

Comparação Entre o Prognóstico das Gestações de Diabéticas Tipo 1 com as de Diabéticas Tipo 2

D. Vaz, J. Vilaverde, M. I. Meneses, F. Pichel, C. Pinto, J. Gonçalves, J. Dores

Serviço de Endocrinologia, Unidade de Nutrição e Serviço de Obstetrícia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto.

Resumo

Introdução: O aumento do número de grávidas com diabetes tipo 2 acompanhou o aumento da prevalência global da diabetes tipo 2. A literatura mostra prognóstico similar entre gravidezes de mulheres com diabetes tipo 1 e com diabetes tipo 2.

Objectivos: Os autores compararam a morbilidade materna e morbimortalidade dos filhos das diabéticas tipo 1 versus diabéticas tipo 2 seguidas na consulta multidisciplinar de diabetes e gravidez.

Material e Métodos: Avaliámos 253 grávidas (187 Diabéticas tipo 1; 66 Diabéticas tipo 2) seguidas entre 1992 e 2007.

Calculámos as taxas de abortamento, malformações, pré-eclâmpsia, prematuridade, macrossomia, cesarianas, hipoglicemia neonatal e mortalidade perinatal; comparando os resultados entre os dois grupos.

Resultados: A percentagem de abortamentos foi similar nos dois grupos (6,4% versus 6%; $p=0,49$). A taxa total de malformações foi superior nos filhos de mulheres diabéticas tipo 1 (4,3% versus 3%; $p=0,26$). As malformações *major* foram mais frequentes nas gestações de diabéticas tipo 1 (3,2% versus 1,5%; $p=0,25$). A percentagem de pré-eclâmpsia foi mais elevada nas diabéticas tipo 1 (25,1% versus 15%; $p=0,08$). A taxa de prematuridade foi maior nas gestações de diabéticas tipo 1 (18,7% versus 12%; $p=0,15$). A percentagem de macrossomia foi superior nas gestações de diabéticas tipo 2 (16,6% versus 24,2%; $p=0,04$). A taxa de cesarianas foi idêntica (80,5% versus 80,8%; $p=0,6$). A percentagem de hipoglicemias neonatais foi idêntica nos dois grupos (5,9% versus 6%; $p=0,4$). A taxa de mortalidade perinatal foi superior nos filhos de diabéticas tipo 2 (0,5% versus 1,5%; $p=0,12$).

Conclusões: Não encontramos diferenças estatisticamente significativas nas variáveis analisadas com excepção da percentagem de macrossomias (mais elevada nas grávidas com diabéticas tipo 2).

Abstract

Introduction: The overall increasing prevalence of type 2 diabetes lead to a growing number of pregnant women with this disease.

Although without consensus, published results show similar gestational prognosis between the two groups.

Objectives: We compared maternal morbidity and perinatal morbimortality between type 1 and type 2 diabetic pregnant women.

Materials and Methods: We studied 253 diabetic pregnant women (187 type 1 diabetes versus 66 type 2 Diabetes) from our clinic between 1992 and 2007.

We analysed differences in miscarriage rate, percentage of malformations, preeclampsia, prematurity, percentage of macrosomic babies, percentage of cesarian section, percentage of newborn hypoglycaemic episodes and perinatal mortality.

Results: Miscarriage rate was similar in both groups (6,4% versus 6%; $p=0,49$). Malformation rate was higher for infants of type 1 diabetic women (4,3% versus 3%; $p=0,26$). Major malformation rate was higher for type 1 diabetic gestations (3,2% versus 1,5%; $p=0,25$). Preeclampsia rate was higher for type 1 diabetic women (25,1% versus 15%; $p=0,08$). In the T1D group prematurity was more prevalent (18,7% versus 12%; $p=0,15$). Macrosomia rate was higher in the type 2 diabetes group (16,6% versus 24,2%; $p=0,04$). The percentage of cesarian section was similar in both groups (80,5% versus 80,8%; $p=0,6$). Hypoglycemia episodes were as frequent in newborns of T1D as in newborns of T2D (5,9% versus 6%; $p=0,4$). Perinatal mortality was higher 0,5% for type 2 diabetic gestations (0,5% versus 1,5%; $p=0,12$).

Conclusion: We did not find significant differences between the two groups, except for macrosomia rate (higher among type 2 diabetic gestations).

INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos têm-se observado um aumento da prevalência global da diabetes a nível mundial, tendo Portugal acompanhado essa tendência (em particular para a diabetes tipo 2). Muitos destes doentes são mulheres em idade reprodutiva pelo que a população grávida com diabetes tipo 2 prévia começou a aumentar nos últimos anos. Durante a gravidez ocorrem várias alterações a nível do metabolismo energético motivadas por factores humorais em circulação. A alteração mais importante é o aparecimento ou agravamento da resistência à insulina motivada pelo lactogénio placentar humano, pela variante placentar da hormona de cres-

cimento e pelo aumento dos níveis circulantes de cortisol, bem como pelo aumento dos níveis dos estrogénios, progesterona e prolactina. Contribui também para reduzir a sensibilidade à insulina, o aumento de peso e o aumento da ingestão calórica. O objectivo fisiológico subjacente é o de canalizar os nutrientes preferencialmente para o feto e o de permitir a acumulação de energia sob a forma de gordura materna. Esta resistência à insulina conduz ao aumento do débito de insulina pelo pâncreas da grávida; este aumento é compensatório nas mulheres normais e não é suficientemente compensatório nas grávidas com diabetes gestacional ou diabetes prévia ⁽¹⁾.

As complicações crónicas da diabetes podem agravar com a gravidez sobretudo se existirem complicações já estabelecidas e se coexistir hipertensão arterial. A retinopatia *background* normalmente não progride mas a retinopatia não proliferativa grave e proliferativa podem progredir durante a gestação. Os factores que se consideram como preditivos para a evolução da retinopatia nesta situação incluem o con-

Correspondência:

Daniel Silva Vaz

Rua da Boa Nova, N° 151 4°E-B

4050 Porto

Tlm.: +351 915424531

E-mail: vazdaniel@sapo.pt

trola glicémico e a coexistência de hipertensão arterial ⁽²⁾. A nefropatia em estádios iniciais tende a não progredir durante a gestação enquanto estádios mais avançados podem sofrer progressão, principalmente se há hipertensão arterial. Relativamente à neuropatia existem poucos estudos que nos mostrem a sua evolução ao longo da gravidez. A evidência que existe refere-se a doentes com história prévia de síndrome do túnel cárpico, que apresentaram progressão dos sintomas durante a gravidez. Também se sabe que mulheres com neuropatia autonómica severa com gastroparésia toleram mal uma gravidez por agravamento da sintomatologia autonómica ⁽²⁾.

As complicações macrovasculares na forma da doença coronária podem sofrer agravamento durante a gestação e a doença coronária activa é contraindicação para gravidez na mulher diabética ⁽²⁾.

As complicações obstétricas são também mais frequentes neste grupo de grávidas, com aumento da incidência de hipertensão arterial durante a gravidez, pré-eclampsia, parto pré termo, infecções (sobretudo do tracto urinário) e traumatismo obstétrico.

Sobre o feto, a influência da diabetes materna também é negativa. As taxas de abortamento espontâneo são mais elevadas (risco relativo igual a 3 para gestantes com HbA1c acima de 14%); a prevalência de malformações é substancial principalmente se a hemoglobina glicosilada é superior a 8% (o risco total para malformações é 8 vezes superior ao de uma gestação de não diabética). Esta complicação é causa de morte gestacional em 50% dos casos, tem incidência que oscila entre os 2 e 12 % e resulta da teratogénese metabólica, principalmente durante o 1º trimestre ^(1,2).

As malformações mais frequentes afectam o sistema nervoso central e o sistema cardiovascular. É de salientar a ocorrência da síndrome de regressão caudal, que apesar de raro, ocorre quase exclusivamente em gestações diabéticas ⁽²⁾.

Os fetos de mães diabéticas têm igualmente um risco aumentado de asfíxia perinatal que se correlaciona com a presença de nefropatia de novo durante a gravidez, hiperglicemia materna antes do parto e prematuridade ^(1,2).

A hiperglicemia materna (principalmente a hiperglicemia pós prandial e durante a 2ª metade da gravidez) contribui para estimular a produção de insulina pelo pâncreas fetal. O hiperinsulinismo fetal resultante aumenta o ritmo de crescimento fetal com evolução para a macrossomia. Nestes fetos a macrossomia é assimétrica no sentido em que há maior aumento relativo do peso comparado com aumento de estatura ^(1,2). Os recém nascidos com este padrão de crescimento têm risco aumentado de complicações metabólicas pós parto (hipoglicemia, hiperbilirrubinemia e acidose). O risco de distócia de ombros está igualmente aumentado principalmente nos partos instrumentados com fórceps ou ventosa. Esta complicação facilita a ocorrência de asfíxia perinatal e traumatismo durante o trabalho de parto nomeadamente de paralisia de Erb, paralisia facial, fractura da clavícula, lesão do frénico e hemorragia de víscera maciça.

Nos filhos de mães diabéticas surgem também alterações hematológicas como a policitémia (hematócrito venoso >65%

ou capilar >70%) resultante da hipoxia fetal crónica secundária a anomalias vasculares placentares (que reduzem perfusão uteroplacentar) e a hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais (que aumentam o consumo fetal de oxigénio) ⁽²²⁻²⁵⁾.

Como já foi referido, os recém nascidos de mães diabéticas apresentam maior frequência de complicações metabólicas pós parto. A hipoglicemia é um exemplo e a sua definição depende da idade gestacional e da altura em que ocorre no período pós parto; assim considera-se hipoglicemia:

- Nas 1^{as} 48 horas após parto: glicemia inferior a 30 mg/dl se bebé de termo ou inferior a 20 mg/dl se gestação pré termo;
- Após 1^{as} 48 horas após parto: glicemia inferior a 35 mg/dl se bebé de termo ou inferior a 25 mg/dl caso gestação seja inferior a 37 semanas ⁽¹⁾.

A hipocalcémia e hipomagnesémia são outras duas complicações metabólicas que normalmente estão associadas, são assintomáticas e resolvem sem tratamento.

A hiperbilirrubinemia é outra complicação metabólica que se define como valor de bilirrubina plasmática superior a 340 mmol/l no recém-nascido de termo com mais de 48 horas; resulta de maior destruição eritrocitária devido à poliglobulia presente nestes bebés e à reabsorção de hematomas associados ao trabalho de parto.

O síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido é mais comum em bebés de mães diabéticas; o mecanismo postulado é o atraso da maturação do surfactante pelo efeito inibitório da insulina circulante sobre o efeito estimulador dos corticóides na síntese de lecitina. O prognóstico estabelecido para a gestação de uma diabética foi definido por estudos que avaliaram gestações de diabéticas tipo 1. Entretanto a incidência global da diabetes tem aumentado principalmente à custa da diabetes tipo 2. Isto levou a que o número de grávidas com diabetes tipo 2 tenha aumentado nos últimos anos; neste contexto foram realizados alguns estudos que incluíram gestações de diabéticas tipo 2.

No entanto, não se conseguiu até agora, definir consenso relativamente ao prognóstico comparativo entre gestações de diabéticas tipo 1 e diabéticas tipo 2; podemos encontrar estudos que demonstram prognóstico mau mas equivalente entre as duas populações e outros que mostram prognóstico pior para gestações de diabéticas tipo 2 ⁽³⁻⁹⁾.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consistiu na análise retrospectiva de 253 grávidas com diabetes prévia divididas em 2 grupos, seguidas em consulta multidisciplinar de diabetes e gravidez entre 1992 e 2007.

Calculámos a taxa de mortalidade perinatal, a percentagem de malformações *major* e taxa total de malformações, percentagem de macrossomias (peso ao nascer superior ao percentil 90 para idade gestacional), de hipoglicemias no recém-nascido, a percentagem de partos prematuros e a percentagem de abortamentos; comparámos estes resultados entre os dois grupos de grávidas.

A análise estatística foi feita através do programa “Microsoft Excel 2007” e a avaliação de significância estatística dos re-

sultados foi feita utilizando o teste T de Student considerando-se significativo um valor de p inferior a 0,05.

RESULTADOS

A amostra consistiu de 253 grávidas com diabetes prévia (187 com Diabetes Mellitus 1-DM1- e 66 com Diabetes Mellitus tipo 2-DM2); em seguida apresenta-se esquematicamente a caracterização da amostra em estudo (Quadro I).

Quadro I - Caracterização da amostra de doentes em estudo.

| | DM1 (n=187) | DM2 (n=66) | P |
|--|----------------|---------------|---------------|
| Idade | 29,7±5,9 | 29,7±5,7 | 0,9 |
| IMC Pré Gestacional (Kg/m ²) | 22,2±7 | 30,3±7,4 | 0,04 |
| Ganho Ponderal na Gestação (Kg) | 10,9±6 | 9,3±5,4 | 0,15 |
| Duração da DM (anos) | 10±6,6 | 3,8±3,3 | 0,23 |
| Retinopatia (%) | 33 | 10 | 0,004 |
| Nefropatia (%) | 12,3 | 1,5 | 0,001 |
| Neuropatia (%) | 5,9 | 1,5 | 0,02 |
| Doença Macrovascular (%) | 0 | 0 | Não aplicável |
| Aconselhamento Pré Concepcional | 32 | 10 | 0,04 |
| Paridade | 1,91 | 2,55 | 0,006 |

DM1-população com diabetes mellitus tipo 1
DM2-população com diabetes mellitus tipo 2

Podemos verificar que em termos estatísticos ocorreram diferenças entre os dois grupos no que respeita à duração média da diabetes, IMC prégestacional, percentagem de retinopatia, de nefropatia e de neuropatia prévia à gravidez, maior nas grávidas com diabetes tipo 1, bem como na percentagem de mulheres que frequentaram consulta de aconselhamento pré concepcional (maior número de diabéticas tipo 1 frequentou esta consulta) e relativamente à paridade, maior nas doentes com DM2.

No Quadro II podemos também verificar que houve diferença significativa no que respeita ao controlo metabólico ao longo do primeiro trimestre; durante o resto da gestação o controlo metabólico foi similar entre os dois grupos.

A taxa de abortamentos foi de 6,4% para diabéticas tipo 1 e de 6% para diabéticas tipo 2 (p=0,49).

A taxa total de malformações foi de 4,3% e 3% para DM1 e DM2 respectivamente (p=0,26).

A percentagem de malformações *major* foi de 3,2% e 1,5% para DM1 e DM2 (p=0,25).

A percentagem de gestações complicadas por pré-eclâmpsia foi de 25,1% e 15% para DM1 e DM2 respectivamente (p=0,08).

A taxa de prematuridade foi de 18,7% para gestações de diabéticas tipo 1 e de 12 % para diabéticas tipo 2 (p=0,15).

A percentagem de bebés macrossómicos foi de 16,6% e 24,2% para DM1 e DM2 respectivamente (p=0,04).

A taxa de cesariana foi idêntica entre os dois grupos (DM1 80,5% vs DM2 80,8%; p= 0,6).

Quadro II - Caracterização do controlo metabólico ao longo da gestação.

| HbA1c (%) | DM1 | DM2 | P |
|--------------|---------|---------|------|
| 1º Trimestre | 6,3±3,4 | 5,3±2,7 | 0,04 |
| 2º Trimestre | 5,1±2,5 | 4,8±2 | 0,3 |
| 3º Trimestre | 5,2±2,2 | 5,3±1,8 | 0,7 |

DM1-população com diabetes mellitus tipo 1
DM2-população com diabetes mellitus tipo 2

A percentagem de hipoglicemias neonatais foi de 5,9% e 6% para DM1 e DM2 respectivamente (p=0,4).

A taxa de mortalidade perinatal foi de 0,5% e 1,5% para gestações de DM1 e DM2 respectivamente (p=0,12).

Em seguida apresentamos em gráfico de barras os resultados obtidos (Figura 1).

DISCUSSÃO

Temos constatado ao longo dos anos um aumento do número de grávidas diabéticas, presumivelmente com diabetes tipo 2.

A idade média em que ocorreu a gravidez foi idêntica em ambos os grupos. Este dado confirma que a diabetes tipo 2 aparece em idades cada vez mais precoces. Neste grupo, atendendo à duração média da doença, inferimos que a idade média do diagnóstico se situa nos 26 anos, que até há alguns anos atrás era quase exclusiva de doentes com diabetes tipo 1.

A grande diferença fenotípica entre os dois grupos de gestantes é o índice de massa corporal estatisticamente mais elevado no grupo com DM 2, onde o mecanismo fisiopatológico subjacente é a insulinoresistência e insulinopenia relativa.

Não obstante o esforço contínuo dos profissionais de saúde em incentivar a consulta de pré concepção, esta apenas é frequentada em 17% dos casos na DM1 e em 15% dos casos na DM2.

Apesar destas consultas não se conseguiu um controlo metabólico periconcepcional mais favorável nas diabéticas tipo 1 (HbA1c 6,3% DM1 vs 5,3% DM2 p=0,04), em parte reflexo da grande dificuldade no controlo destas doentes e da maior facilidade relativa no controlo de mulheres com DM 2 nos

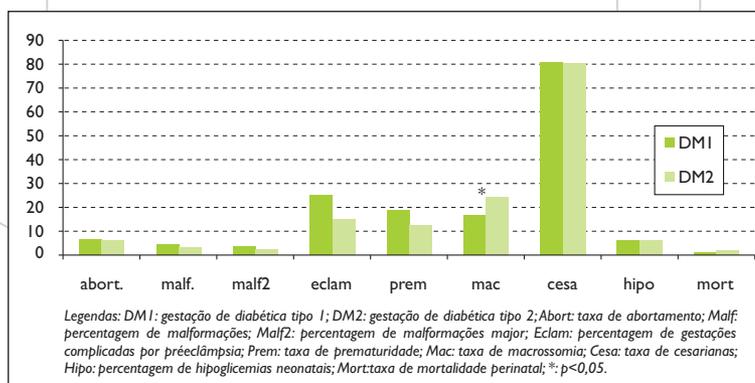


Figura 1 - Comparação entre o prognóstico das gestações de diabéticas tipo 1 com as de diabéticas tipo 2.

primeiros anos de evolução da doença. A diferença significativa no controlo metabólico verificada na periconcepção entre ambos os grupos não foi suficiente para demonstrar significância estatística na taxa de abortamentos, hipoglicemias, malformações ou mortes prematuras.

No que respeita à percentagem de malformações total e de malformações *major*, as diferenças não tiveram significado estatístico; no entanto ficou clara a maior tendência para ocorrência de malformações nas gestações de diabéticas tipo 1, em relação com pior controlo metabólico que se verificou neste grupo durante o primeiro trimestre.

Verificou-se maior prevalência de macrosomia nas gestações de mulheres com DM tipo 2. Comparando os dois grupos quanto a diferenças na presença de factores de risco para macrosomia verificámos que:

- O controlo metabólico ao longo da gestação é pior para as diabéticas tipo 1 apenas no 1^a trimestre, não havendo diferenças depois entre os dois grupos ao longo do resto da gestação (no 1^o trimestre; 6,3% vs 5,3% com $p=0,04$; no 2^o trimestre, 5,1% vs 4,8% com $p=0,3$; no 3^o trimestre, 5,2% vs 5,3% com $p=0,7$);
- O índice de massa corporal no início da gestação é maior na população de diabéticas tipo 2 com diferença estatisticamente significativa ($30,3 \text{ kg/m}^2$ vs $22,2 \text{ kg/m}^2$; $p=0,04$). Por outro lado, o ganho ponderal da mãe ao longo da gestação foi similar em ambos os grupos ($10,5 \text{ kg}$ vs $10,7 \text{ kg}$; $p=0,7$);
- A paridade, considerada outro factor de risco para macrosomia, foi significativamente maior na população de diabéticas tipo 2 ($2,55$ vs $1,91$; $p=0,006$).

Assim as diabéticas tipo 2 apresentaram em termos globais maior somatório de factores de risco para macrosomia (IMC pré gestacional maior e maior paridade). Além disso, sendo a nefropatia diabética um factor de risco para atraso de crescimento intrauterino, a sua maior prevalência nas diabéticas tipo 1 poderá ter contribuído para menor percentagem de macrosomia nas gestações deste grupo. Relativamente à presença de hipertensão arterial, também factor de risco para atraso de crescimento intrauterino, verificámos ser mais prevalente no grupo das DMI (17% vs $7,5\%$; $p=0,01$)⁽¹⁸⁻²²⁾.

Embora sem significado estatístico, mas com relevância clínica houve maior frequência de partos prematuros entre a população de grávidas com DMI ($18,7\%$ vs 12% ; $p=0,15$).

Os factores que se conhecem como relacionados com a ocorrência desta complicação são a pré-eclampsia (factor *major*), o mau controlo metabólico, polihidrâmnios ou ocorrência de infecções durante a gestação.

Relativamente à ocorrência de pré-eclampsia verificou-se predomínio sem significado estatístico na população com diabetes tipo 1 ($25,1\%$ vs 15% ; $p=0,08$).

Analisando ambos os grupos, no subgrupo com hemoglobina glicosilada superior a 6% verificámos que se mantém maior tendência para prematuridade nas DMI ($4,3\%$ vs $1,5\%$; $p=0,5$).

A percentagem de hidrâmnios foi maior nas diabéticas tipo 2 ($2,6\%$ vs $4,6\%$; $p=0,2$); a percentagem de infecções urinárias foi maior nas gestações de diabéticas tipo 1 (1% vs 0% ;

$p=0,07$). A diferença entre os dois grupos no que respeita à percentagem de partos prematuros pode ser justificada pela maior percentagem de gestações complicadas com pré-eclampsia (factor *major* relativamente aos restantes) no grupo de diabéticas tipo 1.

A análise de taxa de cesarianas mostrou elevada frequência das mesmas em ambos os grupos sem diferenças entre eles; apesar de haver diferença estatisticamente significativa relativamente à taxa de macrosomias entre os dois grupos, este indicador não parece ter influenciado a decisão obstétrica da via do parto. A elevada frequência de cesarianas é o resultado de múltiplos factores relacionados com as características da doente, do obstetra e da instituição.

Em resumo, da análise dos nossos dados ficamos com a noção de que entre as grávidas com diabetes prévia tipo 1 e tipo 2 existe um prognóstico materno-fetal semelhante à excepção da existência de maior frequência de macrosomias nos filhos de mães com diabetes tipo 2. Existe tendência para uma maior taxa de malformações nos filhos de mulheres com DM 1 e para maior taxa de mortalidade perinatal nos filhos de diabéticas tipo 2. No entanto será necessário ampliar as amostras para confirmar ou negar a existência destas tendências.

BIBLIOGRAFIA

1. Galerneau F, Inzucchi S. Diabetes mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2004; 31: 907-933.
2. Relatório de consenso: Diabetes e gravidez. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia; 1999.
3. Inkster EM, Fahey PT, Donnan TP, Leese GP, Mires GJ, Murphy JD. Poor glycated haemoglobin control and adverse pregnancy outcomes in type 1 and type 2 Diabetes mellitus: Systematic review of observational studies. *BMC pregnancy and childbirth.* 2006; 30: 1-13.
4. Yang J, Cummings EA, O'connell C, Jangaard K. Fetal and neonatal outcomes of diabetic pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 644-650.
5. Diabetes and pregnancy group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestacional diabetes. *Diabetes Care.* 2003; 26: 2990-2993.
6. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 323-328.
7. Gonzalez-Gonzalez NL, Ramirez O, Mozas J, Melchor J, Armas H, Garcia-Hernandez JA, et al. Factors influencing pregnancy outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87: 43-49.
8. Cundy T, Gamble G, Townend K, Henley PG, MacPherson P, Roberts AB. Perinatal mortality in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2000; 17: 33-39.
9. Brydon P, Smith T, Proffitt M, Gee H, Holder R, Dunne F. Pregnancy outcome in women with type 2 diabetes mellitus needs to be addressed. *Int J Clin Pract.* 2000; 54: 418-419.
10. Clausen T, Burski TK, Øyen N, Godang K, Bollerslev J, Henriksen T. Maternal anthropometric and metabolic factors in the first half of pregnancy and risk of neonatal macrosomia in term pregnancies. A prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153 (6): 887-94.
11. Heiskanen N, Raatikainen K, Heinonen S. Fetal macrosomia - a

- continuing obstetric challenge. *Biol Neonate*. 2006; 90 (2): 98-103.
12. Voldner N, Frøslie KF, Bo K, Haakstad L, Hoff C, Godang K, et al. Modifiable determinants of fetal macrosomia: role of lifestyle-related factors. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008; 87 (4): 423-9.
 13. Wojcicki JM, Hessel NA, Heyman MB, Fuentes-Afflick E. Risk factors for macrosomia in infants born to latin women. *J Perinatol*. 2008; July 3.
 14. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo J de D, García-Martín M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R. Impact of different levels of carbohydrate intolerance on neonatal outcomes classically associated with gestational diabetes mellitus. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2002; 102: 36-41.
 15. Ørskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and risk of delivering high birth weight infants. *Obstetrics and Gynecology*. 2003; 102.
 16. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350311 pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*. 2004; 87: 22-26.
 17. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of type I diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med*. 2007; 24(11): 1229-34.
 18. Ekblom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Mølvig J, Elisabeth R, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type I diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care*. 2001; 24 (10): 1739-44.
 19. Reece EA, Leguizamón G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol*. 1998; 15 (7): 413-21.
 20. Kimmerle R, Zass RP, Cupisti S, Somville T, Bender R, Pawlowski B, Berger M, et al. Pregnancies in women with diabetic nephropathy: long term outcome for mother and child. *Diabetologia*. 1995; 38 (2): 227-35.
 21. Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M, Stark AR, Acker D, Kaldany A, Singh S, Hare JW. Diabetic Nephropathy and Perinatal Outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1981; 141 (7): 741-51.
 22. Robillard JE, Sessions C, Kennedy RL. Metabolic effects of constant hypertonic glucose infusion in well-oxygenated fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1978; 130(2):199-203.
 23. Hay WW Jr, DiGiacomo JE, Meznarich HK. Effects of glucose and insulin on fetal glucose oxidation and oxygen consumption. *Am J Physiol*. 1989; 256: 704-13.
 24. Shelley HJ, Bassett JM. Control of carbohydrate metabolism in the fetus and newborn. *Br Med Bull*. 1975; 31: 37.
 25. Nylund L, Lunell NO, Lewander R. Uteroplacental blood flow in diabetic pregnancy: measurements with indium 113m and a computer-linked gamma camera. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144(3): 298-302.

