement of difficult prevention.

The fast metabolic changes during pregnancy modify the fetal response and promotes an increase of growth factors such as insulin. The different nutrients (glucose, aminoacids, lipids) might cross over the placenta in a variable manner, at this point there's a gradient concentration between the maternal and fetal glycemia (15%-25%). The obvious fetal response to hyperglycemic stimuli is an increase of insulinic receptors (up regulation).

Others problems that affect the perinatal results are discussed and their physiological implications are presented (eg, respiratory distress syndrome, fetal hypoxia).

The placenta, and endocrin organ affects the maternal economic and the fetal environment, with the potential alterations on the embryological critical period. At this moment, the embryo is glycolitic way dependent and growth factors responding. Therefore, this phase of development is very susceptible to the internal milieu and is the critical period for congenital malformations (4 to 10 folds the usual incidence). It's important to note that in this moment there are several diabetic women, detected or not, beginning their pregnancies with metabolic disturbances. Furthermore, it's necessary to insist on the metabolic evaluation during pregnancy and preconceptional counselling.

Key words: Diabetes mellitus, pregnancy, macrosomy, congenital malformations, disaturated phosphatidyl glycerol.

FISIOPATOLOGIA FETAL DIABETICA

La relación simbiótico-parasitaria existente entre la madre y el producto gestacional, determina que se presenten en el ambiente intrauterino todas las modificaciones existentes en la madre como respuesta a los diferentes nutrientes (1-4). Uno de los problemas en la determinación de éstas fluctuaciones fetales es la necesidad de extrapolar los resultados de animales al humano (18-21).

La característica principal de las adaptaciones metabólicas durante la gestación, es la rápida fluctuación en respuesta a los estímulos alimenticios, expresándose con Hiperglicemia reactiva superior al estado no gestacional e Hipoglicemia de ayuno más profunda. Por ello Freinkel, describe estas oscilaciones como de anabolismo facilitado y de ayuno acelerado (1-4). Durante la primera mitad de la gestación, por los estímulos hormonales de estrógeno y progesterona, se presenta una hiperinsulinemia debido a la hiperplasia de las células beta-pancreáticas, con lo cual predomina el estado de ayuno acelerado, que se expresa en hipoglicemia, hipoaminoacidemia, disminución de ácidos grasos y aumento potencial de los cuerpos cetónicos en respuesta al ayuno prolongado. A medida que aumentan las hormonas placentarias y fetales, de acción antiinsulínica y diabetógenas por excelencia, principalmente el Lactógeno Placentario, aparece en la segunda mitad una condición anabólica con hiperglicemia reactiva superior a la esperada en condiciones normales e hiperinsulinemia mayor por unidad de estímulo glicémico.

Los diferentes productos metabólicos (glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, etc) cruzan la placenta hacia el feto en forma variable, así: La glucosa lo hace por difusión facilitada sin mayor consumo energético, aunque parece que puede consumirse una molécula de oxígeno por cada cuatro de glucosa a nivel placentario. Existe un gradiente de concentración entre la glicemia materna y la fetal que determina una diferencia del 15%-25% a favor del lado materno (1). De la glucosa captada por la placenta, un 30% se convierte en lactato por medio de un proceso aeróbico y una pequeña cantidad se almacena como glicógeno (4,22).

Los aminoácidos cruzan por transporte activo, consumiendo energía. Los ácidos grasos, pueden hacerlo por gradiente o por difusión, para formar en el compartimiento fetal triglicéridos. Los cuerpos cetónicos, formados en ciertas condiciones de hipoglicemia, aunque pueden formarse en forma espontánea, tienen difusión facilitada. La insulina, cruza escasamente la placenta (menos del 1-5%) pero sí parece unirse a receptores de membrana en las células del trofoblasto (4,12,23).

A nivel fetal, existe estimulación de receptores de insulina en forma positiva (Up Regulation) de acuerdo al estímulo glicémico, proliferación de las células beta-pancreáticas de acuerdo con los niveles de glicemia circulante y favorecido por algunos aminoácidos como la Alanina, Leucina e Isoleucina. Es así como el feto tiene probabilidades de presentar estados de Hiperinsulinemia a los estímulos nutricionales, fenómeno que explica los profundos desarreglos me-

tabólicos del neonato expuesto durante su vida intrauterina a cargas aumentadas de glucosa y otros energéticos, tal y como ocurre en la gestación diabética (1,6).

La placenta es el órgano endocrino por excelencia durante la gestación, su producción hormonal influye notablemente sobre la economía materna y fetal. El Lactógeno Placentario tiene una acción insulínica y lipolítica, además de sus funciones mamotrópicas y de transferencia de glucosa y aminoácidos al feto, principalmente en la segunda mitad de la gestación. Aumenta a su vez la síntesis de insulina en respuesta al estímulo glicémico. Otras hormonas, cumplen también un papel importante en la fisiopatología del estado de intolerancia a los carbohidratos durante la gestación, como son el cortisol, las hormonas sexuales y la hormona del crecimiento.

Cuando ocurre alguno de los fenómenos siguientes aparece la intolerancia a los carbohidratos en la gestación: (1,24-26).

1. Disminución de la producción de insulina a pesar del estímulo inicial de hiperplasia de las células beta, que significa disminución de la reserva.
2. Aumento de la carga de receptores hormonales como en la obesidad y sobrepeso.
3. Desequilibrio entre la sobrecarga funcional del embarazo y los mecanismos compensatorios, favoreciéndose la acción antiinsulínica de las hormonas placentarias.

4. Acción anti-insulínica de inmunoglobulinas circulantes (anticuerpos anti-islole, anti-insulina).

Y otros posibles mecanismos, desencadenan el estado de intolerancia metabólica que puede manifestarse desde épocas tempranas de la gestación o previamente a ella (como es el caso de la DMID y DMNID*) o ya más avanzado en el embarazo (como la Diabetes Mellitus Gestacional o la Intolerancia a los carbohidratos durante la gestación). Estas situaciones endocrinas, exponen al producto a niveles elevados de energéticos, con lo cual inducen profundos cambios en su utilización y por lo tanto la potencialidad de alteración en el desarrollo tisular fetal, que puede ir desde ser un fenómeno sutil hasta graves alteraciones morfológicas. Es importante resaltar que en etapas tempranas del desarrollo embrionario preneuronal (2a.-4a. semana), la vía glicolítica constituye la principal forma de obtener energía (18). A nivel placentario, se requiere un estricto balance de nutrientes para obtener depósitos estables de glicógeno, ácidos grasos, triglicéridos, aminoácidos y hormonas. En las placentas de diabéticas se encuentra aumento de glicógeno, triglicéridos y fosfolípidos, que pueden alterar la acción enzimática, hormonal y del mismo metabolismo intermediario; allí se ha observado defecto de la piruvatoquinasa y de las pentosas, enzimas necesarias para el metabolismo anaeróbico de la glucosa, con lo que se altera así el transporte de sustratos dependientes de energía necesarios para el feto en su crecimiento (4).

* DMID corresponde a la DM tipo I y la DMNID a la DM tipo II

En el complejo mecanismo regulador del crecimiento y desarrollo embrionario y fetal, existen diversidad de factores hormonales además de los nutricionales, como son: la hormona del crecimiento, el lactógeno placentario, la prolactina, la insulina, los andrógenos, las hormonas tiroideas, los corticosteroides, las somatomedinas placentarias, los factores de crecimiento epidérmico, los factores de crecimiento epidérmico tipo insulina I y II, factores de crecimiento neural, etc. La integración de estas hormonas entre el compartimento materno y el fetal, depende del balance metabólico presente. En general existe un balance positivo a favor del feto, de donde se hace necesario una disminución del 50% en el nivel de glucosa materna en la arteria uterina, para deteriorar el consumo por el feto y la unidad uteroplacentaria (4). El nivel de glucosa resultante en el feto dependiente del materno y es el mediador principal del estímulo de los factores de crecimiento. De éstos, la insulina es quizás el mediador más importante como inductor del crecimiento, desarrollo y regulador del efecto de las otras hormonas; se encuentra que su acción es vital en períodos tan tempranos como el preneuronal, parece producirse en esta época a nivel del saco vitelino y en parte de los niveles maternos circulantes (12). Cuando se analiza la influencia del balance glicémico energético durante la gestación, sobre los parámetros de crecimiento, se evidencia su importancia; así, Langer (1986) (27), predice el riesgo de retardo del crecimiento intrau-

terino con el valor de la glicemia a las dos horas y el índice glicémico en un "test" de tolerancia a la glucosa de tres horas, sugiriendo que una prueba plana entre las pacientes sin factores de riesgo de R.C.I.U. se acompaña de un riesgo 20 veces mayor de desarrollar retardo del crecimiento. Los valores asociados al riesgo serían: El índice glicémico (sumatorias de las glicemias de 1, 2 y 3 horas del "test" de tolerancia a la glucosa* menos la glicemia en ayunas) menor de 105, da un riesgo de R.C.I.U. de 19,5 veces superior; la glicemia a las dos horas menor de 106 da un riesgo de R.C.I.U. de 10,5. Aún más, cuando se correlacionan el peso fetal y los valores de glicemia promedio obtenidos en diabéticas gestacionales, se hace notable la relación del bajo peso con las glicemias menores de 86 mg% y del alto peso con las glicemias superiores a los 105 mgs% (hace 21 veces mayor la frecuencia de macrosomía) (13). Tallarigo encuentra igual asociación al valor de 2 horas del "test" de tolerancia con patologías (28). En la segunda mitad de la gestación comienza la influencia hormonal, de las cuales, el lactógeno placentario es la que más notablemente se eleva y se hace responsable de la interrelación bioquímica a nivel de la unidad uteroplacentaria. Cumple funciones de hormona del crecimiento y tiene gran similitud estructural con ella. Aumenta la glucosa disponible al feto y aumenta la síntesis de triglicéridos con lo cual contribuye al incremento del peso fetal (29).

* TTOG corresponde a la prueba de tolerancia oral a la glucosa con 100 grs. de glucosa, en 3 horas.

ALTERACIONES CLINICAS EMBRIONARIAS Y FETALES DURANTE LA GESTACION DIABETICA

El producto de la concepción, es el objetivo fundamental del embarazo mismo. Debido a su interacción íntima con la madre, se expone a todo tipo de alteraciones metabólicas desde el momento mismo de la concepción y por ello cualquier forma clínica de deterioro del metabolismo intermedio altera su crecimiento y desarrollo en los diferentes momentos de máxima expresión clínica, de los cuales son evidentes tres etapas críticas (30):

- a. Organogénesis, que ocurre en las primeras 8-9 semanas, su alteración se manifiesta como malformación.
- b. Desarrollo del Sistema Nervioso, entre la semana 4 y 26, su alteración se manifiesta como trastornos de conducta y del comportamiento.
- c. Crecimiento ponderoestatural, (notable desde la semana 16-17 hasta el final, con un máximo en la semana 28-32) se refleja en el peso final.

Según evidencias clínicas, parece que alteraciones sutiles del metabolismo durante momentos críticos del desarrollo embrionario, pueden alterar el curso del crecimiento fetal en épocas tardías, manifestándose macrosomía. Para ello parece existir una susceptibilidad individual de tipo genético que podría facilitar la tendencia a la obesidad en la vida adulta y a trastornos del metabolismo de los carbohidratos (31-34).

Basados en éstos hallazgos, se plantea la necesidad de establecer medidas oportunas para el adecuado diagnóstico de las diferentes alteraciones metabólicas durante la gestación, con el fin de asumir medidas terapéuticas que pretendan disminuir la morbimortalidad fetoneonatal; ésta se puede disminuir si se logra un estado euglicémico en la madre, disminución de la cetosis y disminución de la hiperinsulinemia fetal, además de la adecuada monitorización del bienestar fetal.

La mortalidad ha caído notablemente desde la aparición de la insulina a principios del siglo (Baxter - 1921) (4, 35,36), llegando a ser tan baja como del 0,5%, pero aún nos enfrentamos a causas graves como las malformaciones congénitas, que a pesar del estricto control metabólico, se mantienen como la primera causa de morbimortalidad fetoneonatal (1,4, 12,37).

Pedersen (36), ha establecido como factores de mal pronóstico durante la diabetes en el embarazo, la presencia de algunos de éstos:

Pielonefritis clínica, Preeclampsia, HTA, Acidosis o coma y Negligencia materna.

Y según la clasificación de White ha determinado índices de mortalidad, según se presenten los factores de mal pronóstico, así:

GRUPO A-B:

con signos de mal pronóstico... 17,1%
sin signos de mal pronóstico... 3,4%

GRUPO D:

con signos... 26,7%
sin signos... 9,8%

GRUPO F:

con signos... 37,5%

sin signos... 30,8%

De lo cual se desprende que, además del control glicémico temprano y adecuado, se requiere una oportuna integración coterapéutica entre la paciente, el equipo de atención médico-hospitalaria y la familia, que permita detectar precozmente cualquier alteración clínica y facilitar su control (6,38,39).

1. Malformaciones Congénitas

Definitivamente es el problema más grave que presentan los hijos de madres diabéticas, con frecuencias superiores a la población general (4-12,2%; 4-10 veces superior) (4-5-20-36). No existe un síndrome definido de estos niños, ya que se pueden presentar todo tipo de alteraciones, desde menores (polidactilia, sindactilia, etc) hasta mayores, como trastornos del S.N.C., del tracto gastrointestinal, esqueléticos, genitourinario y cardiovascular. El síndrome de regresión Caudal, es quizás el que tiene mayor tendencia a presentarse entre la población de hijos de la paciente diabética o por lo menos es más característico, y a pesar de ello se manifiesta en 1 de cada 100.000-200.000 partos en la población general y entre las diabéticas no pasa del 1% (4). Consiste en la asociación de múltiples anomalías del desarrollo craneo-caudal, como: agenesia sacra, agenesia de cordones vertebrales, hipoplasia pélvica, hipoplasia femoral, anomalías cardíacas, talipes equino varo, atrofia muscular glútea y de extremidades inferiores, contractura en flexión de las rodillas, atonía de las extremidades inferiores, vejiga neurogénica e intestino neurogénico (1,5).

Los factores etiológicos de las malformaciones congénitas no están bien aclarados, pero pueden verse desde tres puntos:

- 1.1 Genético, que no es muy significativo en el grupo diabético.
- 1.2 Metabólico, implica el suministro de nutrientes en períodos críticos.
- 1.3 Teratógenos, incluye las posibles acciones de la insulina, la hipercetonemia, los estrógenos, los progestágenos, los hipoglicemiantes orales, etc.

Podría existir una interrelación entre ellos para determinar la presencia de una malformación en el hijo de la diabética.

Se ha demostrado que el embrión tiene un período crítico del desarrollo, durante el cual la existencia de trastornos metabólicos generaría alteraciones morfológicas. Este corresponde al intervalo entre las semanas 2a. y 4a. postconcepcional (4,18-20,36); lapso de tiempo durante el cual muchas de las pacientes con trastornos metabólicos conocidos previamente o aún sólo con riesgo de tenerlos, pero no diagnosticados, están desapercibidas de su gestación. En embriones cultivados se ha puesto en evidencia que durante este período del desarrollo existe una dependencia de la vía glicolítica, independiente del ciclo de Krebs, el cual aún no se ha establecido. Por ello parece demostrarse en ratas retardo del crecimiento y lesiones dismórficas (17,3% de poros neurales abiertos, 21,2% de malformaciones mayores y 38,5% de malformaciones extraneurales) tras la exposición a un ambiente hipoglicémico en cultivos previamente expuestos a un ambien-

te hiperglicémico. La presencia de un retardo del crecimiento temprano en la gestación, se asocia con malformaciones y puede ser un índice de desajuste metabólico alrededor de la concepción (18,20,27,40). Travers (1989), ha demostrado que la deficiencia de insulina disponible, en embriones preneurales de rata, se acompaña de disminución del número de somites, del tamaño del saco vitelino, de la longitud craneo caudal y del índice morfológico, por lo que sugiere que existe una necesidad temprana en el embrión de la insulina materna, quizás a nivel de las membranas extraembrionarias para modular el transporte celular, la actividad enzimática, modificar la proliferación celular y favorecer a su vez la liberación de factores de crecimiento tipo insulina I o sensibilizar al efecto del factor de crecimiento tipo insulina II (12). De ello se desprende que es necesaria la adecuada relación entre el metabolismo glucolítico y el aporte de la insulina materna en instantes precoces de la gestación para favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo embrionario (3,41).

Otros factores podrían favorecer la dismorfogénesis como la cetonemia, la hipertrigliceridemia, los aminoácidos, los ácidos grasos libres, el aumento del ácido ascórbico disponible, desbalance en metales traza, depleción del ácido araquidónico, etc. (5-19-20-30). En conclusión, el adecuado control metabólico durante el primer trimestre no reduce del todo las anomalías congénitas, pero esto no excluye la necesidad de evaluar tempranamente la gestación en busca de algún trastorno del metabolismo intermedario.

2. Aborto

En la era preinsulina, las pacientes diabéticas se consideraban infértiles y una de las principales causas de esto era la alta tasa de aborto. Durante la embriogénesis, las malformaciones letales son responsables del 50% de las pérdidas durante el primer trimestre (42). Muchas de las alteraciones que producen la muerte embrionaria temprana se presentan antes de la semana 4a. (período preneurales) modificando el ambiente propicio para la adecuada embriogénesis; es así como durante este instante crítico, los trastornos metabólicos maternos se hacen responsables de frecuencias de aborto tan altas como del 30% en el primer trimestre (18,29,40). Dicker (1988), plantea que las pérdidas durante las primeras ocho semanas no se asocian a anomalías congénitas mayores sino a causas metabólicas, nutricionales y hormonales. Así, se hace prioritario definir lo más pronto posible cualquier trastorno metabólico en la edad reproductiva y realizar un estricto control preconcepcional con el fin de corregir uno de los factores que influyen en las tasas de aborto. Mlodovnik (1990) (43) evalúa en 43 pacientes con Diabetes Mellitus Insulino-dependiente, el estado de control metabólico con la hemoglobina glicosilada (Hb A1c) con respecto al resultado de la gestación en dos eventos consecutivos, donde muestra que la Hb A1c es estable o aún disminuye en las secuencias no aborto-no aborto (9,7% vs 9,8%) y aborto-no aborto (10,7% vs 9,3%), además de correlacionarse con una mejoría de la glicemia promedio. En conclusión, es fundamental establecer medidas de evaluación y control durante los períodos preconcepcional y periconcepcional de las pacientes DMID y DMNID (conocidas), con el fin de dis-

minuir la pérdida gestacional temprana.

3. Síndrome de dificultad respiratoria del neonato

Una de las asociaciones clínicas más evidentemente definidas es la del Síndrome de Dificultad Respiratoria del neonato (S.D.R.) entre los hijos de diabéticas. Desde hace tiempo se viene relacionando la diabetes durante la gestación con un retraso en la maduración del pulmón, con lo que se obtienen índices del S.D.R. hasta del 30%-40% (responsable de la primera causa de mortalidad perinatal) (44-46). El logro de la euglicemia durante la gestación diabética, se acompaña de evidentes beneficios con respecto a la maduración pulmonar obteniendo índices de S.D.R. de menos del 2% en la década de los ochenta (6, 7, 47, 48). Aún en las pacientes con Diabetes Mellitus tipo I, se ha evidenciado maduración del surfactante pulmonar cuando se logra glicemia en ayunas y promedio adecuados. La persistencia de ciertos casos de S.D.R. tipo polipnea transitoria del recién nacido o de membrana hialina, obedece más probablemente a la interacción con otros fenómenos "críticos" para el pulmón fetal como la hipoxia, la acidosis, parto por cesárea y no parece entonces estar selectivamente influenciada la maduración pulmonar por la diabetes (48).

El desarrollo del pulmón fetal se inicia hacia la semana 4a. de la gestación en la porción ventral del intestino primitivo anterior. De allí en adelante, el pulmón pasará por tres etapas morfológicas bien establecidas:

3.1 Fase pseudoglandular, que comprende hasta la semana 17 e in-

cluye hasta la formación del árbol traqueobronquial.

3.2 Fase canalicular o de desarrollo bronquial, comprende la permeabilización del árbol traqueobronquial hasta aproximadamente la semana 24.

3.3 Fase de saco terminal o alveolar, de la semana 24 hasta el término. En esta fase aparece una etapa de desarrollo funcional que comprende la diferenciación del epitelio alveolar en dos tipos celulares diferentes, neumonocitos tipo I y II, los cuales se encargan de cubrir la superficie alveolar (N-I) y de iniciar la producción del surfactante (N-II).

Durante ésta etapa funcional de la diferenciación celular, que comienza a hacerse evidente a partir de la semana 26-27, el neumonocito II aumenta en su citoplasma estructuras especializadas de almacenamiento fosfolípídico, los cuerpos osmiofílicos o lamelares; a su vez se va presentando una disminución gradual del glicógeno pulmonar y de los ácidos grasos.

El Surfactante es un complejo fosfolípídico que se encarga de cubrir la superficie alveolar con el fin de disminuir la tensión de superficie existente entre las fases gas-líquido. Se forman diferentes tipos de surfactantes de acuerdo con su capacidad estabilizadora, así:

Surfactante precoz: constituido por Fosfatidilinositol, Fosfatidilserina y Fosfatidilcolina (o Lecitina). Es muy inestable y susceptible en los estados de hipoxia y acidosis, es el primero que aparece en el pulmón y va evolucionando hasta la semana 36 para luego desaparecer por desplazamiento de los otros surfactantes maduros.

Surfactante intermedio: se caracteriza por la "maduración" de Fosfatidilcolina a medida que se va transformando en la forma disaturada. Se calcula que cuando la proporción de ésta es superior al 50% en comparación con la totalidad, ya se puede garantizar la maduración pulmonar. Se eleva de 10-20 nmol/ml antes de la semana 34 a 150 nmol/ml o más a término (47). Es más estable frente a la hipoxia, la acidosis y a cambios de temperatura.

Surfactante tardío: o maduro, es estable a situaciones ya descritas. Está constituido por Fosfatidilcolina disaturada y el Fosfatidilglicerol. Este último aparece normalmente en el pulmón hacia la semana 34 y es el directamente responsable de garantizar la estabilidad alveolar.

La producción del surfactante es compleja, en ella intervienen diferentes estímulos en un balance tal que exige situaciones óptimas para producir el efecto positivo a nivel del neumonocito II. Los dos constituyentes principales del surfactante "maduro" son la fosfatidilcolina disaturada y el fosfatidilglicerol, los cuales, parece que alcanzan el alveolo después de un prolongado tiempo de almacenamiento previo, del que depende la estabilidad pulmonar neonatal.

La cadena de eventos que conduce a la madurez pulmonar puede describirse así:

- a) Pico de los corticosteroides fetales,
- b) Maduración adrenal fetal,
- c) Aumento del AMPc pulmonar fetal,

- d) Activación de la glicogenólisis y de la lipólisis y
- e) Activación de la biosíntesis del surfactante.

El cortisol incorpora la colina en la síntesis de fosfatidilcolina; esta acción es modulada y facilitada por los niveles de Insulina y por la T3, pero se ha evidenciado que el exceso de insulina en los cultivos celulares del pulmón, reduce el efecto de síntesis y por el contrario ejerce mecanismo bloqueador. De allí que en el pulmón del hijo de madre diabética con hiperinsulinemia reactiva se explique la tendencia a la mayor frecuencia del S.D.R. Además se sabe que la insulina en exceso deteriora la glicogenólisis, mecanismo bioquímico esencial para el aporte de la glucosa y normalmente es conocido que a medida que avanza la maduración pulmonar va disminuyendo el glicógeno pulmonar, por lo tanto se requiere una relación insulina/glicógeno óptima para facilitar la formación de la fosfatidilcolina.

El sistema β -adrenérgico, media a través de la síntesis del AMPc pulmonar, segundo mensajero de la formación de fosfolípidos de membrana a nivel del neumonocito II, además inhibe la sintetasa de glicógeno disminuyendo el glicógeno disponible. A este nivel la insulina en exceso, podría deteriorar la síntesis de fosfolípidos, oponiéndose directamente a la síntesis del AMPc. El AMPc puede ser estimulado a su vez por los inhibidores de la fosfodiesterasa como las Xantinas y los corticosteroides.

Existen receptores de insulina a nivel pulmonar, con los cuales se facilita el metabolismo glucídico, facilitando la acumulación de glicógeno al principio de la gestación y al final, la glicó-

lisis y la síntesis del surfactante. Cuando ocurre un trastorno del metabolismo intermediario, se hiperestimula a nivel fetal la síntesis de insulina, con lo cual se aumenta la acción de la enzima piruvato deshidrogenasa que se encarga de aumentar la conversión de glucosa en lactato y acetil coenzima-A, factores que determinan la disminución de la biodisponibilidad del Glicerol 3-Fosfato necesario para la síntesis de fosfolípidos.

Otras alteraciones existentes en el pulmón del hijo de diabética son: la acumulación de ácidos grasos por deterioro de la lipólisis y la hipertrigliceridemia fetal; el Glicerol, precursor de la fosfatidilcolina aumenta en el embarazo diabético, al parecer porque la hiperglicemia deteriora su utilización por compartir una vía metabólica común; el Mioinositol se encuentra en concentraciones elevadas en el feto y disminuye a medida que avanza el embarazo, donde parece que su persistencia a nivel pulmonar altera la producción del fosfatidilglicerol (en estados de hiperglicemia e hiperinsulinemia se aprecia aumento de la disponibilidad del mioinositol); la Glicosilación natural de las proteínas, aumentada en los estados diabéticos, podría deteriorar la síntesis y acción de proteínas como las enzimas, receptores de membrana, etc; por último, en las gestaciones diabéticas se encuentra un trastorno del metabolismo del ácido araquidónico y de las prostaglandinas, las que a su vez regulan los niveles de AMPc, deteriorando la síntesis de surfactante por esta vía (46, 51). Es importante tener en cuenta estos conceptos, ya que durante una gestación diabética, el uso de ciertos fármacos puede contribuir al deterioro de la maduración pulmonar, aunque se dirijan a estimularla, como ocurre con los cor-

ticosteroides, los que al inducir como efecto colateral la hiperinsulinemia, podrían contribuir al deterioro de la maduración del pulmón (44); y los β -miméticos que al inducir el AMPc contribuirían a la síntesis de fosfolípidos (52).

La producción del surfactante puede evaluarse durante la gestación a través del líquido amniótico. Para ello se han diseñado diferentes métodos, desde la prueba de estabilidad de la burbuja (Test de Clements) en tubo de ensayo, hasta la medición de cada uno de los fosfolípidos constituyentes. La relación lecitina/esfingomielina (L/E) es una burda forma de evaluación, pues se incluyen dentro de la mancha de lecitina algunos otros fosfolípidos (fosfatidilserina por ejemplo) y da así falsos positivos (45). Se ha dicho que una relación L/E de 2:1 garantiza la madurez pulmonar del feto con una seguridad del 98%, pero en las diabéticas se recomienda una relación de 3:1 después de la semana 34 para garantizar la maduración del pulmón con una confiabilidad superior al 95%, a pesar de existir falsos negativos elevados (47). Entre hijos de diabéticas se ha encontrado S.D.R. a pesar de tener relación L/E aparentemente "madura" que podría deberse al aumento de la Lecitina y a la disminución de la Esfingomielina que se presenta en estas pacientes diabéticas.

Por las dificultades descritas en la evaluación de la relación L/E y en su falta de confiabilidad, se hace necesario medir directamente los fosfolípidos para determinar la madurez pulmonar, de donde la evaluación de la Fosfatidilcolina saturada, superior al 50% del total, garantiza la ausencia del S.D.R. con una sensibilidad y especificidad del 100% (47), al igual que la

presencia del fosfatidil glicerol superior al 3% elimina la aparición del fenómeno (44).

Hay definitivamente una estrecha asociación entre el nivel glicémico materno y la ausencia de S.D.R. del neonato, y aunque no es sólo este control el determinante de la madurez pulmonar, sí juega un importante papel. Además de que, con una adecuada vigilancia metabólica se puede presentar el S.D.R. cuando el embarazo se asocia a hipoxia, acidosis, parto intervenido por cesárea y peso fetal elevado (48).

Otros evaluadores bioquímicos de la madurez pulmonar pueden ayudar a predecir la ausencia de S.D.R., como por ejemplo la SAP-35, glicoproteína producida en el neumonocito II que incrementa con la edad gestacional. McMahan (7), describe que un valor 2 microgramos en el L.A. se asocia con la ausencia de S.D.R. entre 65 de 70 hijos de madre diabética tipo I.

4. Sufrimiento fetal - muerte fetal

Con los alcances tecnológicos y las medidas preventivas asumidas en los últimos años, la ciencia médica ha logrado disminuir la mortalidad fetal de los hijos de diabéticas a niveles casi normales, de menos del 1% (1,25). Ello sobrepasa lógicamente si se compara con la morbilidad, por ejemplo la macrosomía y sus consecuencias (8), las cuales no se han logrado exterminar, ya que existen factores inherentes y de difícil control, además del estado de hiperglicemia materna.

Ya se han planteado una variedad de posibles mecanismos que explicarían el aborto y las malformaciones fetales entre los hijos de diabética. Cuando nos limitamos al feto viable, encima

de la semana 27-28, tenemos que considerar como causa de muerte perinatal al Síndrome de Dificultad Respiratoria, que tiende a ser más frecuente entre los casos de intolerancia a los carbohidratos mal controlados, en la prematuridad asociada y entre los fetos nacidos por cesárea o con fenómenos de hipoxia-acidosis periparto. Esto sólo explica una de las principales causas de mortalidad perinatal. Pero al preguntarnos, por qué se presenta mayor tendencia a la mortalidad fetal intrauterina entre los fetos de madres diabéticas, nos encontramos con una situación poco definida y de difícil demostración.

Definitivamente, las malformaciones fetales mayores, son la principal causa de muerte después de la semana 8 (4,29,40), pero deben existir otras alteraciones que expliquen la muerte de fetos "aparentemente" sanos. Una razón poco analizada por el médico que atiende el caso, pero puesta en evidencia por el análisis anatomopatológico es la miopertrofia cardíaca (4-36), la cual explica algunos casos de Hidrops fetal no inmune. La Hiperketonemia y la Hipoglicemia, por sí solas, no parece poner en riesgo directo de muerte al feto, sin embargo sí es responsable de morbilidad a pesar de que el feto puede consumir cuerpos cetónicos en caso de ayuno prolongado a nivel del cerebro y el corazón (61). Parece que en estos casos, la morbilidad está más asociada con la hipovolemia con la subsecuente disminución de la circulación uteroplacentaria e hipoxia, que con el efecto mismo de los cuerpos cetónicos.

¿Es más frecuente el estado de hipoxia en el ambiente intrauterino del hijo de diabética? Parecería que la condición fetal intrauterina estuviera de-

terlorada durante una situación de hiperglicemia, con lo cual se haría más evidente la hipoxia por consumo de oxígeno e incremento de la captación de glucosa hasta en el 200%, con aumento en la producción de lactato y estimulación de las catecolaminas, todo lo cual deteriora la oxigenación celular (21), la que clínicamente se manifiesta en los bajos índices del Apgar al nacer, con patrones anormales de la frecuencia cardíaca fetal (F.C.F.). Olofsson (1986) (22), sugiere que el sufrimiento fetal es más frecuente en los partos de pacientes diabéticas. Como se planteó en un principio, la placenta produce lactato en forma aeróbica normal, del cual un 40% pasa al feto, donde a su vez se consume un 75% por oxidación, así, es normal encontrar un estado de hiperlactacidemia fetal no hipóxica (4). Cuando se aumenta en el feto la carga de glucosa y otros energéticos, aumenta el consumo de oxígeno y con ello aumenta la producción de lactato, por lo cual se produce acidosis fetal y mayor hipoxia con deterioro del transporte de oxígeno por la hemoglobina (desviación hacia la izquierda en la curva de disociación). Además, se sabe que en estados de descontrol metabólico de los carbohidratos, la hipoxia producida por la hiperglicemia, conduce a aumento de la eritropoyetina con lo cual se eleva la producción de eritroblastos y de la hemoglobina fetal (Hb-F), comportamiento similar al retardo del crecimiento intrauterino (62-21). A este fenómeno se le agrega el deterioro que sufre la hemoglobina-A al ser glicosilada en los estados de hiperglicemia, con lo cual se aumenta su afinidad por el oxígeno, disminuyendo la liberación periférica (22). Estos conceptos, apoyan el mayor riesgo existente entre los hijos de madre diabética de presentar sufrimiento fetal

crónico, de agregársele un sufrimiento fetal agudo y lógicamente de presentar más bajos índices de Apgar con respecto a la población normal.

Con un adecuado control metabólico, en el cual se insiste en la necesidad de lograr estado euglicémico, autores como Jovanovic (1984) (38), han logrado disminuir los fenómenos de sufrimiento fetal agudo y crónico, aún en aquellas pacientes diabéticas con vasculopatía evidente (tipo D4, F, R y RF), recomienda que es fundamental una adecuada interrelación entre la paciente, el equipo médico y la familia; además sugiere evaluar la vitalidad fetal con el registro de movimientos fetales realizado por la madre, ojalá tres horas al día, con el que se obtiene información tan confiable como con los registros electrónicos externos, los cuales se deben reservar para los casos en que aparezca disminución de movimientos fetales.

Garantizando un ambiente euglicémico durante la gestación, se logra conservar la perfusión uteroplacentaria dentro de límites normales, evaluado por Doppler (63). Pero en condiciones de anormalidad metabólica, se presenta alteración en la circulación uteroplacentaria, fenómeno probablemente mediado por la relación de la Pg-I2/Tx-A2, que parece estar alterada durante la diabetes, en la que se asocia la hiperglicemia al aumento del Tx-A2 (vasoconstrictor potente) con disminución de la Pg-I2 (poderoso efecto vasodilatador). Stonestreet (1989) (51), evalúa el metabolismo prostaglandínico en fetos de carneros, confirmando la existencia de la alteración, probablemente mediado por la hiperinsulinemia que disminuye la lipólisis. Así mismo se ha encontrado que entre las diabéticas embarazadas, existe tendencia a la

agregación plaquetaria, al igual que en la hipertensión inducida por la gestación, pero a diferencia de ésta parece ser reversible (64). Con estos hallazgos, la gestación diabética presenta una base fisiopatogénica similar a la que se describe en la H.I.E. y en el R.C.I.U. (65) y por lo tanto se favorece la asociación existente entre diabetes y trastornos hipertensivos (5 a 10 veces más frecuente).

En resumen, el hijo de la madre diabética sometido a desarreglos del metabolismo energético y con diferentes estímulos de crecimiento celular se encuentra en un evidente ambiente restringido para su normal desarrollo, con hipoxia, acidosis y pobreza energética debido al excesivo consumo del oxígeno celular, por lo cual asume vías metabólicas alternas anaeróbicas y acidificantes. Todo esto, limita la reserva funcional para futuros momentos de tensión (ejemplo, el período intraparto y sus potenciales problemas).

5. Intolerancia y diabetes en el hijo de la madre diabética

Antes de la definición de la actual clasificación de los trastornos del metabolismo de carbohidratos, por la Data Group en 1979 (66), existía una forma de trastorno llamada prediabetes o diabetes potencial, actualmente definida como Anormalidad potencial de la tolerancia a la glucosa. Sus criterios son: la presencia de anticuerpos anti-islote, gemelos monocigotos de pacientes con diabetes DMID y DMNID, hijo de paciente diabético DMID especialmente compartiendo HLA, parientes en primer grado de diabético NID, madre de hijo macrosómico, obesos y grupos étnicos de alta prevalencia. Debido a la he-

terogeneidad del fenómeno de tolerancia a los carbohidratos, se ha intentado reclasificar a la diabetes gestacional, como de tipo III de la D.M., subdividida a su vez en obesas y no obesas (26). Se evidencia además una elevada tendencia a compartir HLA DR3 y el HLA DR4 al igual que en los parientes de pacientes diabéticos ID (30) y un aumento de anticuerpos anti-islote (41) entre las pacientes con diabetes gestacional (D.M.G.), con una limitada capacidad de respuesta insulínica de las células beta (β) (24). Además, dada la precoz exposición del páncreas fetal y de los tejidos fetales a los niveles de glucosa materna alterados y de otros nutrientes, se induce una proliferación de las células beta y un aumento en el número de receptores de Insulina (Up regulation de la insulina, sólo en la vida fetal), haría que se sometiera a una senescencia prematura o a un deterioro funcional del sistema metabólico glúcido que alteraría tardíamente en la vida del hijo de diabética, la tolerancia a los carbohidratos (6,30,32,33). Quizás por ello, este tipo de paciente tiende a presentar mayor riesgo de obesidad y de intolerancia a los carbohidratos en la vida futura, en comparación con los hijos de madres normales metabólicamente (10,30,33,34,67). Pettitt (1985), analizando una población de 1049 indígenas Pima (grupo étnico con alta incidencia de Diabetes Mellitus), entre los hijos de mujeres diabéticas a los 5-19 años, se encontró mayor peso del deseado y los "test" de tolerancia más anormales que entre los hijos de la población normal. Así mismo, Asche (1985), demuestra experimentalmente que la sobreestimulación del páncreas fetal resulta en consecuencias a largo plazo hacia la tercera generación, indiferente del antecedente del factor paterno.

MEDIDAS DE CONTROL

Para lograr disminuir las consecuencias morfo-fisiológicas del hijo de la mujer diabética, definitivamente se requiere una detección precoz, ojalá preconcepcional, de la mujer con riesgo o con evidente alteración del metabolismo Intermediario, con la cual se tendrán que asumir medidas preventivas y terapéuticas con las cuales diferentes autores han obtenido mejores indicadores de morbilidad y mortalidad. Quizás los problemas más difíciles de controlar, debido a su multifactorialidad son las malformaciones congénitas y la macrosomía fetal.

Las medidas de control de posible aplicación en este delicado problema que complica los resultados feto-neonatales son:

1. Diagnóstico precoz, utilizando las diferentes herramientas disponibles (Tamizaje de O'Sullivan, Hb A1c, fructosamina), en la posible detección preconcepcional y asesoría médica y genética.
2. Seguimiento metabólico, con el objetivo de obtener una glicemia promedio inferior a 110 mgs%.
3. Instauración de medidas terapéuticas adecuadas y acordes a criterios de utilidad como son la dieta, la insulina y el ejercicio. En este punto es de vital importancia la comprensión por parte de la paciente y del grupo familiar del fenómeno metabólico, para lograr de ellos una adecuada integración y colaboración en el manejo conjunto con el equipo médico terapéutico.
4. Evaluación antropométrica precoz con ecografía, con la cual se han logrado asociar retardos del crecimiento temprano con un inadecuado control metabólico y determinar a su vez índices de riesgo ponderal, de macrosomía fetal tardía, a pesar de parámetros metabólicos "normales" hacia el final de la gestación.
5. Evaluación de vitalidad fetal, para la cual es de vital importancia la monitorización por parte de la madre de los movimientos fetales a partir de la semana 27-28, no siendo absolutamente necesaria la utilización de monitoreos electrónicos. Estos deben reservarse para las situaciones en que se presente disminución de movimientos fetales.
6. Monitoreo de maduración pulmonar, en caso de ser necesario con la medición en el líquido amniótico de los diferentes fosfolípidos (fosfatidilcolina disaturada, fosfoglicerol). Aunque se puede garantizar normalidad de la maduración pulmonar con el logro de euglicemia en el tercer trimestre.
7. Optimizar la vía del parto, en lo posible y hasta que se demuestre lo contrario, se recomienda el parto por vía vaginal, con el cual se obtienen mejores resultados neonatales (menor índice de síndrome de dificultad respiratoria, mejor adaptación metabólica neonatal) y maternos (disminución de la morbilidad postoperatoria).
8. Monitorización del estado respiratorio y ácido-básico fetal, durante el trabajo de parto y al nacer, sobre todo si existe evidencia o sospecha de alteraciones metabólicas preparto o si se agregan patologías que

comprometen la unidad fetoplacentaria (hipertensión en cualquiera de sus formas, vasculopatías).

9. Integración del equipo multidisciplinario, con lo que se obtiene una adecuada evaluación y asesoría del binomio materno-fetal, incluye médico gineco-obstetra, médico internista endocrinólogo, pediatra neonatólogo, nutricionista, trabajadora social, enfermera y recreacionista.

10. Evaluación postparto, con el fin de reclasificar el estado metabólico de la paciente de acuerdo con los criterios de la National Diabetes Data Group (1979), para intervenir precozmente en la asesoría y control metabólico, con el objetivo de lograr mejores resultados en futuras gestaciones.

REFERENCIAS

1. Creasy, R.K. and Resnick, R. Maternal-fetal Medicine. Principles and practice. Saunders, 1984. p. 833-896.
2. Sepes, S.J. et al. Gestational Diabetes. Incidence, Maternal Characteristics and Perinatal Outcome. Diabetes. 34(suppl 2): 13-16. 1985.
3. Philipson, E.H. et al. Gestational Diabetes Mellitus. Is Further Improvement Necessary? Diabetes. 34(suppl 2): 55-60. 1985.
4. Gabbe, S.G. Diabetes in Pregnancy. En: Clin. Obstet. Gynecol. 28(3): 455-568. 1985.
5. Cousins, L. Congenital Anomalies among Infants of Diabetic Mothers. Etiology, Prevention, Prenatal Diagnosis. Am. J. Obstet. Gynecol. 147(3): 333-338. 1983.
6. Kaplan, S.A. Diabetes Mellitus: UCLA Conference. Ann. Int. Med. 96(5): 635-649. 1982.
7. Mc Mahan, M.J. et al. Surfactant Associated Protein SAP-35 in Amniotic Fluid from Diabetic and Non-Diabetic Pregnancies. Obstet. Gynecol. 70:94. 1987.
8. Thompson, D.J. et al. Insulin in the Management of Gestational Diabetes. Obstet. Gynecol. 75(6): 960-964. 1990.
9. Langer, O. Management of Women with one Abnormal Oral Glucose Tolerance Test Value Reduces Adverse Outcome in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 161(3): 593-599. 1989.
10. Gabbe, S.G. Definition, Detection and Management of Gestational Diabetes. Obstet. Gynecol. 67(1):121-125. 1986.
11. Kalkhoff, R.K. Therapeutic Results of Insulin Therapy in Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes. 34(suppl 2): 97-100. 1985.
12. Travers, J.P. et al. Effects of Low Insulin Levels on Rat Embryonic Growth and Development. Diabetes. 38:773-778. 1989.
13. Langer, O. et al. Glycemic Control in Gestational Diabetes Mellitus - How Tight is tight enough: Small for Gestational Age Versus Large for Gestational age? Am. J. Obstet. Gynecol. 161(3): 646-653. 1989.
14. Coustan, D.R. and Imarah, J. Prophylactic Insulin Treatment of Gestational Diabetes Reduces the Incidence of Macrosomia, Operative Delivery and Birth Trauma. Am. J. Obstet. Gynecol. 150(7): 836-842. 1984.
15. Spellacy, W.N. et al. Macrosomia - Maternal Characteristics and Infant Complications. Obstet. Gynecol. 66(2): 158-161. 1985.

16. Algert, S. et al. Moderate Caloric Restriction in Obese Women with Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.* 65(4): 487-491. 1985.
17. Enzi, G. et al. Development of Adipose Tissue in Newborns of Gestational Diabetes and Insulin-Dependent Diabetic Mothers. *Diabetes.* 29: 100-104. 1980.
18. Akazawa, M et al. Effects of Brief Exposure to Insulin- Induced Hypoglycemic Serum During Organogenesis in Rat Embryo Culture. *Diabetes.* 38: 1573-1578. 1989.
19. Eriksson, R.S.M et al. Effects of Interrupted Insulin Treatment on Fetal Outcome of Pregnant Diabetic Rats. *Diabetes.* 38: 764-772. 1989.
20. Sadler, T.W. and Horton, W.E. Effects of Maternal Diabetes on Early Embryogenesis. *Diabetes.* 32: 1070-1074. 1983.
21. Philipps, A.F. et al. Consequences of Perturbations of Fetal Fuels in Ovine Pregnancy. *Diabetes.* 34(suppl 2): 32-35. 1985.
22. Olofsson, P et al. Fetal Distress during Labour in Diabetic Pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 93: 1067-1071. 1986.
23. Challier, J.C. et al. Effect of Insulin on Glucose Uptake and Metabolism in the Human Placenta. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 62(5): 803-807. 1986.
24. Hellerstrom, C. et al. Is There an Animal Model for Gestational Diabetes. *Diabetes.* 34(suppl 2): 28-31. 1985.
25. Arias, F. High Risk Pregnancy and Delivery. Mosby, 1984. p. 121-147.
26. Hollingsworth, D.R. et al. Metabolic and Therapeutic Assessment of Gestational Diabetes by Two- Hour and Twenty-Four- Hour Isocaloric Meal Tolerance Tests. *Diabetes.* 34(suppl 2): 81-87. 1985
27. Langer, O et al. A Link Between Relative Hypoglycemia- Hypoinsulinemia during Oral Glucose Tolerance Test and Intrauterine Growth Retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155(4): 711-716. 1986.
28. Tallarigo, L et al. Relation of Glucose Tolerance to Complication of Pregnancy in Non- Diabetic Women. *N. Engl. J. Med.* 315(16): 982-992. 1986.
29. Miodovnik, M et al. Glycemic Control and Spontaneous Abortion in Insulin- Dependent Diabetic Women. *Obstet. Gynecol.* 68(3): 366-368. 1986.
30. Freinkel, N et al. 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.
31. Roberts, A.B et al. Relationship Between Fetal Growth and Maternal Fructosamine in Diabetic Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 70(2): 242. 1987.
32. Martin, A.O. Frequency of Diabetes Mellitus in Mothers of Probands with Gestational Diabetes: Possible Maternal Influence on the Predisposition to Gestational Diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 151(4): 471-474. 1985.
33. van Assche, F.A and Aerts, L. Long Term Effect of Diabetes and Pregnancy in the Rat. *Diabetes.* 34(suppl 2): 116-118. 1985.
34. Pettitt, D.J et al. Gestational Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance During Pregnancy. Long- Term Effects on Obesity and Glucose Tolerance in the Offspring. *Diabetes.* 34(suppl 2): 119-122. 1985.
35. Felig, P et al. *Endocrinology and Metabolism.* McGraw Hill, New York. 1987. p. 1043-1178.

36. Pedersen, J. *La Diabética Gestante y su Recién Nacido*. Salvat, Barcelona. 1981. 282 p.
37. Gleicher, N. *Medicina Clínica en Obstetricia*. Panamericana, Buenos Aires. 1989. p. 293-319.
38. Jovanovic, R. and Jovanovic, L. Obstetric Management when Normoglycemia is Maintained in Diabetic Pregnant Women with Vascular Compromise. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 149(6): 617-623. 1984.
39. Widness, J.A et al. Neonatal Morbidities in Infants of Mothers with Glucose Intolerance in Pregnancy. *Diabetes.* 34(suppl 2): 61-65. 1985.
40. Dicker, D. et al. Spontaneous Abortion in Patients with Insulin- Dependent Diabetes Mellitus: The Effect of Preconceptional Diabetes Control. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 158(5): 1161-1164. 1988.
41. Metzger, B.E. et al. Correlations Between the Phenotypic and Genotypic Characteristics of the Mother and Abnormal Glucose Tolerance During the First Year Postpartum. *Diabetes.* 34(suppl 2): 111-115. 1985.
42. Dewald, G.W. and Michels, V.V. Aborto Habitual: Causas Citogenéticas y Aseoría Genética de Familias Afectadas. *En: Clin. Obstet. Ginecol.* Vol. 4, p. 1085-1109. 1986.
43. Miodovnik, M. et al. Spontaneous Abortions in Repeat Diabetic Pregnancies: A Relationship with Glycemic Control. *Obstet. Gynecol.* 75(1): 75-77. 1990.
44. Weiner, S. Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol. Surv.* 42(2): 75. 1987.
45. James, D.K. Maternal Diabetes and Neonatal Respiratory Distress. II - Prediction of Fetal Lung Maturity. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 91:325-329. 1984.
46. Bourbon, J.R and Farrell, P.M. Fetal lung Development in the Diabetic Pregnancy. *Ped. Res.* 19(3):253-267. 1985.
47. Farrel, P.M. Saturated Phospholipids in Amniotic Fluid of Normal and Diabetic Pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 64(1):77-85. 1984.
48. James, D.K. Maternal Diabetes and Neonatal Respiratory Distress. Maturation of Fetal Surfactant. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 91:316-324. 1984.
49. Inselman, L.S and Mellins, R.B. Growth and Development of the Lung. *J. Ped.* 98(1): 1-15. 1981.
50. Kulovich, M.V. et al. The Lung Profile. I-Normal Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 135(1): 57-63. 1979.
51. Stonestreet, B.S et al. Effects of Chorionic Fetal Hyperinsulinemia on Plasma Arachidonic Acid and Prostaglandins Concentrations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161(4): 894-899. 1989.
52. Miodovnik, M. Treatment of Premature Labor in Insulin- Dependet Diabetic Women. *Obstet. Gynecol.* 65(5): 621-627. 1985.
53. Landon, M.B and Gabbe, S.G. Antepartum Fetal Surveillance in Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 34(suppl 2): 50-54. 1985.
54. Maresh, M et al. Factors Predisposing to and Outcome of Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.* 74: 342. 1989.
55. Leikin, E et al. Prophylactic Insulin in Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.* 70(4): 587. 1987.
56. Baxi, L et al. Use of Glycosylated Hemoglobin as Screen for Macrosomia In Gestational Diabetes. *Obstet. Gynecol.* 64(3): 347-350. 1984.
57. Jovanovic, L and Peterson, C.M. Screening for Gestational Diabetes. Optimum Timing and Criteria for Retesting. *Diabetes.* 34(suppl 2): 21-23. 1985.
58. Watson, W.J. Serial Changes in the 50 gr Oral Glucose Test in Pregnancy: Impli-

- cations for Screening. *Obst. Gynecol.* 74:40. 1989.
59. Knopp, R.H et al. Relationships of Infant Birth Size to Maternal Lipoproteins, Apoproteins, Fuels, Hormones, Clinical Chemistries and Body Weight at 36 weeks Gestation. *Diabetes.* 34(suppl 2): 71-77. 1985.
 60. Fadel, H.E et al. Glycosylated Hemoglobin and Protein Levels in Normal and Diabetic Pregnancies: Relation to Birth Weight. *Obstet. Gynecol.* 67(4): 533-536. 1986.
 61. Robertson, G et al. Ketoacidosis in Pregnancy: An Unusual Presentation of Diabetes Mellitus. Case Report. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 93: 1088-1090. 1986.
 62. Bard, H. and Fouron, J.C. The Increase in Fetal Hemoglobin Synthesis in the Fetal Lamb during Hyperglycemic Hypoxemia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159(5): 1269-1272. 1988.
 63. Landon, M.B et al. Doppler Umbilical Artery Velocimetry in Pregnancy Complicated by Insulin- Dependent Diabetes Mellitus. *Obstet. Gynecol.* 73(6): 961-965. 1989.
 64. Greer, I.A. Increased Platelet Reactivity in Pregnancy Induced Hypertension and Uncomplicated Diabetic Pregnancy: An Indication for Antiplatelet Therapy. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 95: 1024-1025. 1988.
 65. Friedman, S.A. Preeclampsia: A Review of the Role of Prostaglandins. *Obstet. Gynecol.* 71(1): 122-137. 1988.
 66. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Tolerance. *Diabetes.* 28: 1039-1057. 1979.
 67. Susa, J.B and Schwartz, R. Effects of Hyperinsulinemia in the Primate Fetus. *Diabetes.* 34(suppl 2): 36-41. 1985.