

## ARTÍCULO ORIGINAL

## Factores de riesgo para macrosomía en recién nacidos hijos de madre con diabetes gestacional

## Risk factors for macrosomy in newborn children with pregnant diabetes mothers.

Dr. Cristóbal Torres González<sup>1</sup>, Dr. Esteban Hernández Barrios<sup>1</sup>, Dr. Joselin Moreno Torres<sup>1</sup>, Dr. Angel Rodríguez Cabrera<sup>1</sup>, Dra. Vivian Vázquez Martínez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos. <sup>2</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Embriología. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos.

## RESUMEN

**Fundamento:** La diabetes representa una de las condiciones médicas que con más frecuencia complican el embarazo y tiene la mayor repercusión no solo sobre la madre y el feto, sino también sobre el recién nacido.

**Objetivo:** Determinar las condiciones maternas que se asocian con la aparición de macrosomía en la descendencia. **Métodos:** Estudio analítico que incluyó 159 gestantes con diabetes gestacional atendidas en el Servicio de Obstetricia del Hospital Provincial Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, en los años 2003- 2004. Se evaluaron la edad materna, paridad, antecedentes de hipertensión, de diabetes gestacional y de macrofeto, valoración nutricional al inicio del embarazo, color de la piel, tiempo gestacional al diagnóstico, valor de la PTG a las 2 horas, tiempo gestacional al parto. Se realizó un análisis multivariado mediante una regresión logística.

**Resultados:** La obesidad y el diagnóstico de diabetes gestacional por encima de las 23 semanas fueron el grupo de variables que más se asociaron con la aparición de macrosomía.

**Palabras Clave:** Macrosomía fetal/etiología; Diabetes Gestacional /compl,diag; Obesidad /compl

## ABSTRACT

**Background:** Diabetes represents one of the medical conditions complicating pregnancy more frequently, and has the major repercussion not only on mother and

foetus but also in the new born child. **Objectives:** to determine the maternal conditions that associate with the apparition of macrosomia on descendants.

**Methods:** analytical study that included 159 cases with gestational diabetes treated in the obstetric service of the University Provincial Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, in the years 2003-2004. there were evaluated the maternal age, the parity, hypertension, gestational diabetes and macro foetus antecedents, nutritional values before pregnancy, skin colour, gestational time to diagnosis, PTG values at two hours, gestational time at delivery. A multivariate analysis was done through a logistic regression.

**Results:** obesity and gestational diabetes diagnosis over 23 weeks were the variable group that most associated with the apparition of macrosomia.

**Keywords:** Fetal Macrosomia; Diabetes; Gestational; Obesity

## INTRODUCCIÓN

La diabetes representa una de las condiciones médicas que con más frecuencia complican el embarazo y tiene la mayor repercusión no solo sobre la madre y el feto, sino también sobre el recién nacido, la niñez, adolescencia y probablemente en la vida adulta. <sup>(1)</sup>

Las mujeres con diabetes en el embarazo son divididas en dos categorías: Aquellas en que la diabetes antecede el embarazo (diabetes pregestacional) y aquellas cuya intolerancia a la glucosa se desarrolla durante la

**Recibido:** 20 de septiembre de 2005

**Aprobado:** 15 de enero de 2005

## Correspondencia:

Dr. Cristóbal Torres González  
Servicio de Ginecología y Obstetricia  
Hospital Provincial de Cienfuegos  
CP:55100

gestación (diabetes gestacional) <sup>(2)</sup>

La frecuencia de las alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono en la población general y en las gestantes no suele ser muy alta, se observa en 4 a 6 partos por cada 1000, para las pregestacionales y de 4 a 5 partos por cada 100 para las diabéticas gestacionales <sup>(3)</sup>.

Se conoce como diabetes gestacional a la intolerancia a los hidratos de carbono que resulta en hiperglucemia de variable intensidad con inicio o primer reconocimiento durante el embarazo. Esto no excluye la posibilidad de que la intolerancia pueda haber existido antes del embarazo pero no fue previamente conocida. La definición se aplica independientemente de si es necesario o no el uso de insulina o si la condición persiste después del embarazo. <sup>(4-5)</sup>.

Hace muchos años se conoce la relación entre la diabetes durante el embarazo y la historia obstétrica desfavorable, conocidas como complicaciones a corto plazo. Muchos autores han señalado en sus estudios el aumento de la frecuencia de complicaciones durante el desarrollo de la gravidez como la preeclampsia, sepsis urinarias, el polihidramnios y el parto pretérmino en las madres con diabetes durante el embarazo cuando se comparan con otras que no la padecen. Además se ha reportado una incidencia mayor de anomalías congénitas, muerte fetal intraútero y macrosomía fetal, también de desproporción feto-pélvica y el sufrimiento fetal intraparto que provoca el aumento consecutivo de los partos quirúrgicos en este grupo de pacientes. Estas complicaciones a corto plazo fue lo que inicialmente despertó el interés por la diabetes <sup>(6)</sup>.

Sin embargo existen complicaciones a largo plazo sobre la madre y su descendencia lo cual ha añadido motivaciones adicionales para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Se plantea en la literatura revisada que los recién nacidos macrosómicos hijos de madre que desarrollaron diabetes durante el embarazo tienen un riesgo aumentado de desarrollar obesidad futura, diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares, con respecto a los recién nacidos cuyo peso fue adecuado. Estos estudios indican claramente que además de la parte de reconocida importancia de la carga genética, el ambiente metabólico intrauterino es también muy importante en el desarrollo de la macrosomía fetal en este grupo de mujeres <sup>(7)</sup>.

La macrosomía como complicación de la diabetes gestacional se observa en el

19, 7 % de nuestra población, cifra elevada debido a que otros autores muestran cifras tan bajas como del 5 al 7 %. Esta complicación se observa cuando no se logra un buen control metabólico durante la gestación, no obstante en nuestra población se ha observado en pacientes que mantienen perfiles glucémicos dentro de parámetros normales y más frecuentemente en las que se compensaron con dieta solamente. En Canadá se reporta desde un 13 % a un 28 % en pacientes que

llevaron tratamiento intensivo o no <sup>(8,9)</sup>

Por lo anteriormente expuesto nos dimos a la tarea de realizar un estudio con el fin de determinar factores maternos de nuestras gestantes diabéticas que se asocien al desarrollo de macrosomía, para así poder identificar al grupo materno potencial de desarrollo de esta complicación.

## MÉTODOS

Estudio analítico de serie de casos realizado en el Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, desde el 1ro enero del 2003 al 31 diciembre del 2004. Se estudiaron todas las gestantes con diabetes gestacional atendidas en el Servicio durante el periodo analizado. Se excluyeron aquellas pacientes con diabetes pregestacional y las que no desarrollaron diabetes durante el embarazo.

Se confeccionó un cuestionario para la recogida de la información donde se incluyeron las variables: edad materna, antecedentes patológicos personales (APP), antecedentes patológicos familiares (APF), peso, talla, índice de masa corporal (IMC), paridad, tiempo gestacional al diagnóstico de la diabetes, tipo de tratamiento, control metabólico durante el embarazo, complicaciones del embarazo, como variables a comparar y el peso del recién nacido (RN).

Los datos obtenidos fueron procesados por SPSS V. 10 llevados a tablas de contingencias dividiendo la población estudiada en dos grupos en dependencia del peso del RN:

1-RN macrosómicos (peso mayor a 4000 g)

2-RN no macrosómicos.

Se realizó un análisis bivariado para seleccionar las variables aisladas que más se asociaron a la aparición de macrosomía, luego se realizó una regresión logística por pasos hacia adelante, con el objetivo de seleccionar la agrupación de variables que más se asociaban con la aparición de macrosomía en los recién nacidos. Se trabajó para una  $p < 0.05$  e intervalo de confianza del 95 %.

## RESULTADOS

Se estudió una serie de casos de 159 gestantes con diabetes gestacional, de las cuales el 19,7 % tuvieron recién nacidos con más de 4000 g de peso. La edad media del grupo estudiado fue 30,7 años y el 25,8 % tenía más de 35 años (añosa). Al realizar la valoración nutricional al inicio del embarazo, según el IMC, se detectó que el 25, 5 % fue catalogada de obesa. Solo al 23, 6 % se le realizó un diagnóstico por encima de las 32 semanas. En el 33, 1 % de las gestantes el color de la piel no fue blanca. El tratamiento más usado fue la dieta en el 79, 6 % de los casos y el parto por cesárea se le realizó al 68 % de los casos. Además en el 60, 5 % se produjo el parto por encima de las 39 semanas. Solamente en el 21, 7 % se presentaron complicaciones

durante el embarazo. La preeclampsia fue la más frecuente, observada en el 32,4 % de los casos.

Al realizar el análisis bivariado de las 12 variables seleccionadas, por su importancia clínica, con la aparición de macrosomía en los recién nacidos encontramos que los antecedentes de diabetes gestacional, el color de piel no blanca y el tratamiento con dieta solamente no tenían una asociación estadísticamente significativa. Cabe señalar que las condiciones maternas que mayor asociación tuvieron a la macrosomía en la descendencia fueron: el antecedente

de macrosomía anterior (RR=9,16) y las gestantes clasificadas de obesas (RR=10) además se asociaron en menor grado las mujeres añosas (edad mayor de 35 años) RR=2,18, secundíparas (RR=2,7), con antecedentes de HTA (RR=2,3), con diagnóstico tardío de la entidad (por encima de 32 semanas) RR=2,1, con valor de PTG a las 2 horas superior a 9 mmol/l (RR=2,7) y parto a las 39 semanas y más (RR=1,3). Cabe señalar que el riesgo de parto por cesárea (CSA) en las madres diabéticas que tuvieron recién nacidos con peso superior a 4000g fue de 4,3 veces más que aquellas con hijos de pesos inferiores.

**Tabla No. 1.** Análisis bivariado del riesgo de macrosomía

Variables	Macrosomía		RR	IC 95 %
	si	no		
Edad mayor de 35 años	13	26	2,185	1,182 – 4,041
2 o más hijos	11	15	2,771	1,516 – 5,067
APP HTA	15	30	2,333	1,263 – 4,310
APP DMG	2	3	2,097	0,682 – 6,441
APP macrofeto	20	6	9,161	5,010 – 16,751
Obesa	24	16	10,029	4,683 – 21,477
Color de piel no blanca	14	38	1,663	0,891 – 3,105
Diagnóstico con más de 32 semanas	12	24	2,123	1,142 – 3,444
PTG diagnóstico de 9 o más	20	42	2,786	1,436 – 5,404
Tratamiento con dieta	26	99	1,331	0,555 – 3,193
TG al parto con 39 sem y más	13	25	2,179	1,063 – 1,727
Parto por CSA	28	79	4,361	1,392 – 13,669
<b>Total</b>	159			

A todo el grupo de variables con fuerte asociación a la macrosomía en los recién nacidos se les realizó una

regresión logística por pasos hacia adelante (Condicional) cuyo resultado se muestra a continuación:

**Tabla No.2.** Regresión logística por pasos hacia adelante de Wald

	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0 % para EXP(B)	
ANTEMACR(1)	18,69	1	,000	,059	,016	,212
OBESA(1)	19,560	1	,000	,064	,019	,216
TGD32(1)	4,346	1	,037	,250	,068	,921

a Variable(s) introducida(s) en el paso 1: ANTEMACR.

b Variable(s) introducida(s) en el paso 2: OBESA.

c Variable(s) introducida(s) en el paso 3: TGD32.

## DISCUSIÓN

La bibliografía consultada muestra muchos estudios de diferentes condicionantes maternas que favorecen la macrosomía en su descendencia. Estudios realizados en población general catalogan a la edad mayor de 30 años como la de mayor riesgo de macrosomía. Nosotros encontramos que aquellas mujeres con edades de 35 o más años poseen 2 veces más riesgo de tener un RN con peso superior a 4000g, lo que pudiera explicarse pues en nuestro estudio la obesidad es muy frecuente (25 %). Esta produce una resistencia a la acción de la insulina en los tejidos periféricos que se refuerza con el embarazo, empeora el trastorno metabólico, favorece la hiperglucemia materna y esta a su vez al aumento de peso del feto. No obstante al realizar el modelo de regresión binaria no fue significativa su asociación con las demás variables<sup>(10,11)</sup>.

La paridad superior a 3 hijos como riesgo para la macrosomía es mencionada en la bibliografía consultada como condición materna que se asocia a macrosomía en la descendencia. Al analizar, en nuestra población, el número de partos como factor de riesgo de macrosomía encontramos que nuestras pacientes diabéticas que tenían 2 o más hijos presentaron un riesgo 2 veces mayor de macrosomía con respecto a las que tenían una descendencia menos numerosa. Esto en parte puede ser explicable porque a medida que aumentan los partos el peso de los RN aumenta; se plantea de 200 a 300g dado por el aumento de la capacidad uterina en cada embarazo sucesivo. En nuestro estudio fue excluida en el análisis multivariado<sup>(12,13)</sup>.

En cuanto al antecedente de HTA como condición de riesgo de macrosomía en nuestro estudio se observó que las mujeres diabéticas con este antecedente tienen 2 veces más riesgo de parir hijos con peso superior a los 4kg. Algunos autores plantean una fuerte asociación de esta con la incidencia de recién nacidos macrosómicos en estudios realizados en la población general. Además esta entidad se asocia frecuentemente a la diabetes conformando el síndrome metabólico; en nuestro estudio cuando realizamos el análisis multivariado no tuvo una significación estadística y quedó fuera del modelo<sup>(14)</sup>.

Estudios recientes demuestran que las mujeres con antecedentes de diabetes gestacional tienen un alto riesgo de repetir esta condición en embarazos sucesivos, además de tener alto riesgo de diabetes futura. Esto está relacionado con el agravamiento del trastorno en los hidratos de carbono de las pacientes que se ve afectado cada vez más, con necesidades de uso de insulina para su control por la hiperglucemia resultante. En nuestra investigación no demostramos que la asociación de este antecedente con la macrosomía sea significativa.

Encontramos asociación entre el antecedente de RN macrosómico y el resultado actual en las madres diabéticas. El riesgo fundamental de tener un hijo

macrosómico es su antecedente descrito en estudios realizados a la población general. Se describe que estas pacientes tienen cierta predisposición genética a tener niños grandes o de base tienen una diabetes no diagnosticada. Esta condición materna se incluyó en el grupo de variables que favorecen la macrosomía en este trabajo<sup>(15,16)</sup>.

Se ha descrito que la obesidad desarrolla cierta resistencia a la acción periférica de la insulina que se empeora en el embarazo y favorece la hiperglucemia, la cual actúa sobre el feto aumentando su crecimiento por estimulación hormonal. Observamos que las gestantes con diabetes de comienzo en el embarazo y una valoración nutricional previa de obesas, al inicio de este, tuvieron 10 veces más riesgo de tener RN grandes que aquellas cuya valoración nutricional era sobrepeso, normopeso o desnutrida<sup>(17)</sup>.

Ricart W, López J, plantean que el IMC previo al embarazo muestra más influencia que la tolerancia alterada de la glucosa a la macrosomía, aunque otros lo plantean como un factor de riesgo independiente. Esta condición materna se incluyó en el grupo de variables que favorecen la macrosomía fetal en las gestantes diabéticas<sup>(18)</sup>.

Se ha descrito mayor incidencia de macrosomía en los hijos de madres con color de piel negra y mestiza que en la blanca. En nuestro estudio no pudimos demostrar esta afirmación quizás debido a la gran mezcla existente en nuestra población que dificulta el estudio en este sentido, por lo que no encontramos asociación con el peso por encima de 4000g.<sup>(19)</sup>

Encontramos mayor asociación significativa, en el análisis multivariado, entre el diagnóstico del descontrol metabólico realizado por encima de las 32 semanas y la aparición de hijos macrosómicos que cuando este ocurría por debajo de esta edad gestacional. Consideramos que si se diagnostica tardíamente, en el tercer trimestre del embarazo, el trastorno endocrino instaurado desde etapas tempranas y la hiperglucemia prolongada a que ha sido sometido el feto trae como consecuencia la macrosomía fetal. Además es durante el tercer trimestre cuando predomina la hiperglucemia sobre la obesidad como determinante para el crecimiento fetal<sup>(20)</sup>.

En la prueba diagnóstica de la entidad prueba de tolerancia a la glucosa (Sobrecarga de 75g), mientras más elevadas sean las cifras diagnósticas mayor será el trastorno de la glicemia que presenta la paciente por lo tanto de más difícil control, lo que motiva frecuentemente el uso de insulina para su corrección<sup>(21)</sup>. En nuestra población se utilizó solo en el 21 %, lo que pudo influir en la hiperglucemia mantenida y el estímulo del incremento de peso en su descendencia. No obstante este factor no quedó incluido dentro del grupo de variables que más se asociaron a la macrosomía en las gestantes estudiadas.

La insulina regula estrictamente la glucemia y, usada en un régimen estricto, evita los picos de hiperglucemia

pospandriales, por lo cual mejora la hiperglucemia y la aparición de macrosomía; no ocurre lo mismo en los casos de regulación solamente por dieta, en los que se observa con mayor frecuencia la macrosomía. En una revisión sistemática del tema se plantea la necesidad de tratamiento con insulina en 11 casos de gestantes diabéticas para prevenir un caso de macrosomía, lo cual indica un beneficio potencial de la insulina. No obstante esta condición materna no quedó dentro del grupo de las seleccionadas durante el análisis multivariado<sup>(22)</sup>

En la misma medida en que se prolonga el embarazo, o sea al final de este, aumenta la frecuencia de aparición de macrosomía, en la población general. En nuestro estudio encontramos en el análisis bivariado que cuando sucede el parto con una edad gestacional de 39 semanas y más aumenta el riesgo de tener un RN macrosómico que cuando el parto sucede en edades gestacionales menores. Esto se explica por el período de exposición más prolongado del feto a la hiperglucemia en las gestantes diabéticas, en un período donde esta es determinante en su desarrollo y muchos autores recomiendan la interrupción del embarazo cuando la macrosomía es sospechada alrededor de las 38 semanas<sup>(23)</sup>.

Inferimos que la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, causada por la obesidad agravada por el embarazo produce una hiperglucemia por déficit relativo en la acción de la insulina en gestantes con antecedentes de recién nacidos macrosómicos, lo que pudiera estar en relación con factores genéticos o estados hiperglucémicos no diagnosticados que estimulan el crecimiento fetal excesivo, y con un diagnóstico tardío del trastorno metabólico, favoreciendo una exposición crónica del feto a la hiperglucemia y sobre todo en el tercer trimestre del embarazo, período en el cual se estimula más el crecimiento por la hiperglucemia. Estas fueron las condicionales maternas que más se asociaron con la macrosomía en la descendencia de las gestantes estudiadas.

Por todo lo anteriormente expuesto concluimos que la prevalencia de macrosomía en la descendencia de madres que desarrollan diabetes gestacional en nuestro medio es alta a pesar del control y tratamiento impuesto; las madres con diabetes gestacional con antecedentes de macrofetos, obesas y con diagnóstico tardío del trastorno metabólico tienen un riesgo elevado de tener recién nacidos con peso superior a 4000g.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. William JW. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med.*1909;137:1-26.
2. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Ginebra:WHO;1999.
3. Valdés Amador L. ¿ Qué sabemos de Diabetes Gestacional. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2003.
4. Jovanovic L, Pettitt D J. Gestational Diabetes Mellitus.*JAMA.*2001; 286: 2516-2518
5. Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry C P, Selby JV. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus Detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan Plasma Glucose Thresholds. *Diabetes Care.*2002; 25: 1625-1630
6. Kuzuya T, Nakagawa S, Satoh J. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Committee of the Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002 ;55(1):65-85.
7. Lucas MJ. Diabetes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(3):513-36.
8. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet.* 2003; 361: 1861-65
9. Valdés AL, Márquez A. La diabetes gestacional. Algunos aspectos de interés. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999; 5:13.
10. Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, et al. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care.* 1998 ;21 Suppl 2:B33-42
11. Balleste López I, Alonso Uria RM. Factores de riesgo del recién nacido macrosómico. *Rev Cubana Pediatr.* [seriada en internet]. 2004[citada: 7 de junio de 2005];76(1). Disponible en: [http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312004000100004&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000100004&lng=es&nrm=iso). ISSN 0034-7531.
12. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350,311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003 ;111(1):9-14.
13. Tamarova S, Popov I, Khristova I. Risk factors for fetal macrosomía. *Akush Ginekol (Sofia).* 2005;44(2):3-9.
14. Mathew M, Machado L, Al-Ghabshi R, Al-Haddabi R. Fetal macrosomia. Risk factor and outcome. *Saudi Med J.* 2005 ;26(1):96-100

15. Salazar de Dugarte G, González de Chirivella X, Faneite Antique P. Incidencia y factores de riesgo de macrosomía fetal. *Rev Obstet Ginecol (Venezuela)*. 2004;64(1):15-21.
16. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Buhner C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and Parental BMI predict overweight in children from mothers with Gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2005 ;28(7):1745-50.
17. Bo S, Menato G, Signorile A, Bardelli C, Lezo A, Gallo ML, et al. Obesity or diabetes: what is worse for the mother and for the baby? *Diabetes Metab*. 2003;29(2 Pt 1):175-8.
18. Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol*. 2003 ;102(1):115-20
19. Stotland NE, Caughey AB, Breed EM, Escobar GJ. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 ;90(1):88.
20. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Kilavuz O, Plagemann A, Brauer M, Dudenhausen JW. Determinants of fetal growth at different periods of pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2003 ;26(1):193-8.
21. Cornetta M C. Valor da glicemia de 2 horas do teste oral de tolerância à glicose- 75g no diagnóstico do diabetes para prever a ocorrência de fetos grandes para a idade gestacional em mulheres com rastreamento positivo. Presentada en Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Curso de Obstetricia para obtención del grado de Doutor. São Paulo; s.n; 2003. [83] p
22. Giuffrida FM, Castro A A, Atallah A N, Dib S A. Diet plus insulin compared to diet alone in the treatment of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(10):1297-1300.
23. Berle P, Misselwitz B, Scharlau J. Maternal risks for newborn macrosomia, incidence of a shoulder dystocia and of damages of the plexus brachialis. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2003; 207(4):148-52.