

## ***RESULTADOS***

Durante el período comprendido entre junio de 1986 y diciembre de 1993, se atendieron 982 mujeres en la Clínica de Diabetes y Embarazo del Hospital de Sant Pau por presentar una DMG. De estas mujeres, 696 han acudido a alguno de los controles del posparto y 347 a la visita de los 5 años o posterior. Las características de las pacientes y de las mujeres control, así como los datos referentes al diagnóstico y al seguimiento se expresan posteriormente en cada uno de los apartados.

### **1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES: DIFERENCIAS ENTRE LAS PACIENTES SEGUIDAS Y NO SEGUIDAS PARA TOLERANCIA A LA GLUCOSA**

Para estudiar la presencia de sesgos en los resultados, se ha comparado el grupo de mujeres seguidas (696) con las no seguidas (286) respecto a distintas variables que pudieran influenciar el riesgo de DM al seguimiento. Las características de las pacientes pregestación y durante la gestación índice se presentan en la tabla 23. El límite de significación utilizado en el estudio estadístico, como se comentó en el apartado de material y métodos, es de 0,0016 que corresponde a 0,05 tras la aplicación de la corrección de Bonferroni.

La única variable que ha mostrado diferencias en el estudio univariante es la necesidad de tratamiento insulínico, que es más frecuente en el grupo que acudió a los controles posteriores.

**Tabla 23:** Características de las pacientes con antecedentes de DMG según la existencia o no de seguimiento para tolerancia a la glucosa.

Antecedentes				
	<i>Todo el grupo</i>	<i>No seguidas</i>	<i>Seguidas</i>	<i>p</i>
<i>Edad (años)</i>	31 (17-45)	32 (20-45)	31 (17-44)	ns
<i>Talla (m)</i>	1,58 (1,42-1,80)	1,58 (1,43-1,75)	1,58 (1,42-1,80)	ns
<i>Peso (kg)</i>	58 (40-113)	57 (43-113)	58,75 (40-95)	ns
<i>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</i>	23,1 (15,9-42,5)	22,9 (17,3-42,5)	23,3 (15,9-37,9)	ns
<i>Etnia no caucásica (%)</i>	0,4 (4/982)	1,4 (4/286)	0 (0/696)	ns
<i>Gestación previa (%)</i>	67 (656/979)	73,7 (210/285)	64,3 (446/694)	ns
<i>AOD (%)</i>	14 (137/979)	15,4 (44/285)	13,4 (93/694)	ns
<i>ATG previa (%)</i>	7,7 (75/980)	7,4 (21/285)	7,8 (54/695)	ns
<i>Historia familiar de DM (%)</i>	51,6 (505/979)	46,5 (132/284)	53,7 (373/695)	ns
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG				
	<i>Todo el grupo</i>	<i>No seguidas</i>	<i>Seguidas</i>	<i>p</i>
<i>EG al diagnóstico (semanas)</i>	30 (8-39)	30 (12-38)	30 (8-39)	ns
<i>EG al entrar en la Clínica (semanas)</i>	33 (11-40)	32 (14-39)	32 (11-40)	ns
<i>Glucemia basal (mmol/L)</i>	4,9 (2,4-9)	4,8 (3,3-7,8)	4,9 (2,8-9)	ns
<i>Glucemia 60' (mmol/L)</i>	11,9 (6,5-19,8)	11,9 (6,5-11,7)	11,9 (7,7-18,6)	ns
<i>Glucemia 120' (mmol/L)</i>	10,3 (4,7-19,7)	10,1 (6,2-18,6)	10,3 (4,7-18,6)	ns
<i>Glucemia 180' (mmol/L)</i>	7,8 (1,8-15,8)	7,9 (2,2-14)	7,75 (1,8-14,6)	ns
<i>ABC del TTOG diagnóstico</i>	28,3 (23,5-47)	28,1(23,5-40,9)	28,3 (23,6-47)	ns
<i>Puntos patológicos (n)</i>	2 (2-4)	2 (2-4)	2 (2-4)	ns
<i>HbA1c (DE)</i>	-0,68 (-4,78 a 6,91)	-0,68 (-4,78 a 3,17)	-0,62 (-4,29 a 6,91)	ns
<i>Tratamiento insulínico(%)</i>	64 (627/980)	54,4(155/285)	67,9 (472/695)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Positividad para ICA (%)</i>	12,2 (90/736)	9 (18/201)	13,5 (72/535)	ns
<i>Positividad para antiGAD (%)</i>	1,5 (11/736)	1,5 (3/201)	1,5 (8/535)	ns
<i>Positividad para antiIA2 (%)</i>	0,1 (1/736)	0 (0/201)	0,2 (1/535)	ns
<i>Presencia de algún Ac (%)</i>	12,8 (94/736)	9,5 (19/201)	14 (75/535)	ns
<i>Macrosomía (%)</i>	4,3 (41/963)	5,9 (16/271)	3,6 (25/692)	ns
<i>Prematuridad (%)</i>	5,3 (51/963)	5,5 (15/272)	5,2 (36/691)	ns

En el estudio multivariable se han incluido todas las variables excepto el antecedente de gestaciones previas y la positividad para anticuerpos, ambas con un mayor número de casos perdidos y sin diferencias aparentes entre los grupos. Este estudio ha incluido 903 sujetos y las variables predictoras independientes de seguimiento para tolerancia a la glucosa son la necesidad de tratamiento insulínico y la macrosomía: un mayor número de mujeres seguidas requirieron tratamiento insulínico (RR 1,74, IC95% 1,17-2,58) y un menor número de los recién nacidos de este grupo eran macrosomas (RR 0,44, IC95% 0,2-0,97) ( $p < 0,001$ ).

En resumen, la población seguida sólo se diferencia de la no seguida en la mayor necesidad de tratamiento insulínico y en una menor presencia de macrosomía. En cuanto a la etnia, dado que todas las pacientes seguidas son caucásicas, no podrá valorarse su efecto en la evolución a DM.

## 2. DIFERENCIAS ENTRE MUJERES CON ANTECEDENTES DE DMG Y CONTROLES

En el estudio han participado 70 mujeres control, procedentes de un grupo de 1568 mujeres, con antecedente de una gestación en el mismo período de las mujeres que han presentado DMG, pero con un test de O'Sullivan o un TTOG normal en el tercer trimestre del embarazo. El grupo control tenía una edad superior durante la gestación [30 años (23-40) vs 28 años (14-44)], además de una glucemia en el test de O'Sullivan más elevada [7,3 mmol/L (3,7-9,62) vs 6,68 mmol/L (2,8-14)] que el resto de sujetos con tolerancia normal a la glucosa de su período.

En la tabla 24 pueden observarse las diferencias en las variables estudiadas entre mujeres control y con antecedentes de DMG seguidas, al igual que el resultado del estudio estadístico realizado.

**Tabla 24:** Características de las mujeres con antecedentes de DMG con seguimiento para tolerancia a la glucosa y las controles.

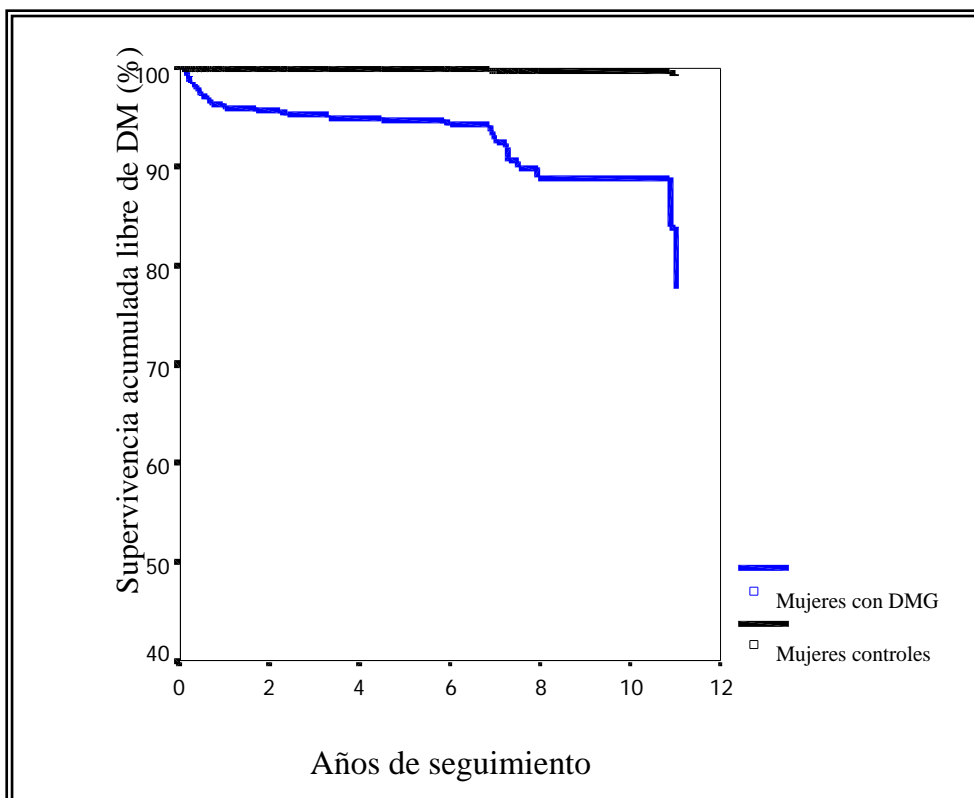
<b>Variables</b>	<b>Mujeres control</b>	<b>Mujeres con DMG</b>	<b>p</b>
<i>Historia familiar de DM (%)</i>	29/66 (43,9)	371/692 (53,6)	ns
<i>Gestaciones posteriores (%)</i>	14/67 (20,9)	105/390	ns
<i>DMG posteriores (%)</i>	0/14 (0)	69/390 (17,7)	<b>&lt;0,001</b>
<i>Talla al seguimiento(m)</i>	1,59 (1,42-1,77)	1,58 (1,42-1,73)	ns
<i>Peso al seguimiento (kg)</i>	61,3 (42,7-90)	61 (41,5-102,4)	ns
<i>IMC al seguimiento (kg/m<sup>2</sup>)</i>	24,8 (18,3-38,4)	24,5 (16,2-40,3)	ns
<i>Edad al seguimiento (años)</i>	40 (29,1-51,4)	37,5 (21,8-52,9)	<b>&lt;0,001</b>
<i>TTOG del seguimiento</i>			
▪ <i>Glucemia 0' (mmol/L)</i>	4,8 (3,8-6)	5 (3,7-13,9)	<b>&lt;0,001</b>
▪ <i>Glucemia 30' (mmol/L)</i>	7,6 (4,2-11,5)	8,8 (4,4-19,4)	<b>&lt;0,001</b>
▪ <i>Glucemia 60' (mmol/L)</i>	6,3 (2,8-12)	8,3 (3,3-24)	<b>&lt;0,001</b>
▪ <i>Glucemia 120' (mmol/L)</i>	5 (2,3-8,5)	5,7 (1,9-30,5)	<b>&lt;0,001</b>
▪ <i>ABC</i>	18,5 (10,7-29,1)	22,3 (12,9-63,8)	<b>&lt;0,001</b>

En resumen, las mujeres con antecedentes de DMG presentan más frecuentemente una DMG posterior y tienen unos niveles de glucemia más elevados en todos los puntos del TTOG del seguimiento, así como un ABC superior; a pesar de ser más jóvenes en el momento del estudio.

### 3. MUJERES CON ANTECEDENTE DE DMG: RIESGO DE DESARROLLAR DM AL SEGUIMIENTO

El período de seguimiento de las mujeres con DMG fue de 6 años (0,05-13,73), desarrollando DM 44 (26 de ellas confirmadas mediante glucemia basal o nuevo TTOG), con un riesgo acumulado del 13,8% a 11 años de seguimiento. Este riesgo es significativamente diferente al del grupo control, en el cual no se observa ningún caso de DM, al valorarlo por los estadísticos del análisis de la supervivencia ( $p = 0,02$ ), aunque se encuentra en el límite de la significación cuando se estudia por la regresión de Cox ( $p = 0,07$ , IC 95% 0,76-1242,82). La figura 3 muestra las curvas de supervivencia acumulada libre de DM de ambos grupos.

**Figura 3:** Supervivencia acumulada libre de DM en mujeres con antecedente de DMG y en mujeres control.



### **3.1. ESTUDIO UNIVARIABLE**

La descripción de las variables estudiadas en el pronóstico del desarrollo de DM al seguimiento y el resultado del estudio univariante, realizado según el análisis de la supervivencia y de la regresión de Cox, se detallan respectivamente en las tablas 25 y 26.

En resumen, las variables que representan un mayor riesgo de DM posterior en el estudio univariante a una media de 6 años de seguimiento son: el antecedente de ATG previa, un mayor IMC pregestacional, una EG al diagnóstico de la DMG inferior a 24 semanas, glucemias y ABC del TTOG diagnóstico de la DMG en el quintil más alto (basal 5,5 mmol/L, 60 min 13 mmol/L, 120 min 11,7 mmol/L y área 30,6), la presencia de 4 puntos alterados de dicho TTOG o el diagnóstico por tríada, una HbA1c superior al diagnóstico de la DMG y un IMC 29,1 kg/m<sup>2</sup> en el seguimiento.



## Resultados

**Tabla 25:** Características de las pacientes con antecedente de DMG según el desarrollo posterior de DM: antecedentes, características de la gestación índice, diagnóstico de DMG y seguimiento (los resultados del estudio univariable se expresan en la tabla siguiente).

Antecedentes		
	<i>No DM posterior</i>	<i>DM posterior</i>
Historia familiar de DM (%)	54,4 (346/648)	56,8 (35/44)
Antecedente de ATG (%)	6,5 (42/648)	25 (11/44)
Gestaciones previas (%)	64 (414/647)	68,2 (30/44)
AOD (%)	12,5 (81/647)	25 (11/44)
Peso (kg)	58,5 (40-95)	69,5 (43-90)
Talla (m)	1,59 (1,44-1,74)	1,56 (1,44-1,70)
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	23,2 (16,9-37,9)	29,4 (18,1-35,1)
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG		
	<i>No DM posterior</i>	<i>DM posterior</i>
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	31 (20-44)	32,1 (25-43)
EG al diagnóstico (semanas)	30 (8-39)	22 (9-36)
TTOG al diagnóstico		
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,9 (2,8-7,7)	5,4 (3,4-7,7)
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	11,9 (7,7-17,7)	12,8 (10,1-18,6)
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	10,2 (4,7-15,8)	11,3 (8,6-18,6)
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	7,7 (1,8-14,2)	8,5 (4,6-14,2)
▪ ABC	28,3 (23,8-37,7)	30,4 (26,2-47)
▪ N° puntos alterados	2 (2-4)	3 (2-4)
HbA1c al diagnóstico (DE)	-0,77 (-4,3 a 3,9)	-0,39 (-3,1a 6,9)
Tratamiento insulínico (%)	66,6 (432/649)	88,6 (39/44)
Presencia de autoinmunidad (%)	14,3 (71/497)	8,6 (3/35)
▪ ICA	13,7 (68/497)	8,6 (3/35)
▪ AntiGAD	1,4 (7/497)	2,9 (1/35)
▪ AntiIA2	0,2 (1/497)	0 (0/35)
Prematuridad	4,9 (32/647)	9,8 (4/41)
Macrosomía	3,7 (24/647)	2,4 (1/42)
Características del seguimiento		
	<i>No DM posterior</i>	<i>DM posterior</i>
Período de seguimiento (años)	6,8 (0,12-13,73)	3,4 (0,13-11,01)
Gestaciones posteriores (%)	27,2 (102/375)	20 (3/15)
DMG posteriores (%)	17,9 (67/375)	13,3 (2/15)
Edad al seguimiento (años)	37,5 (21,8-52,6)	36,8 (26,7-52,9)
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 (16,2-40,3)	31,5 (17,9-39,9)
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,4 (-3,7 a 10,1)	1,4 (-1,1 a 7,6)
Dieta (%)	24,2 (79/326)	21,4 (3/14)
Ejercicio (%)	22,3 (80/359)	7,1 (1/14)
Hábito tabáquico (%)	33,5 (121/361)	28,6 (4/14)

**Tabla 26:** Estudio univariable: influencia de diferentes variables sobre el riesgo de desarrollar DM expresado por el riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y la significación (p).

<b>Variables</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<i>Historia familiar de DM</i>	1,04	0,57-1,89	ns
<i>Antecedente de ATG</i>	<b>4,4</b>	2,23-8,73	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Gestaciones previas</i>	1,187	0,63-2,24	ns
<i>AOD</i>	2,36	1,19-4,67	0,014 <sup>#</sup>
<i>Talla</i>			
- <i>Quintil inferior vs superiores</i>	0,604	0,3-1,22	ns
<i>IMC pregestación</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 26,4 \text{ kg/m}^2</math>) vs inferiores</i>	3,67	2,24-7,36	0,005 <sup>#</sup>
<i>Edad al diagnóstico de la DMG</i>	1	0,95-1,03	ns
<i>EG al diagnóstico</i>			
- <i>Quintil inferior (&lt; 25semanas) vs superiores</i>	<b>3,26</b>	1,8-5,92	<b>&lt; 0,001</b>
<i>TTOG al diagnóstico</i>			
▪ <i>Glucemia 0'</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 5,5 \text{ mmol/L}</math>) vs inferiores</i>	<b>4,17</b>	2,31-7,57	<b>&lt; 0,001</b>
▪ <i>Glucemia 60'</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 13 \text{ mmol/L}</math>) vs inferiores</i>	<b>2,96</b>	1,6-5,48	<b>&lt; 0,001</b>
▪ <i>Glucemia 120'</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 11,7 \text{ mmol/L}</math>) vs inferiores</i>	<b>3,74</b>	2,04-6,87	<b>&lt; 0,001</b>
▪ <i>Glucemia 180'</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 9,3 \text{ mmol/L}</math>) vs inferiores</i>	2,86	1,36-4,82	0,004 <sup>#</sup>
▪ <i>ABC</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 30,6</math>) vs inferiores</i>	<b>4,54</b>	2,42-8,52	<b>&lt; 0,001</b>
▪ <i>Nº puntos alterados</i>			
- <i>Tertil superior (4 puntos+tríada)</i>	<b>7,75</b>	2,76-15,97	<b>&lt; 0,001</b>
<i>HbA1c al diagnóstico</i>			
- <i>Quintil superior (<math>DE \geq 0,42</math>) vs inferiores</i>	1,99	1,07-3,7	0,03 <sup>#</sup>
<i>Tratamiento insulínico</i>	3,72	1,47-9,45	0,006 <sup>#</sup>
<i>Presencia de autoinmunidad</i>	0,66	0,2-2,18	ns
▪ <i>Número de Ac</i>			
- <i>1</i>	0,49	0,12-2,04	ns
- <i>2</i>	2,41	0,33-17,69	ns
▪ <i>ICA</i>	0,7	0,21-2,27	ns
- <i>Según el título</i>			ns
- <i>&lt;20 JDF vs &gt;20 JDF</i>			ns
▪ <i>AntiGAD</i>	1,9	0,27-14,36	ns
▪ <i>AntiIA2</i>	0,89	0-3,2x10 <sup>17</sup>	ns
<i>Prematuridad</i>	2,25	0,8-6,39	ns
<i>Macrosomía</i>	1,1	0,15-7,91	ns
<i>Gestaciones posteriores</i>	0,76	0,21-2,7	ns
<i>DMG posteriores</i>	1,027	0,09-11,41	ns
<i>Edad al seguimiento</i>	0,996	0,98-1,01	ns
<i>IMC al seguimiento</i>			
- <i>Quintil superior (<math>\geq 29,1 \text{ kg/m}^2</math>) vs inferiores</i>	<b>4,5</b>	2,26-9,14	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Incremento del IMC</i>			
- <i>4º-5º quintiles vs inferiores</i>	0,534	0,27-1,07	ns
<i>Dieta</i>	0,68	0,19-2,45	ns
<i>Ejercicio</i>	0,27	0,83-2,07	ns
<i>Hábito tabáquico</i>	1,25	0,34-4,63	ns

# ns tras la corrección de Bonferroni.

### 3.2. ESTUDIO MULTIVARIABLE

En el estudio multivariable se han incluido todas las variables incluidas en el estudio univariable. Se han realizado 5 análisis, utilizando las variables cuantitativas transformadas en cualitativas a partir de su distribución en quintiles y agrupados posteriormente según se ha explicado en el apartado de *Material y Métodos*. Inicialmente se han introducido todas las variables estudiadas en el estudio univariante y progresivamente se han eliminado aquellas con un mayor número de casos perdidos (dieta, ejercicio, tabaco, gestaciones y DMG posteriores, HbA1c, IMC al seguimiento e incremento del IMC), como se detalla a continuación:

- **1<sup>er</sup> análisis:** Han participado todas las variables cualitativas y las transformaciones de las variables cuantitativas en cualitativas (25 variables). El número total de casos incluidos en el análisis es de 185 y las variables pronósticas son el antecedente de ATG previa, 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o la presencia de tríada y el quintil superior del IMC al seguimiento (p del modelo <0,001).
- **2<sup>o</sup> análisis:** Sin inclusión de las variables con un mayor número de casos perdidos: gestaciones o episodios de DMG posterior, dieta, ejercicio o hábito tabáquico al seguimiento, todas ellas sin significación en el estudio univariante (20 variables estudiadas). Entran en el estudio 343 casos y las variables predictoras son: el antecedente de ATG previa, 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o el diagnóstico por tríada, el incremento del IMC gestación-seguimiento y el quintil superior del IMC al seguimiento (p del modelo <0,001).
- **3<sup>er</sup> análisis:** No inclusión de la variable positividad para anticuerpos anticélula con un elevado número de casos perdidos y sin significación en el estudio

estadístico univariante (19 variables estudiadas). Han entrado en el análisis 443 mujeres y las variables predictoras independientes son: el antecedente de ATG previa, 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o la presencia de tríada, el quintil superior de la glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico y el del IMC pregestacional (p del modelo <0,001).

- **4° análisis:** No inclusión de la variable HbA1c al diagnóstico (18 variables estudiadas): en este caso el número de sujetos que entran en el análisis son 541 siendo los factores predictores independientes el antecedente de ATG previa, el quintil inferior de la EG al diagnóstico, 4 puntos alterados al diagnóstico de la DMG o la presencia de tríada, el quintil superior de la glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico, el del IMC pregestacional y el incremento del IMC gestación-seguimiento (p del modelo <0,001).
- **5° análisis:** No inclusión de las variables IMC al seguimiento e incremento del IMC (16 variables estudiadas). El número de casos que entran en el análisis es de 660 y las variables predictoras son el antecedente de ATG previa, 4 puntos alterados al diagnóstico de la DMG o presencia de tríada, el quintil inferior de la EG al diagnóstico de la DMG, el quintil superior de la glucemia a los 120 minutos y el del IMC pregestacional (p del modelo <0,001).

Se ha utilizado el último análisis (16 variables, N=660) para calcular el pronóstico de desarrollar DM, por su mayor potencia y predicción global valorada según el cambio en el -2 logaritmo de la verosimilitud. En este estudio se incluye el 95% de la población estudiada y no hay diferencias en las variables predictoras entre las mujeres seguidas para tolerancia a la glucosa incluidas y no incluidas en el análisis multivariante.

El riesgo de desarrollar DM se multiplica por 4 en las mujeres que han presentado 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o diagnóstico por tríada y se triplica en aquellas con un IMC pregestacional igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup>. El antecedente de ATG previa, una EG inferior a 24 semanas en el diagnóstico y una glucemia a los 120 minutos igual o superior a 11,7 mmol/L multiplican el riesgo por 2,5 aproximadamente (tabla 27).

La tabla 28 muestra los valores del riesgo atribuible a cada variable tanto en los sujetos que presentan dicho marcador (AFe) así como en todo el grupo (AFp). El riesgo de DM atribuido a cada una de las variables en el grupo expuesto oscila entre 55,5 y 74,5%, siendo la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada el marcador con mayor peso dentro de las mujeres que lo presentan (74,5%). Al valorar toda la población estudiada, los valores de AFp oscilan entre 4,06-13,27%, y un IMC igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> y una glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico igual o superior a 11,7 mmol/L son los factores que ofrecen una mayor predicción ya que suponen cada uno un 13% del riesgo de DM. Un 49,3% de la DM puede atribuirse a la presencia de una o más de estas variables, esta cifra es superior a la suma de las AFp de las variables, lo que puede atribuirse a interacciones entre las mismas.

**Tabla 27:** Factores de riesgo de DM en mujeres con antecedente de DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Este estudio se ha realizado con 16 variables (N=660, p del modelo <0,001).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	2,49	1,22-5,07
<i>Nº puntos alterados del TTOG diagnóstico (2-3 vs 4-tríada)</i>	3,92	1,86-8,28
<i>Quintil inferior de la EG al diagnóstico (&lt; 24 semanas) vs inferiores</i>	2,25	1,21-4,18
<i>Quintil superior de la glucemia a los 120' del TTOG diagnóstico (<math>\geq 11,7</math> mmol/L) vs inferiores</i>	2,67	1,35-5,28
<i>Quintil superior del IMC pregestacional (<math>\geq 26,4</math> kg/m<sup>2</sup>) vs inferiores</i>	3,02	1,61-5,65

**Tabla 28:** Fracciones de DM atribuibles a las 5 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AFe) y en la totalidad de la población estudiada (AFp).

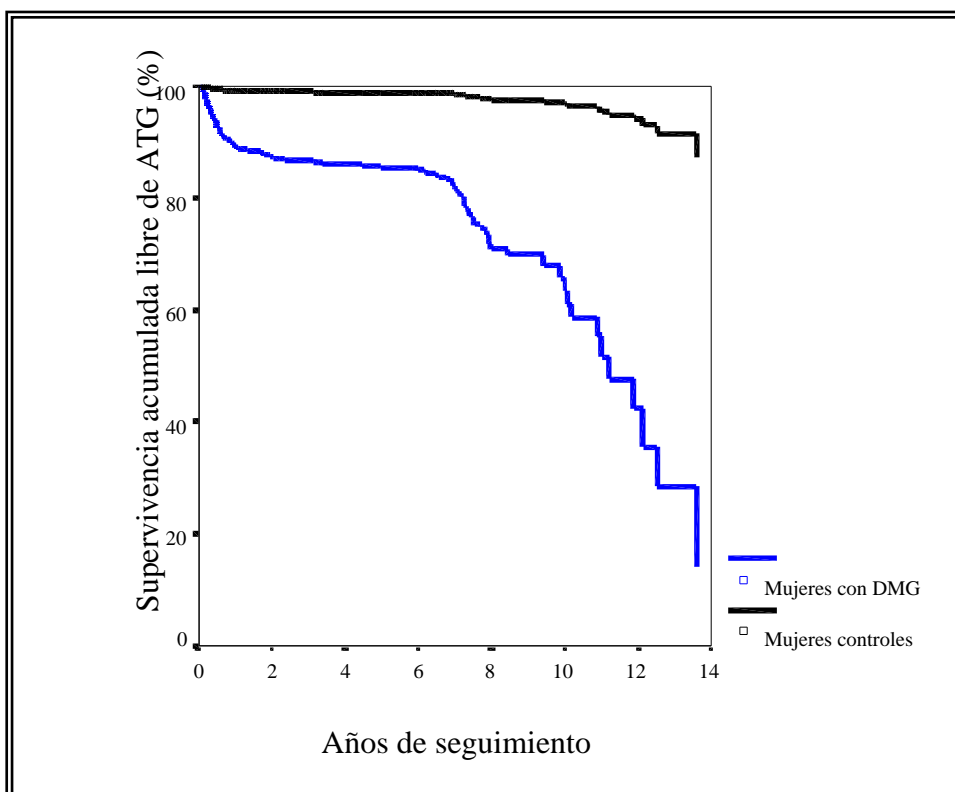
<b>Variable predictora independiente</b>	<b>AFe (%)</b>	<b>AFp (%)</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	59,88	4,17
<i>Nº puntos alterados del TTOG diagnóstico (2-3 vs 4-tríada)</i>	74,5	4,06
<i>Quintil inferior de la EG al diagnóstico (&lt; 24 semanas) vs inferiores</i>	55,5	10,93
<i>Quintil superior de la glucemia a los 120' del TTOG diagnóstico (<math>\geq 11,7</math> mmol/L) vs inferiores</i>	62,5	13,17
<i>Quintil superior del IMC pregestacional (<math>\geq 26,4</math> kg/m<sup>2</sup>) vs inferiores</i>	66,88	13,27
<i>Presencia de uno o más de los 5 predictores</i>		49,3

En resumen, las variables independientes del riesgo de desarrollar DM al seguimiento son las siguientes: el antecedente de ATG, presentar 4 puntos alterados en el TTOG del diagnóstico o la presencia de tríada, una edad gestacional al diagnóstico inferior a 24 semanas, una glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico igual o superior a 11,7 mmol/L y un IMC igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> antes de la gestación. La presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada tiene la mejor AFe y el IMC igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> y la glucemia a los 120 minutos superior o igual a 11,7 mmol/L, las mejores AFp.

#### 4. MUJERES CON ANTECEDENTE DE DMG: RIESGO DE DESARROLLAR ATG AL SEGUIMIENTO

Tras un seguimiento de 6,8 años (0,12-13,7), se observa la presencia de ATG (alteración de la glucemia basal, IGT y DM) en 128 de las mujeres con antecedente de DMG, con una incidencia acumulada de 42,44% a los 11 años de seguimiento, comparado con 2 casos del grupo control (RR 14,2 IC95% 3,5-58,1,  $p < 0,001$ ). En la figura 4 puede verse la representación de la supervivencia acumulada de ambos grupos.

**Figura 4:** Supervivencia acumulada libre de ATG en mujeres con antecedente de DMG y en mujeres control.



#### 4.1. ESTUDIO UNIVARIABLE

La descripción de las variables relacionadas con el riesgo de desarrollar ATG al seguimiento, así como el resultado del estudio univariante se detallan respectivamente en las tablas 29 y 30; indicándose el valor de cada variable en los grupos con tolerancia normal y alterada, y sus diferencias en el estudio de la supervivencia y de la regresión de Cox.

En resumen, los factores de riesgo de desarrollar una ATG en el estudio univariante a una mediana de 6,8 años de seguimiento son los siguientes: el antecedente de ATG previa, un IMC pregestación igual o superior a  $24 \text{ kg/m}^2$ , una EG inferior a 32 semanas al diagnóstico de la DMG, el TTOG diagnóstico intragestación [quintiles superiores de las glucemias basal ( $5,5 \text{ mmol/L}$ ) y 120 min ( $11,7 \text{ mmol/L}$ ), del ABC ( $30,6$ ) y el diagnóstico por 4 puntos alterados o tríada], la necesidad de tratamiento insulínico durante la gestación, y un IMC igual o superior a  $25,48 \text{ kg/m}^2$  al seguimiento.



## Resultados

**Tabla 29:** Características de las pacientes con antecedente de DMG según el desarrollo posterior de ATG: antecedentes, características de la gestación índice, diagnóstico y seguimiento (en la tabla siguiente se expresan los resultados del estudio univariable).

Antecedentes		
	<i>No ATG posterior</i>	<i>ATG posterior</i>
Historia familiar de DM (%)	52,7 (297/564)	57,8 (74/128)
Antecedente de ATG (%)	5,7 (32/564)	16,4 (21/128)
Gestaciones previas (%)	63,4 (357/563)	68 (87/128)
AOD (%)	12,6 (71/563)	16,4 (21/128)
Peso pregestación (kg)	58 (40-95)	64 (43-92)
Talla (m)	1,59 (1,44-1,74)	1,57 (1,44-1,7)
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	23 (16,9-36,6)	26 (18,1-37,9)
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG		
	<i>No ATG posterior</i>	<i>ATG posterior</i>
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	31 (20-43)	32 (23-44)
EG al diagnóstico (semanas)	30,5 (8-39)	25,5 (9-38)
TTOG al diagnóstico		
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,9 (3,1-7,7)	5,2 (2,8-7,7)
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	11,9 (7,7-17,7)	12,2 (9,3-18,6)
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	10,2 (4,7-15,8)	10,8 (7,1-18,6)
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	7,6 (1,8-14,2)	8,1 (4-14,2)
▪ ABC	28,2 (23,8-37,7)	29,6 (24,1-47)
▪ N° puntos alterados	2 (2-4)	3 (2-4)
HbA1c al diagnóstico (DE)	-0,84 (-4,29 a 3,93)	-0,65 (-3,3 a 6,91)
Tratamiento insulínico (%)	64,1 (203/362)	85,2 (109/128)
Presencia de autoinmunidad (%)	14 (60/429)	13,6 (14/103)
▪ ICA	13,5 (58/429)	12,6 (13/103)
▪ AntiGAD	1,2 (5/429)	2,9 (3/103)
▪ AntiIA2	0,2 (1/429)	0 (0/103)
Prematuridad	5 (28/564)	6,5 (8/124)
Macrosomía	3,5 (20/564)	4 (5/125)
Características del seguimiento		
	<i>No ATG posterior</i>	<i>ATG posterior</i>
Período de seguimiento (años)	6,8 (0,12-13,73)	6,2 (0,13-13,61)
Gestaciones posteriores (%)	26,2 (89/340)	32 (16/50)
DMG posteriores (%)	16,5 (56/340)	26 (13/50)
Edad al seguimiento (años)	37,4 ± 5,3	37,5 ± 6,5
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	37,5 (21,8-52,2)	37 (21,1 a 52,9)
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,18 (-3,54 a 8,29)	2,15 (-3,73 a 10,12)
Dieta (%)	24 (71/296)	25 (11/44)
Ejercicio (%)	23,2 (76/327)	10,9 (5/46)
Tabaquismo (%)	34,7 (114/329)	23,9 (11/46)

**Tabla 30:** Estudio univariable: influencia de diferentes variables sobre el riesgo de desarrollar ATG expresado por el riesgo relativo (RR), el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y la significación (p).

Variables	RR	IC 95%	P
Historia familiar de DM	1,06	0,75-1,514	ns
Antecedente de ATG	<b>2,61</b>	1,63-4,18	<b>&lt; 0,001</b>
Gestaciones previas	1,17	0,81-1,7	ns
AOD	1,38	0,86-2,2	ns
Talla			
- Quintil inferior (< 1,53 m) vs superiores	1,48	0,97-2,26	ns
IMC pregestación			
- 4-5° quintiles ( $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ ) vs inferiores	<b>2,25</b>	1,58-3,2	<b>&lt; 0,001</b>
Edad al diagnóstico de la DMG			
- 1-2 quintiles (< 33 años) vs superiores	1,57	1,1-2,22	0,012 <sup>#</sup>
EG al diagnóstico			
- 1-3° quintiles (< 32 sem) vs superiores	<b>2,24</b>	1,5-3,35	<b>&lt; 0,001</b>
TTOG al diagnóstico			
▪ Glucemia 0'			
- Quintil superior ( $\geq 5,5 \text{ mmol/L}$ ) vs inferiores	<b>2,96</b>	2,07-4,22	<b>&lt; 0,001</b>
▪ Glucemia 60'			
- Quintil superior ( $\geq 13 \text{ mmol/L}$ ) vs inferiores	1,63	1,12-2,39	0,011 <sup>#</sup>
▪ Glucemia 120'			
- Quintil superior ( $\geq 11,7 \text{ mmol/L}$ ) vs inferiores	<b>2,36</b>	1,63-3,42	<b>&lt; 0,001</b>
▪ Glucemia 180'			
- Quintil superior ( $\geq 9,3 \text{ mmol/L}$ ) vs inferiores	1,79	1,22-2,64	0,004 <sup>#</sup>
▪ ABC			
- Quintil superior ( $\geq 30,6$ ) vs inferiores	<b>2,58</b>	1,78-3,75	<b>&lt; 0,001</b>
▪ N° puntos alterados			
- 2-3 vs 4-triada	<b>4,76</b>	2,94-7,72	<b>&lt; 0,001</b>
HbA1c al diagnóstico			
▪ Quintil superior ( $DS \geq 0,42$ ) vs inferiores	1,17	0,78-1,77	ns
Necesidad de tratamiento insulínico	2,66	1,63-4,33	<b>&lt; 0,001</b>
Presencia de autoinmunidad	0,17	0,66-2,06	ns
▪ Número de Ac			
- 1	1,11	0,6-2,03	ns
- 2	1,69	0,41-6,9	ns
▪ ICA	1,12	0,62-2,0	ns
▪ AntiGAD	1,97	0,62-6,24	ns
▪ AntiIA2	0,05	0-1,6x10 <sup>9</sup>	ns
Prematuridad	1,26	0,6-2,63	ns
Macrosomía	1,86	0,75-4,57	ns
Gestaciones posteriores	1,47	0,81-2,71	ns
DMG posteriores			
▪ 1	1,79	0,49-6,52	ns
▪ 2	1,52	0,4-5,74	ns
Edad al seguimiento	6,09	1,02-36,55	0,048 <sup>#</sup>
Edad al seguimiento	0,99	0,99-1,01	ns
IMC al seguimiento			
▪ 4-5° quintiles ( $\geq 25,48 \text{ kg/m}^2$ ) vs inferiores	<b>2,284</b>	1,48-3,52	<b>&lt; 0,001</b>
Incremento del IMC			
▪ 4°-5° quintiles vs inferiores	0,9	0,58-1,4	ns
Dieta	0,81	0,41-1,63	ns
Ejercicio	0,45	0,18-1,15	ns
Hábito tabáquico	0,73	0,37-1,45	ns

<sup>#</sup> ns tras la corrección de Bonferroni

## 4.2. ESTUDIO MULTIVARIABLE

Al igual que en el estudio multivariable para predicción de DM, se han incluido de entrada todas las variables del estudio univariable y se han realizado los mismos análisis, utilizando las variables cuantitativas transformadas en cualitativas como se describe en el apartado de *Material y Métodos*. En el primer estudio se han utilizado las variables cuantitativas transformadas en cualitativas. Posteriormente se han extraído progresivamente aquellos factores con un mayor número de casos perdidos. El límite de significación al igual que en el estudio previo se ha situado en 0,01.

- **1<sup>er</sup> análisis:** Han participado todas las variables cualitativas y las transformaciones de las variables cuantitativas en cualitativas (25 variables). El número total de casos es de 185 y las variables pronósticas: el quintil superior de la edad durante la gestación, el antecedente de ATG, el quintil superior de las glucemias a los 120 y 180 minutos del TTOG diagnóstico intragestación, y la realización de ejercicio (p del modelo <0,001).
- **2<sup>o</sup> análisis:** No inclusión de las variables con un mayor número de casos perdidos: gestaciones o DMG posteriores, dieta, ejercicio o hábito tabáquico al seguimiento (20 variables), todas ellas sin significación en el estudio univariante. Entran en el estudio 345 pacientes y las variables predictoras son: el antecedente de ATG, 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o presencia de tríada, el quintil superior de la glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico y los dos quintiles superiores del IMC pregestacional (p del modelo <0,001).
- **3<sup>er</sup> análisis:** No inclusión de la variable positividad para anticuerpos con un elevado número de casos perdidos y sin significación en el estudio estadístico

univariante (19 variables). Entran en el análisis 443 mujeres y las variables predictoras independientes fueron las mismas del estudio anterior (p del modelo  $<0,001$ ).

- **4º análisis:** No inclusión de la variable HbA1c al diagnóstico (18 variables): en este caso el número de mujeres incluidas se eleva a 541, siendo los factores predictores independientes los mismos que en el análisis previo además de la variable que representa los tres quintiles inferiores de la EG al diagnóstico de la DMG (p del modelo  $<0,001$ ).
- **5º análisis:** No inclusión de las variables IMC al seguimiento e incremento del IMC (16 variables). El número de casos ha ascendido a 660 y las variables predictoras son el antecedente de ATG, 4 puntos alterados o la presencia de tríada al diagnóstico, los tres quintiles inferiores de la EG al diagnóstico, el quintil superior de la glucemias basal y la de los 120 minutos del TTOG diagnóstico y los dos quintiles superiores del IMC pregestacional (p del modelo  $<0,001$ ).

Al igual que en el estudio del riesgo de DM, se ha utilizado el último análisis (16 variables, N=660) para calcular el pronóstico posterior de ATG debido a la mayor capacidad de predicción. En la tabla tabla 31 puede observarse el resultado de dicho estudio: todas las variables tienen un riesgo relativo similar, doblando aproximadamente su presencia el riesgo de desarrollar ATG.

El estudio de las fracciones atribuibles nos muestra valores de AFe entre 37,65-53,45%, reafirmando la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada como el mejor predictor en la población expuesta, y de AFp entre 2,91-27,46%, siendo la edad gestacional al diagnóstico de la DMG inferior a 32 semanas

## Resultados

la variable que obtiene un mejor resultado (tabla 32). El conjunto de las 5 variables explica un 55,71% del riesgo de ATG en las mujeres con antecedente de DMG.

**Tabla 31:** Factores de riesgo de ATG en mujeres con antecedente de DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) (16 variables, N= 660, p del modelo <0,001) .

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	1,94	1,19-3,16
<i>Nº puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG (4- tríada vs 2-3)</i>	2,15	1,19-3,87
<i>1-3 quintiles de la EG al diagnóstico de la DMG (&lt; 32 semanas) vs superiores</i>	1,93	1,26-2,93
<i>Quintil superior de la glucemia basal del TTOG diagnóstico (<math>\geq 5,5</math> mmol/L) vs inferiores</i>	1,6	1,02-2,51
<i>Quintil superior de la glucemia a los 120' del TTOG diagnóstico (<math>\geq 11,7</math> mmol/L) vs inferiores</i>	2,05	1,36-3,09
<i>4-5 quintiles del IMC pregestacional (<math>\geq 24</math> kg/m<sup>2</sup>) vs inferiores</i>	1,84	1,26-2,68

**Tabla 32:** Fracciones de riesgo de ATG atribuibles a las 6 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AFe) y en la totalidad de la población estudiada (AFp).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>AFe (%)</b>	<b>AFp (%)</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	48,4	3,37
<i>Nº puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG (4- tríada vs 2-3)</i>	53,45	2,91
<i>1-3 quintiles de la EG al diagnóstico de la DMG (&lt; 32 semanas) vs superiores</i>	48,1	27,46
<i>Quintil superior de la glucemia basal del TTOG diagnóstico (<math>\geq 5,5</math> mmol/L) vs inferiores</i>	37,65	8,04
<i>Quintil superior de la glucemia a los 120' del TTOG diagnóstico (<math>\geq 11,7</math> mmol/L) vs inferiores</i>	51,27	10,8
<i>4-5 quintiles del IMC pregestacional (<math>\geq 24</math> kg/m<sup>2</sup>) vs inferiores</i>	45,7	18,07
<i>Presencia de uno o más de los 5 predictores</i>		55,71

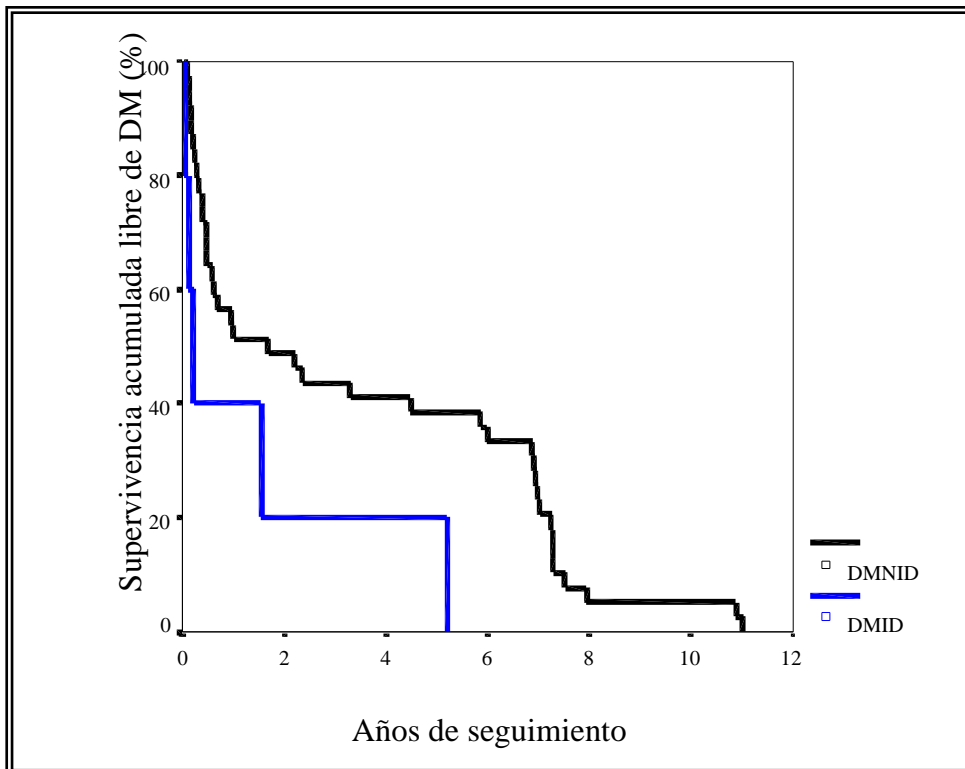
En resumen, el antecedente de ATG previa, tener 4 puntos alterados en el TTOG del diagnóstico intragestación o que éste se realice por tríada, una glucemia basal igual o superior a 5,5 mmol/L, una glucemia a los 120 minutos del TTOG

diagnóstico igual o superior a 11,7 mmol/L, una EG al diagnóstico inferior a 32 semanas y un IMC pregestacional igual o superior a 24 kg/m<sup>2</sup> son factores de riesgo independientes de desarrollar ATG al seguimiento. La presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada y una edad gestacional inferior a 32 semanas al diagnóstico de la DMG tienen la mejor AFe y AFp, respectivamente.

## 5. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES QUE DESARROLLAN DM SEGÚN EL TIPO DE DM.

Cinco de las 44 mujeres con DM presentan DMID y el desarrollo de la DM ha sido más precoz que en las mujeres con DMNID [0,21 años (0,05-5,21) vs 1,68 años (0,1-11,1),  $p < 0,05$ ] como puede observarse en la figura 5. El estudio bivariante de posibles variables predictoras no ha mostrado diferencias entre ambos grupos. Las glucemias a los 60 y 120 minutos del TTOG diagnóstico y el peso antes de la gestación se encuentran en el límite de la significación (tabla 33). No se ha realizado estudio multivariante debido al pequeño número de sujetos con DMID.

**Figura 5:** Desarrollo de DM durante el período de seguimiento según el tipo de DM.



**Tabla 33:** Estudio bivariante de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con DMG que desarrollaron DMID y DMNID.

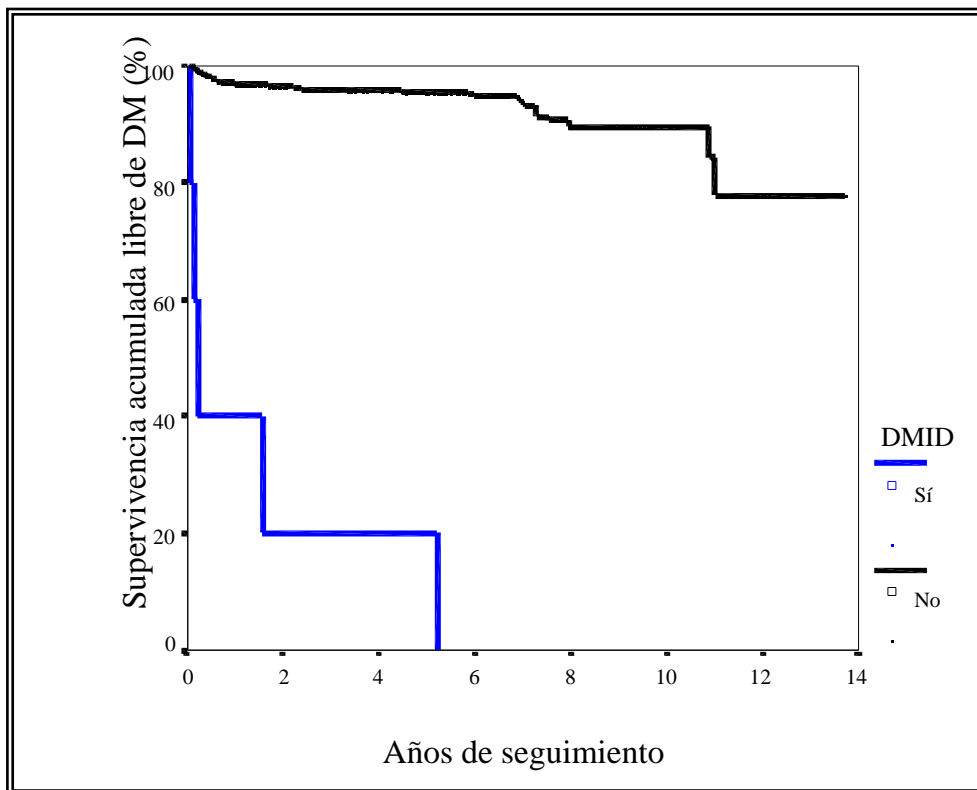
<b>Antecedentes</b>			
	<b>DMID</b>	<b>DMNID</b>	<b>p</b>
Historia familiar de DM (%)	1/5 (20)	24/39 (61,5)	ns
Antecedente de ATG (%)	2/5 (40)	9/39 (23,1)	ns
Gestaciones previas (%)	3/5 (60)	27/39 (69,2)	ns
AOD (%)	1/5 (20)	10/39 (25,6)	ns
Peso (kg)	57 (40,5-67,5)	69 (41-95)	ns
Talla (m)	1,58 (1,44-1,66)	1,58 (1,43-1,7)	ns
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	21,2 (17,3-30,4)	28,2 (18,1-36,2)	ns
<b>Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG</b>			
	<b>DMID</b>	<b>DMNID</b>	<b>p</b>
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	30 (24-38)	31 (25-43)	ns
EG al diagnóstico (semanas)	19 (14-33)	26 (9-36)	ns
TTOG al diagnóstico			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	5,7 (4,6-7,4)	5,4 (3,4-10,5)	ns
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	16,1 (13,4-19)	12,2 (9,4-16,1)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	15,7 (11,9-18,5)	11,2 (8,6-18,6)	ns
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	12,6 (6,4-14)	8,4 (4,6-14,6)	ns
▪ ABC	36,4 (30,8-47)	30,1 (25,9-44,7)	ns
▪ N° puntos alterados	3,5 (2-5)	3 (2-5)	ns
HbA1c al diagnóstico (DE)	1 (-1,8 a 6,1)	0,043 (-3,1 a 6,9)	ns
Tratamiento insulínico (%)	5/5 (100)	34/39 (87,2)	ns
Presencia de autoinmunidad (%)	1/3 (33)	2/32 (6,3)	ns
▪ ICA	2/5 (40)	4/37 (10,8)	ns
▪ AntiGAD	1/3 (33)	0/32 (0)	ns
▪ AntiIA2	0/3 (0)	0/32 (0)	ns
Prematuridad	1/5 (20)	3/36 (8,3)	ns
Macrosomía	1/5 (20)	0/37 (0)	ns
<b>Características del seguimiento</b>			
	<b>DMID</b>	<b>DMNID</b>	<b>p</b>
Edad al seguimiento (años)	30,4 (24,8-39,2)	36 (26,7-52,9)	ns
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (21,2-29,4)	31,5 (17,9-39,9)	ns
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0 (-0,96 a 2,83)	1,8 (-1,56 a 7,65)	ns



### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES QUE DESARROLLAN DMID RESPECTO A LAS QUE NO.

Se ha realizado el estudio comparativo de las variables previamente descritas entre las 5 mujeres que desarrollan DMID con el resto del grupo (mujeres con DMNID y mujeres no diabéticas), con el objetivo de discriminar factores predictores de dicho tipo de DM. En la figura 6 puede observarse la curva de desarrollo de DM en ambos grupos. No se observaron diferencias en el estudio univariante en ninguna de las variables, como se describe en la tabla 34.

**Figura 6:** Desarrollo de DM al seguimiento en las mujeres que presentan DMID comparado con el resto de mujeres con antecedente de DMG.



**Tabla 34:** Estudio bivariante de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con DMG que desarrollaron DMID comparado con el resto del grupo de mujeres estudiadas.

Antecedentes			
	No DMID	DMID	p
Historia familiar de DM (%)	370/687 (53,9)	1/5 (20)	ns
Antecedentes de ATG (%)	51/687 (7,4)	2/5 (40)	ns
Gestaciones previas (%)	441/686 (64,3)	3/5 (60)	ns
AOD (%)	91/686 (13,3)	1/5 (20)	ns
Peso (kg)	58,5 (40-99)	57 (40,5-67,5)	ns
Talla (m)	1,58 (1,42-1,8)	1,58 (1,44-1,66)	ns
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 (15,8-37,9)	21,2 (17,3-30,4)	ns
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG			
	No DMID	DMID	p
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	31 (17-44)	30 (24-38)	ns
EG al diagnóstico (semanas)	30 (6-39)	19 (14-33)	ns
TTOG al diagnóstico			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,9 (2,4-10,5)	5,7 (4,6-7,4)	ns
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	11,8 (7,7-17,7)	16,1 (13,4-19)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	10,3 (4,7-18,6)	15,7 (11,9-18,5)	ns
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	7,8 (1,8-15,8)	12,6 (6,4-14)	ns
▪ ABC	28,3 (23,6-44,7)	36,4 (30,8-47)	ns
▪ N° puntos alterados	2 (2-5)	3,5 (2-5)	ns
HbA1c al diagnóstico (DE)	-0,62 (-4,3 a 7)	1 (-1,9 a 6,1)	ns
Tratamiento insulínico (%)	466/688 (67,7)	5/5 (100)	ns
Presencia de autoinmunidad (%)	73/529 (13,8)	1/3 (33,3)	ns
▪ ICA	88/624 (14,1)	2/5 (40)	ns
▪ AntiGAD	7/529 (1,3)	1/3 (33,3)	ns
▪ AntiIA2	1/529 (0,2)	0/3 (0)	ns
Prematuridad	35/683 (5,1)	1/5 (20)	ns
Macrosomía	24/684 (3,5)	1/5 (20)	ns
Características del seguimiento			
	No DMID	DMID	p
Edad al seguimiento (años)	36,8 (18,2-52,9)	30,9 (24,8-39,2)	ns
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	24,5 (16,2-40,3)	27,3 (21,2-29,4)	ns
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,5 (-3,7 a 12,3)	0 (-1 a 2,8)	ns

El estudio multivariable se ha realizado siguiendo el mismo orden que los estudios previos, pero con la inclusión de antiGAD y ICA positividad.

- **1<sup>er</sup> análisis:** Todas las variables: no incluye ningún caso.
- **2<sup>o</sup> análisis:** No inclusión de las variables con un mayor número de casos perdidos (N= 229, 22 variables estudiadas): no muestra ningún factor predictor; debe destacarse que este estudio sólo incluye una mujer con DM.

- **3<sup>er</sup> análisis:** No inclusión de los marcadores de positividad para algún anticuerpo y para antiGAD (20 variables). En este análisis entran 423 mujeres, 3 con DMID, y las variables predictoras son: 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o la presencia de tríada, el quintil superior de la glucemia 60 minutos del TTOG diagnóstico y la presencia de macrosomía (p del modelo <0,001).
- **4<sup>o</sup> análisis:** No inclusión de la HbA1c (19 variables). En este estudio entran 499 mujeres, 3 con DMID y tiene una potencia estadística superior, siendo las variables incluidas en la última ecuación las mismas, exceptuando el quintil superior de la glucemia 60 minutos que se sustituye por la EG al diagnóstico de la DMG (p del modelo <0,001).
- **5<sup>o</sup> análisis:** No inclusión del IMC al seguimiento y el incremento del IMC (17 variables). En este estudio participan 602 mujeres, 5 con DMID, y las variables independientes son la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada, una EG al diagnóstico de la DMG inferior a 24 semanas y el quintil inferior del ABC (p del modelo =0,005) (tabla 35).

Al igual que en apartados anteriores se ha utilizado el último análisis, pero no se ha realizado estudio de las AFe y AFp debido al pequeño número de los sujetos incluidos con DMID.

**Tabla 35:** Factores de riesgo de DMID en mujeres con antecedente de DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Este estudio se ha realizado con 17 variables (N= 602, p =0,005 del modelo) .

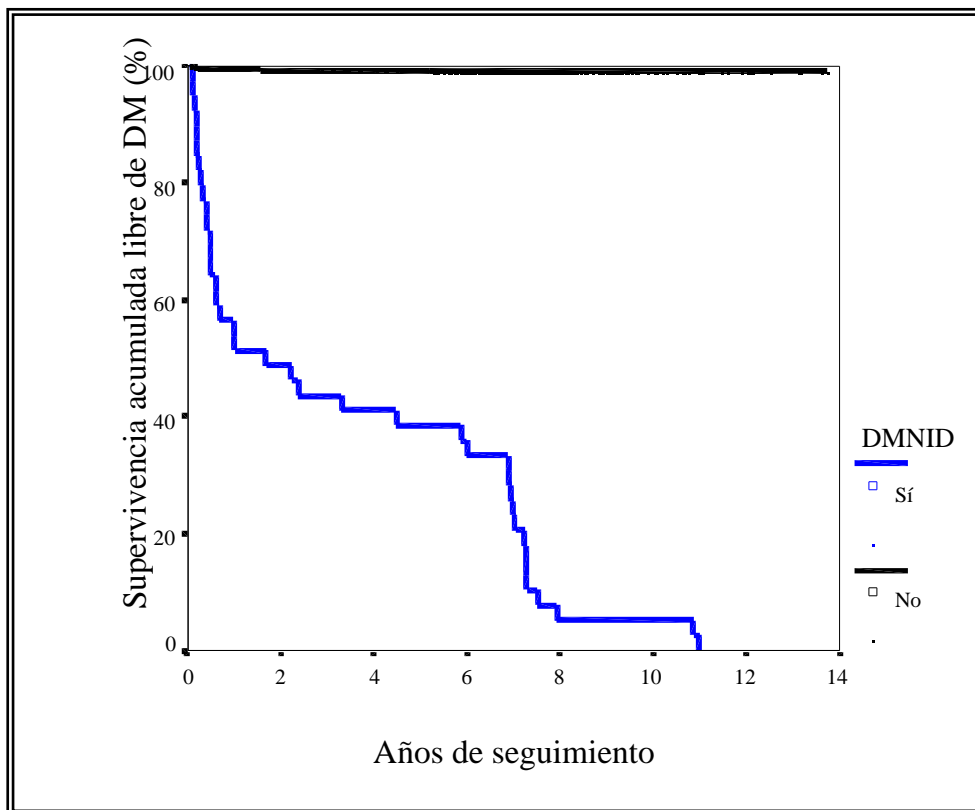
<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Nº puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG (4-tríada vs tríada)</i>	4,8	0,78-29,39
<i>Quintil inferior de la EG al diagnóstico de la DMG (&lt; 24 semanas) vs superiores</i>	10,28	1,13-93,66
<i>Quintil superior del ABC del TTOG diagnóstico (<math>\geq 30,6</math>) vs inferiores.</i>	118428,6	0-1,37x10 <sup>99</sup>

En resumen, las mujeres con antecedentes de DMG que desarrollan DMID tienen una EG al diagnóstico de la DMG más precoz, presentan con mayor frecuencia 4 puntos alterados en el TTOG del diagnóstico o éste se realiza por la presencia de tríada y tienen un ABC del TTOG diagnóstico superior.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES QUE DESARROLLAN DMNID RESPECTO A LAS QUE NO.

Con el objetivo de encontrar variables predictoras del desarrollo de DMNID, se han buscado diferencias en las variables estudiadas entre las mujeres que desarrollan DMNID y el resto de mujeres (incluyéndose en este último grupo las que desarrollan DMID). La curva de supervivencia y los resultados del estudio univariable se detallan en la figura 7 y la tabla 36.

**Figura 7:** Desarrollo de DM de las mujeres con DMNID comparado con el resto del grupo.



**Tabla 36:** Estudio bivariante de las características de antes, durante y después de la gestación en las mujeres con antecedente de DMG que desarrollaron DMNID comparado con el resto del grupo de mujeres estudiadas.

Antecedentes			
	No DMNID	DMNID	p
Historia familiar de DM (%)	347/653 (53,1)	24/39 (61,5)	ns
Antecedente de ATG (%)	44/653 (6,7)	9/39 (23,1)	ns
Gestaciones previas (%)	417/652 (64)	27/39 (69,2)	ns
AOD (%)	82/652 (12,6)	10/39 (25,6)	ns
Peso (kg)	58 (40-99)	69 (41-95)	< 0,001
Talla (m)	1,59 (1,42-1,8)	1,58 (1,43-1,7)	ns
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	23,1 (15,8-37,9)	28,2 (18,1-36,2)	< 0,001
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG			
	No DMNID	DMNID	p
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	31 (17-44)	31 (25-43)	ns
EG al diagnóstico (semanas)	31 (6-39)	26 (9-38)	< 0,001
TTOG al diagnóstico			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,9 (2,4-7,7)	5,4 (3,4-10,5)	< 0,001
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	11,8 (7,7-19)	12,2 (9,4-16,1)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	10,3 (4,7-18,5)	11,2 (8,6-18,6)	< 0,001
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	7,8 (1,8-15,8)	8,4 (4,6-14,6)	ns
▪ ABC	28,3 (23,6-47)	30,1 (25,9-44,7)	< 0,001
▪ N° puntos alterados	2 (2-5)	3 (2-5)	< 0,001
HbA1c al diagnóstico (DE)	-0,68 (-4,3 a 7)	0,04 (-3,1 a 6,9)	ns
Tratamiento insulínico (%)	437/654 (66,8)	34/39 (87,2)	ns
Presencia de autoinmunidad (%)	72/500 (14,4)	2/32 (6,3)	ns
▪ ICA	86/592 (14,5)	4/37 (10,8)	ns
▪ AntiGAD	8/500 (1,6)	0/32 (0)	ns
▪ AntiIA2	1/500 (0,2)	0/32 (0)	ns
Prematuridad	33/652 (5,1)	3/36 (8,3)	ns
Macrosomía	25/652 (3,8)	0/37 (0)	ns
Características del seguimiento			
	No DMNID	DMNID	p
Edad al seguimiento (años)	36,9 (18,2-52,6)	35,2 (26,7-52,9)	ns
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	24,4 (16,2-40,3)	31,5 (17,9-39,9)	< 0,001
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,5 (-3,7 a 12,3)	1,8 (-1,6 a 7,6)	ns

El estudio multivariable realizado ha mostrado los siguientes resultados:

- **1<sup>er</sup> análisis:** Utilizando las 25 variables cualitativas: 185 sujetos incluidos, 12 mujeres con DMNID. Las variables predictoras son el antecedente de ATG, el número de puntos alterados y el IMC al seguimiento (p del modelo <0,001).
- **2<sup>o</sup> análisis:** Sin inclusión de las variables con un mayor número de valores perdidos: entran 343 mujeres, 24 de ellas con DMNID, y las variables

predictoras son el antecedente de ATG, el número de puntos alterados y el quintil superior del IMC al seguimiento (p del modelo  $<0,001$ ).

- **3<sup>er</sup> análisis:** Sin inclusión de la positividad para anticuerpos: se han valorado 433 mujeres, 28 con DMNID, y las variables significativas son el antecedente de ATG, el número de puntos alterados, el quintil superior de la glucemia 120 minutos del TTOG diagnóstico y el del IMC pregestacional (p del modelo  $<0,001$ ).
- **4<sup>o</sup> análisis:** Sin inclusión de la HbA1c: entran 530 mujeres, 30 con DMNID, y las variables predictoras son las mismas que en el estudio anterior excepto la glucemia 120 minutos (p del modelo  $<0,001$ ).
- **5<sup>o</sup> análisis:** Sin inclusión del IMC al seguimiento y del incremento del IMC: entran 660 mujeres, 39 con DMNID, y las variables independientes son el antecedente de ATG, 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o la presencia de tríada, el quintil superior del ABC del TTOG diagnóstico y el quintil superior del IMC pregestacional (p del modelo  $<0,001$ ).

Al igual que en los análisis previos se ha utilizado el último análisis para la valoración de la predicción debido a su mayor potencia y a la inclusión de todos los sujetos con DMNID. En la tabla 37 puede observarse que el antecedente de ATG y el ABC del TTOG diagnóstico multiplican por 2,5 el riesgo de DMNID y que la presencia de 4 puntos alterados o el diagnóstico por tríada y el IMC pregestacional lo aumentan 3,5 veces.

Los valores de AFe oscilan entre 57,9-73,2%, siendo un IMC pregestacional igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> el que conlleva un mayor riesgo de DMNID para el grupo expuesto. Las AFp se encuentran entre 3,9-14,5% y es de nuevo el IMC

pregestacional el que representa una fracción etiológica superior en la totalidad del grupo estudiado (tabla 38).

**Tabla 37:** Factores de riesgo de DMNID en mujeres con antecedente de DMG. Resultado del estudio multivariable expresado por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). Este estudio se ha realizado con 16 variables (N= 660, p <0,001 del modelo) .

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	2,51	1,17-5,38
<i>Nº puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG (4-tríada vs 2-3)</i>	3,53	1,55-8,06
<i>Quintil superior del ABC (<math>\geq 30,6</math>) vs inferiores</i>	2,38	1,12-5,06
<i>Quintil superior del IMC pregestacional (<math>\geq 26,4 \text{ kg/m}^2</math>) vs inferiores</i>	3,73	1,97-7,05

**Tabla 38:** Fracciones de DMNID atribuibles a las 4 variables predictoras independientes en el estudio multivariable en el grupo expuesto (AFe) y en la totalidad de la población estudiada (AFp).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>AFe (%)</b>	<b>AFp (%)</b>
<i>Antecedente de ATG previa</i>	60,1	4,2
<i>Nº puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG (4-tríada vs 2-3)</i>	71,7	3,9
<i>Quintil superior del ABC (<math>\geq 30,6</math>) vs inferiores</i>	57,9	11,75
<i>Quintil superior del IMC pregestacional (<math>\geq 26,4 \text{ kg/m}^2</math>) vs inferiores</i>	73,2	14,5
<i>Presencia de uno o más de los 4 predictores</i>		41,2

En resumen, el antecedente de ATG, un IMC pregestacional igual o superior a  $26,4 \text{ kg/m}^2$ , la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG del diagnóstico o que éste se realice por la presencia de tríada y un ABC igual o superior a 30,6 son factores predictores independientes del desarrollo de DMNID al seguimiento. El IMC pregestacional igual o superior a  $26,4 \text{ kg/m}^2$  consigue los mejores valores de AFe y AFp.



## **6. ESTUDIO DE LA MUTACIÓN DE LA BASE 3243 DEL DNA MITOCONDRIAL**

Se ha realizado dicho a estudio 100 mujeres consecutivas, incluyendo casos con positividad para ICA y ATG posparto sin encontrarse dicha mutación en ninguna de ellas (0% rango 0-1,72%, IC 95%), por lo que no se ha extendido la búsqueda a la totalidad del grupo. Estos resultados se han confirmado posteriormente con el análisis no isotópico.

## **7. MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR: DIFERENCIAS ENTRE MUJERES CON ANTECEDENTES DE DMG Y CONTROLES.**

En este estudio han participado 347 mujeres, que han acudido a la visita de seguimiento de los 5 años.

### **7.1. CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EN QUE SE ESTUDIAN FRCV Y DIFERENCIAS RESPECTO AL GRUPO EN QUE ÚNICAMENTE SE ESTUDIA LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA Y AL GRUPO NO SEGUIDO**

Se ha comparado este subgrupo con las restantes 635 mujeres sin seguimiento para FRCV y con el grupo que ha realizado seguimiento para tolerancia a la glucosa. El estudio comparativo univariante con el grupo sin seguimiento para FRCV no ha objetivado diferencias en las características previas y del embarazo (tabla 39). La regresión logística multivariable, en cambio, ha destacado diferencias respecto a la glucemia basal (más baja) y una menor presencia de macrosomía en el grupo posteriormente estudiado para FRCV ( $p$  del modelo =0,001) (tabla 40).

**Tabla 39:** Características de las mujeres a las que se ha realizado o no estudio de FRCV.

<b>Antecedentes</b>			
	<i>Mujeres sin estudio FRCV</i>	<i>Mujeres con estudio FRCV</i>	<i>p</i>
<i>Historia familiar de DM (%)</i>	321/635 (50,6)	184/344 (53,5)	ns
<i>Antecedente de ATG (%)</i>	57/636 (9)	18/344 (5,2)	ns
<i>Gestaciones previas (%)</i>	435/635 (68,5)	221/344 (64,2)	ns
<i>AOD (%)</i>	99/635 (15,6)	38/344 (11)	ns
<i>Peso (kg)</i>	58 (40,5-113)	58,7 (40-95)	ns
<i>Talla (m)</i>	1,58 (1,42-1,8)	1,59 (1,44-1,74)	ns
<i>IMC pregestación (kg/m<sup>2</sup>)</i>	23,2 (15,9-42,5)	23,1 (16,8-37,9)	ns
<b>Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG</b>			
	<i>Mujeres sin estudio FRCV</i>	<i>Mujeres con estudio FRCV</i>	<i>p</i>
<i>Edad al diagnóstico de la DMG (años)</i>	31 (17-45)	31 (21-44)	ns
<i>EG al diagnóstico (semanas)</i>	30 (9-39)	30 (8-39)	ns
<i>TTOG al diagnóstico</i>			
▪ <i>Glucemia 0' (mmol/L)</i>	4,9 (2,8-9)	4,9 (3,1-7,7)	ns
▪ <i>Glucemia 60' (mmol/L)</i>	11,9 (6,5-18,6)	11,9 (7,9-17,7)	ns
▪ <i>Glucemia 120' (mmol/L)</i>	10,2 (5,9-18,6)	10,3 (4,7-15,8)	ns
▪ <i>Glucemia 180' (mmol/L)</i>	7,9 (1,8-14,6)	7,7 (3,4-14,2)	ns
▪ <i>ABC</i>	28,2 (23,5-47)	28,3 (23,8-37)	ns
▪ <i>Nº puntos alterados</i>	2 (2-4)	2 (2-4)	ns
<i>HbA1c al diagnóstico (DE)</i>	-0,56 (-4,78 a 6,91)	-0,84 (-4,29 a 3,66)	ns
<i>Tratamiento insulínico (%)</i>	411/637 (64,5)	217/344 (63,1)	ns
<i>Presencia de autoinmunidad (%)</i>	64/476 (13,4)	30/260 (11,5)	ns
▪ <i>ICA</i>	61/476 (12,8)	29/260 (11,2)	ns
▪ <i>AntiGAD</i>	8/476 (1,7)	3/260 (1,2)	ns
▪ <i>AntiIA2</i>	1/476 (0,2)	0/260 (0)	ns
<i>Prematuridad</i>	38/621 (6,1)	13/342 (3,8)	ns
<i>Macrosomía</i>	35/621 (5,6)	6/342 (3,8)	ns

**Tabla 40:** Características de las mujeres a las que se ha realizado o no estudio de FRCV. Análisis multivariante, se expresa por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) (p del modelo =0,001).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Glucemia 0' en el TTOG diagnóstico (mmol/L)</i>	0,78	0,64-0,95
<i>Macrosomía</i>	0,35	0,14-0,88

Por otro lado, la comparación univariante entre las mujeres cuyo seguimiento posparto ha conestado únicamente de tolerancia a la glucosa con las que han realizado el estudio de FRCV, ha mostrado diferencias respecto a la glucemia basal del TTOG

diagnóstico de la DMG, los niveles de HbA1c al diagnóstico de la DMG, así como, en la glucemia basal en el TTOG del seguimiento, edad al seguimiento, tiempo de seguimiento y en el incremento de IMC posparto (tabla 41). La regresión logística ha destacado la glucemia basal del TTOG diagnóstico, la necesidad de tratamiento insulínico y la macrosomía como variables independientes que identifican las mujeres que han realizado únicamente seguimiento para TTOG ( $p < 0,001$  del modelo) (tabla 42).

**Tabla 41:** Características de las mujeres a las que se ha realizado estudio de FRCV y de las que únicamente se ha estudiado tolerancia a la glucosa.

Antecedentes			
	Mujeres seguidas sin estudio FRCV	Mujeres seguidas con estudio FRCV	p
Historia familiar de DM (%)	189/351 (53,8)	184/344 (53,5)	ns
Antecedente de ATG (%)	36/351 (10,3)	18/344 (5,2)	ns
Gestaciones previas (%)	225/350 (64,3)	221/344 (64,2)	ns
AOD (%)	55/350 (15,7)	38/344 (11)	ns
Peso (kg)	59,1 (40,5-92)	58,5 (43-95)	ns
Talla (m)	1,58 (1,44-1,73)	1,58 (1,43-1,73)	ns
IMC pregestación (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 (17,1-36,6)	23,1 (17,8-38,9)	ns
Características de la gestación índice y del diagnóstico de la DMG			
	Mujeres seguidas sin estudio FRCV	Mujeres seguidas con estudio FRCV	p
Edad al diagnóstico de la DMG (años)	31 (20-43)	31 (21-44)	ns
EG al diagnóstico (semanas)	29 (9-39)	30 (8-39)	ns
TTOG al diagnóstico			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,9 (2,8-7,7)	4,9 (3,1-7,7)	<b>0,001</b>
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	11,9 (7,7-18,6)	11,9 (8,1-17,7)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	10,3 (5,9-18,6)	10,3 (4,7-15,8)	ns
▪ Glucemia 180' (mmol/L)	7,8 (1,8-14,2)	7,6 (3,4-14,2)	ns
▪ ABC	28,2 (24,3-47)	28,3 (23,8-36,9)	ns
▪ N° puntos alterados	2 (2-4)	2 (2-4)	ns
HbA1c al diagnóstico (DE)	-0,68 (-4,29 a 6,91)	0,84 (-4,29 a 3,66)	<b>&lt; 0,001</b>
Tratamiento insulínico (%)	256/352 (72,7)	217/344 (63,1)	ns
Presencia de autoinmunidad (%)	45/275 (16,4)	30/260 (11,5)	ns
▪ ICA	43/275 (15,6)	29/260 (11,2)	ns
▪ AntiGAD	5/275 (1,8)	3/260 (1,2)	ns
▪ AntiIA2	1/275 (0,4)	0/260 (0)	ns
Prematuridad	23/348 (6,6)	13/342 (3,8)	ns
Macrosomía	19/350 (5,4)	6/342 (1,8)	ns
Características del seguimiento			
	Mujeres seguidas sin estudio FRCV	Mujeres seguidas con estudio FRCV	p
Edad al seguimiento (años)	33,4 (21,8-45,3)	39,2 (23,8-49,6)	<b>&lt; 0,001</b>
IMC al seguimiento (kg/m <sup>2</sup> )	24,3 (16,2-39,5)	24,4 (17,9-40,3)	ns
Incremento del IMC (kg/m <sup>2</sup> )	0,66 (-3,65 a 8,49)	1,46 (-3,54 a 8,57)	<b>&lt; 0,001</b>
TTOG al seguimiento			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	5,2 (3,7-13,1)	4,9 (4-8,4)	<b>&lt; 0,001</b>
▪ Glucemia 30' (mmol/L)	8,8 (5,4-18)	8,8 (4,7-15,1)	ns
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	8,5 (3,3-24)	8,5 (3,8-17,6)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	5,9 (2,2-30,5)	5,7 (1,9-15,3)	ns
▪ ABC	22,8 (14,2-63,8)	22,7 (13,4-43,3)	ns

**Tabla 42:** Características de las mujeres con estudio de FRCV y de las que sólo se ha estudiado la tolerancia a la glucosa. Análisis multivariante, se expresa por el riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) (p del modelo <0,001).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>RR</b>	<b>IC95%</b>
<i>Glucemia 0' del TTOG diagnóstico</i>	0,44	0,29-0,67
<i>Necesidad de tratamiento insulínico</i>	0,7	0,5-0,98
<i>Macrosomía</i>	0,39	0,15-1,02

En resumen, el subgrupo con seguimiento a los 5 años y en el que se ha realizado el estudio de marcadores cardiovasculares tiene niveles de glucemia basal al diagnóstico inferiores, además de una menor frecuencia de macrosomía y de necesidad de tratamiento insulínico.

## **7.2. MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LAS MUJERES CON ANTECEDENTES DE DMG Y CONTROLES**

A continuación pueden observarse los resultados del estudio comparativo entre las mujeres con DMG seguidas a largo plazo y las 70 mujeres controles. En la tabla 43 se describen las características de los sujetos y del estudio analítico, así como la significación del estudio estadístico univariante. En la figura 8 se observa la supervivencia libre de ATG y DM en ambos grupos. La tabla 44 muestra la frecuencia de sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), FRCV y síndrome metabólico (ATG+HTA+DLP) en ambos grupos. Se ha valorado la presencia de alteraciones lipídicas como DLP (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipoHDL y/o DLP mixta) y como DLP diabética (hipertrigliceridemia + hipoHDLc).

Las mujeres con antecedentes de DMG tienen unas glucemias superiores en todos los puntos del TTOG, además de unos niveles de VLDL superiores; en cambio, no se han observado diferencias en los demás parámetros lipídicos ni tensionales. Las

mujeres con DMG tienen una mayor incidencia acumulada de ATG, aunque la de DM no consigue significación estadística. Tampoco se han encontrado diferencias en la frecuencia de DLP, DLP diabética, HTA, síndrome metabólico o hábito tabáquico. La distribución en ambos grupos de HTA + DLP según la presencia de ATG o DM no alcanza significación estadística (controles 5,9%, DMG-normotolerantes 5,7%, DMG-IGT 14,7%, DMG-DM 15,4), que sí se observa tras la agrupación en mujeres normotolerantes y con ATG, con una mayor prevalencia de ambos factores de riesgo en las últimas (controles y DMG-normotolerantes 5,8%; DMG-ATG 14,9%;  $p=0,029$ ).

La regresión logística, utilizando como variable dependiente la condición de control o antecedente de DMG y como variables independientes HTA, HTA sistólica, HTA diastólica, DLP, DLP diabética, hipoHDLc, hiperLDLc y ATG como variables cualitativas y peso, talla e IMC como cuantitativas, destaca una mayor frecuencia de ATG y de HTA sistólica en las mujeres con antecedentes de DMG con una predicción del 83,1% de los casos ( $p < 0,001$  del modelo) (tabla 45).

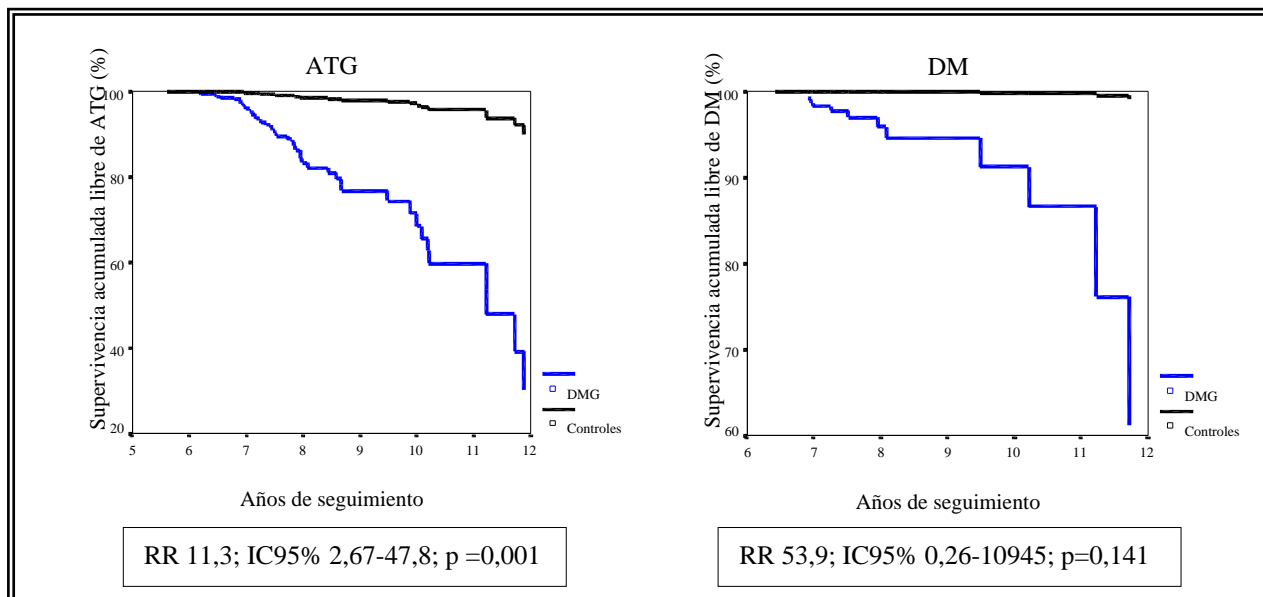
**Tabla 43:** Descripción y análisis univariante de los antecedentes, características del seguimiento y resultados analíticos de las mujeres con antecedente de DMG y las controles.

Antecedentes			
	Mujeres controles	Mujeres con DMG	p
Antecedentes familiares de DM (%)	29/69 (42)	185/347 (53,3)	ns
Gestaciones posteriores (%)	16/70 (22,9)	82/339 (24,2)	ns
DMG posteriores (%)	2/70 (2,9)	51/339 (15)	0,003 <sup>#</sup>
Edad al seguimiento (años)	39,2 (29,1-51,4)	40,3 (30,6-53,1)	ns
Características del seguimiento			
	Mujeres controles	Mujeres con DMG	p
Peso (kg)	61,2 (42,7-90)	63,9 (42,5-99)	ns
Talla (m)	1,59 (1,44-1,77)	1,57 (1,47-1,7)	ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,4 (18,3-38,4)	24,8 (17,9-40,2)	ns
TA sistólica (mmHg)	110 (80-140)	120 (85-180)	0,038 <sup>#</sup>
TA diastólica (mmHg)	70 (50-100)	78 (50-100)	0,028 <sup>#</sup>
ICC	0,79 (0,67-0,92)	0,82 (0,73-1,02)	0,002 <sup>#</sup>
Período de seguimiento (años)	7,3 (3,5-13,3)	7,2 (5,3-13,1)	0,018 <sup>#</sup>
Nº cigarrillos/día	0 (0-30)	0 (0-40)	ns
Resultados analíticos			
TTOG al seguimiento			
▪ Glucemia 0' (mmol/L)	4,8 (3,8-6)	5 (4,2-7,4)	<b>0,001</b>
▪ Insulinemia 0' (pmol/L)	68,4 (34,8-165,6)	61,2 (28,2-337,8)	ns
▪ Glucemia 30' (mmol/L)	7,4 (4,2-10)	9 (5,6-14,1)	<b>&lt;0,001</b>
▪ Insulinemia 30' (pmol/L)	461 (148-2930)	371,3 (62-2637,7)	0,05 <sup>#</sup>
▪ Glucemia 60' (mmol/L)	6,2 (2,8-11,7)	8,9 (4,8-17,6)	<b>&lt;0,001</b>
▪ Insulinemia 60' (pmol/L)	505 (175,7-4647)	531 (98,5-3374)	ns
▪ Glucemia 120' (mmol/L)	4,9 (2,3-8,5)	6,2 (3,6-14)	<b>&lt;0,001</b>
▪ Insulinemia 120' (pmol/L)	384 (62,2-4690)	470,4 (118-3191)	0,009 <sup>#</sup>
ABC del TTOG al seguimiento	18,4 (10,7-27,8)	23,4 (15,65-39,85)	<b>&lt;0,001</b>
CT (mmol/L)	5,1 (3,7-7)	5,2 (3,8-8,2)	ns
Tg (mmol/L)	0,69 (0,33-2,17)	0,85 (0,4-4)	0,029 <sup>#</sup>
HDLc (mmol/L)	1,5 (0,8-2,2)	1,4 (0,8-2,6)	ns
LDLc (mmol/L)	3,2 (2,2-5,3)	3,4 (2,1-6,4)	ns
VLDLc (mmol/l)	0,18 (0,02-0,86)	0,35 (0,06-1,26)	<b>&lt;0,001</b>
Lp(a) (mg/L)	229 (2,1-2131)	173 (23,7-2616)	ns

<sup>#</sup> no significativo tras aplicar la corrección de Bonferroni.



**Figura 8:** Supervivencia acumulada libre de ATG y DM en las mujeres con antecedente de DMG y las controles.



**Tabla 44:** Prevalencia de sobrepeso, FRCV y síndrome metabólico en las mujeres con antecedente de DMG y las controles. Análisis univariante.

Variables	Mujeres control	Mujeres con DMG	p
IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> (%)	33/70 (47,1)	165/346 (47,7)	ns
ATG (%)	2/70 (2,9)	48/347 (13,8)	<b>0,001</b>
HTA (%)	9/70 (12,9)	80/343 (23,3)	ns
▪ HTA sistólica (%)	3/70 (4,3)	53/343 (15,5)	ns
▪ HTA diastólica (%)	9/70 (12,9)	68/343 (19,8)	ns
DLP (%)	18/70 (25,7)	91/347 (26,2)	ns
▪ Hipertrigliceridemia (%)	1/70 (1,4)	7/347 (2)	ns
▪ Hipercolesterolemia (%)	10/70 (14,3)	52/347 (15)	ns
▪ HipoHDL (%)	8/70 (11,4)	40/347 (11,5)	ns
▪ HiperLDL (%)	13/70 (18,6)	59/347 (17)	ns
DLP diabética (%)	9/70 (12,9)	42/347 (12,1)	ns
Hábito tabáquico	24/70 (34,3)	115/346 (33,2)	ns
≥ 1 factor de riesgo (%)	39/70 (55,7)	217/342 (63,5)	ns
Síndrome metabólico (%)	0/70 (0)	7/343 (2)	ns

**Tabla 45:** FRCV en mujeres con antecedente de DMG y controles. Regresión logística multivariante utilizando la categoría inicial como variable dependiente y los FRCV como predictores. Se expresa como la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) (predicción 83,1%;  $p < 0,001$  del modelo).

<b>Variable predictora independiente</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
<i>ATG</i>	4,41	1,04-18,72
<i>HTAs</i>	3,35	1,01-11,15

En segundo lugar, se ha repetido el estudio comparativo entre mujeres con antecedente de DMG y controles, seleccionando aquellas mujeres que no presentaban ATG al seguimiento. El estudio univariante ha mostrado diferencias en las glucemias a los 30 y 60 minutos y el ABC del TTOG del seguimiento, y en los niveles de VLDLc, sin encontrarse diferencias en el análisis multivariante.

En resumen, las mujeres con antecedente de DMG tienen un mayor riesgo de ATG y de HTA sistólica al seguimiento como grupo, que no se manifiesta en aquellas que son normotolerantes al seguimiento.

## **8. SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA: DIFERENCIAS ENTRE MUJERES CON ANTECEDENTES DE DMG Y CONTROLES**

### **8.1. ELECCIÓN DEL MÉTODO PARA CALCULAR LA SECRECIÓN Y LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA**

Para la elección del método a utilizar se ha calculado la secreción, la sensibilidad y el producto de ambas en 35 mujeres controles normotolerantes (edad media  $29,8 \pm 2,9$  años, IMC  $22,6 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup>) mediante los distintos índices antes descritos y se ha analizado la relación de las 21 combinaciones posibles (6 a partir de los índices basales y 15 a partir de los obtenidos con el TTOG). El cálculo de la función de la célula  $\beta$  a partir del TTOG (IRG-30 e IRG-SOG) ha sido imposible en 7 mujeres cuyos índices dan valores negativos o infinitos. El análisis posterior se ha realizado tras la extracción de los 7 casos imposibles y un caso extremo. En la tabla 46 puede observarse los valores de cada índice en las 27 mujeres restantes, que se han expresado en las unidades previamente descritas en la literatura. En la tabla 47 se muestra el resultado del producto de la secreción y la sensibilidad y, en la 48, el valor de las  $r^2$  y de las  $k$  de las combinaciones entre ambos parámetros. Sólo 8 de las 21 combinaciones entre secreción y sensibilidad a la insulina se ajustaron a una curva hiperbólica: todas las realizadas con las medidas basales (6/6) y 2 de las obtenidas mediante el TTOG (índice de Matsuda-índice de Stumvoll y GI-SOG-índice de Stumvoll), siendo la mejor relación la compuesta por Sec-HOMA y GI-B ( $r^2$  0,802,  $p < 0,001$ ) (figura 9).

**Tabla 46:** Índices de secreción y sensibilidad a la insulina calculados a partir mediciones basales y tras TTOG en el grupo de mujeres controles que no presentaban valores imposibles ni extremos.

<b><i>I. Secreción de insulina</i></b>	<b>Media ± DE</b>
<b><i>Índice basal</i></b>	
<i>Sec-HOMA</i> %	89,9 ± 50,1
<b><i>Índices obtenidos por TTOG</i></b>	
<i>IRG--30</i> mU/mmol	24,4 ± 21,2
<i>IRG-SOG</i> 10 <sup>-4</sup> UI·mg <sup>-1</sup>	2,89 ± 2,88
<i>Stumvoll</i> pM·L	1306,1 ± 591,4
<b><i>I. Resistencia a la insulina</i></b>	<b>Media ± DE</b>
<b><i>Índices basales</i></b>	
<i>FISI</i> mUI <sup>-1</sup> ·l	0,13 ± 0,05
<i>Sens-HOMA</i> %	120,5 ± 50,4
<i>Sens-FIRI</i> mmol <sup>-1</sup> ·mUI <sup>-1</sup> ·l·l	0,7 ± 0,29
<i>GI-B</i> 10 <sup>4</sup> U <sup>-1</sup> ·mg	11,3 ± 4,1
<i>Raynaud</i> mL·μU <sup>-1</sup>	5,25 ± 2,0
<i>ISI-B</i> pmol <sup>-1</sup> ·l·mmol <sup>-1</sup> ·L	1,01 ± 0,42
<b><i>Índices obtenidos por TTOG</i></b>	
<i>Insulinemia 120'</i> pmol <sup>-1</sup> ·l	0,0047 ± 0,003
<i>Cederholm</i> mg·mmol <sup>-1</sup> ·mU <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ·l·l	63,5 ± 10,8
<i>Matsuda</i> 10 <sup>-4</sup> U <sup>-1</sup> ·ml·mg <sup>-1</sup> ·ml	5,71 ± 2,07
<i>ISI-SOG</i> pmol <sup>-1</sup> ·l·h <sup>-1</sup> ·mmol <sup>-1</sup> ·l·h <sup>-1</sup>	1,04 ± 0,44
<i>GI-SOG</i> 10 <sup>4</sup> U <sup>-1</sup> ·mg	2,65 ± 1,28

**Tabla 47:** Producto de los índices de secreción de insulina por los de resistencia a la insulina en mujeres controles que no presentaban valores imposibles ni extremos.

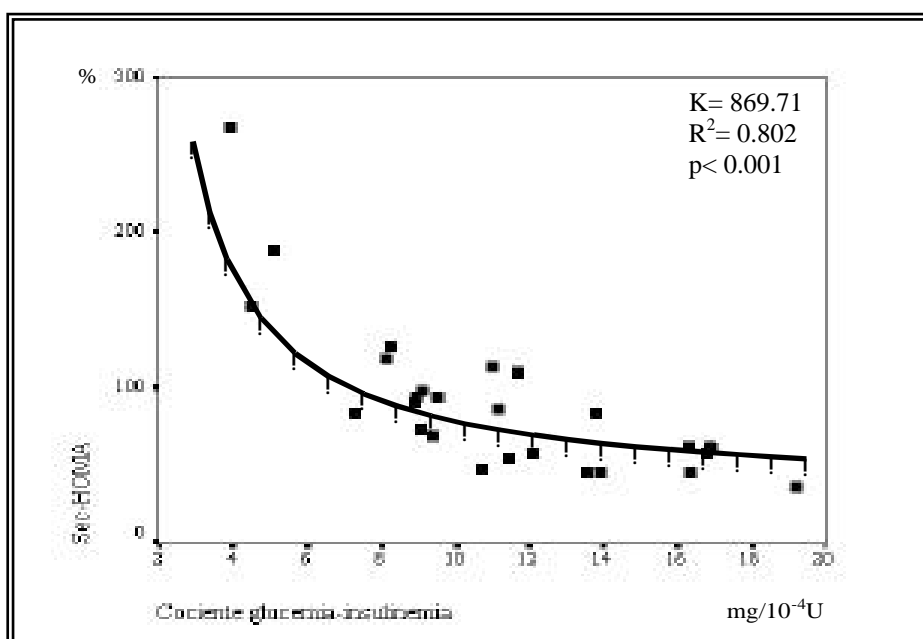
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
<i>Índices basales</i>				
<i>SecHOMA x FISI</i>	4,72	16,86	10,24	4,36
<i>SecHOMA x SensHOMA</i>	3398,23	17337,91	9574,46	3818,03
<i>SecHOMA x SensFIRI</i>	19,66	100,33	55,41	22,1
<i>SecHOMA x GI-B</i>	513,3	1283,26	863,72	209,84
<i>SecHOMA x Raynaud</i>	189,06	675,22	410,32	132,5
<i>SecHOMA x ISI-B</i>	28,67	145,89	80,64	32,1
<i>Índices obtenidos del TTOG</i>				
<i>IRG-30 x Ins120</i>	0,028	0,36	0,099	0,082
<i>IRG-30 x Cederholm</i>	227,68	5860,30	1571,14	1441,8
<i>IRG-30 x Matsuda</i>	23,45	527,68	127,04	110,48
<i>IRG-30 x ISI-SOG</i>	5,95	126,55	23,35	24,2
<i>IRG-30 x GI-SOG</i>	21,37	240,49	52,94	43,38
<i>IRG-SOG x Ins120</i>	0,002	0,60	0,013	0,015
<i>IRG-SOG x Cederholm</i>	24,72	995,61	194,52	224,39
<i>IRG-SOG x Matsuda</i>	2,55	67,02	15,18	15,83
<i>IRG-SOG x ISI-SOG</i>	0,54	12,82	2,92	3,5
<i>IRG-SOG x GI-SOG</i>	2,14	23,58	6,28	6,12
<i>Stumvoll x Ins120</i>	2,41	12,3	5,4	2,61
<i>Stumvoll x Cederholm</i>	25673,84	180744,84	81239,98	34235,68
<i>Stumvoll x Matsuda</i>	2644,47	12351,67	6712,36	2218,85
<i>Stumvoll x ISI-SOG</i>	671,24	2147,79	1196,77	433,97
<i>Stumvoll x GI-SOG</i>	2093,3	4597,77	2910,6	628,62

**Tabla 48:**  $R^2$  y k del ajuste de los índices de secreción y sensibilidad a una relación hiperbólica en mujeres controles.

<i>Índices basales</i>							
Sensibilidad a la insulina → Secreción de insulina ←	<i>FISI</i>	<i>Sens-HOMA</i>	<i>Sens-FIRI</i>	<i>GI-B</i>	<i>Raynaud</i>	<i>ISI-B</i>	<i>Total</i>
<i>Sec-HOMA</i>	0.624 <sup>a</sup>	0.386 <sup>a</sup>	0.386 <sup>a</sup>	0.802 <sup>a</sup>	0.624 <sup>a</sup>	0.387 <sup>a</sup>	<b>6/6</b>
<i>Índices obtenidos por TTOG</i>							
Sensibilidad a la insulina → Secreción de insulina ↓	<i>Sens-Ins120</i>	<i>Cederholm</i>	<i>Matsuda</i>	<i>ISI-SOG</i>	<i>GI-SOG</i>	<i>Total</i>	
<i>IRG-30</i>	0.065	0.057	0.008	0.015	0.268	<b>0/5</b>	
<i>IRG-SOG</i>	0.022	0.131	0.070	0.185	0.092	<b>0/5</b>	
<i>Índice de Stumvoll</i>	0.062	0.100	0.365 <sup>a</sup>	0.269	0.685 <sup>a</sup>	<b>2/5</b>	
Total	<b>0/3</b>	<b>0/3</b>	<b>1/3</b>	<b>0/3</b>	<b>1/3</b>	<b>2/15</b>	

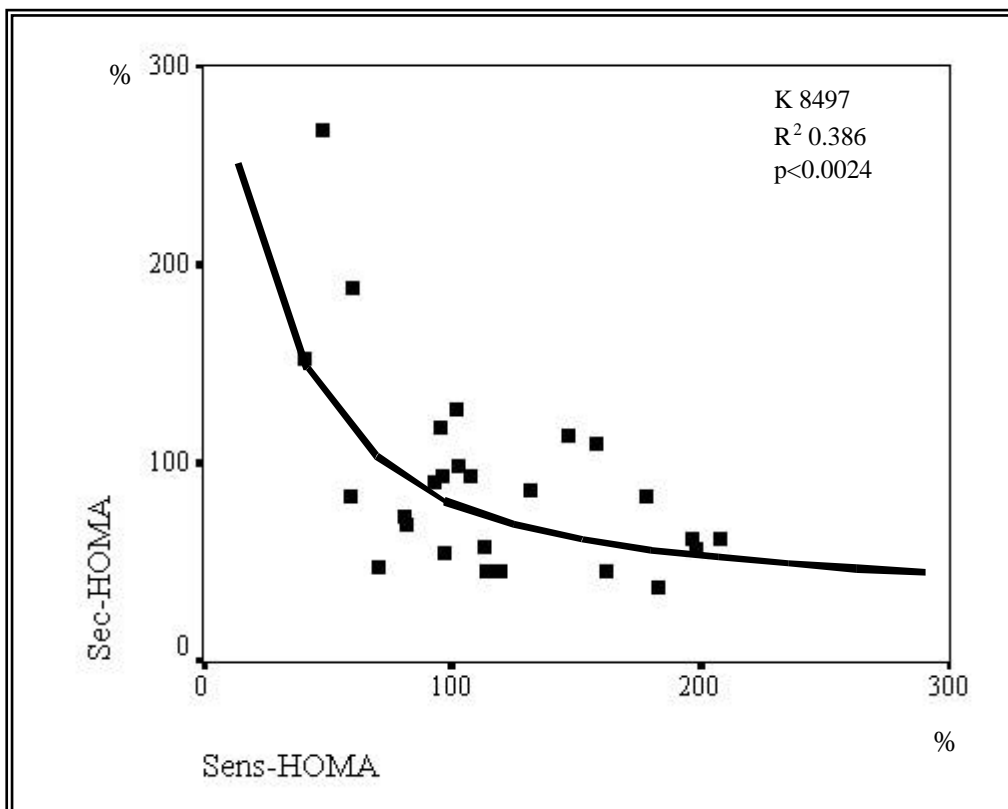
<sup>a</sup>p < 0,0024

**Figura 9:** Representación de la relación entre el índice de sensibilidad y el de secreción (GI, Sec-HOMA) obtenidos en mujeres controles que mejor se ajusta a una relación hiperbólica.



La mejor relación se observa con la combinación de GI-B, como índice de resistencia, y Sec-HOMA, como índice de secreción de insulina. Sin embargo, se han utilizado los índices Sec-HOMA y Sens-HOMA, respectivamente, para el estudio de secreción y sensibilidad a la insulina al seguimiento en las mujeres con antecedentes de DMG y controles. El motivo es que además de observarse una relación hipérbolica aceptable entre ambos índices (figura 10), se ha descrito ampliamente en la literatura su correlación con los métodos de referencia (Matthews 1985, Emoto 1999, Hermans 1999b, Matsuda 1999, Bonora 2000, Taniguchi 2000) y que asimismo se ha estudiado su capacidad de discriminación y su validez en situaciones de alteración de la tolerancia a la glucosa. Así, aunque algunos autores han descrito una menor precisión de Sens-HOMA en sujetos con DM, atribuido a una posible sobreestimación de la IR debida a la hiperglucemia basal (Brun 2000, Tripathy 2000), otros estudios realizados en sujetos con DMNID, en tratamiento con dieta o con hipoglucemiantes orales, han mostrado que tanto Sec-HOMA como Sens-HOMA son precisos cuando se comparan con los métodos de referencia (Hermans 1999a; Hermans 1999b, Emoto 1999, Bonora 2000, Taniguchi 2000, Stumvoll 2000b).

**Figura 10:** Relación entre el índice de sensibilidad y el de secreción (Sens-HOMA, Sec-HOMA) obtenidos en las 27 mujeres controles.



Se han calculado los índices Sec-HOMA y Sens-HOMA en la población control y su distribución por percentiles, los cuales se han considerado valores de normalidad para poder comparar con el grupo de mujeres con antecedentes de DMG.

## **8.2. ESTUDIO DE LOS ÍNDICES DE SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD EN LAS MUJERES CON ANTECEDENTES DE DMG Y LAS CONTROLES**

El cálculo de los índices de secreción y sensibilidad se ha realizado en un subgrupo de 69 mujeres controles y 135 con antecedentes de DMG, ambos consecutivos.



Los resultados del cálculo de Sec-HOMA y Sens-HOMA se detallan en la tabla 49, al igual que el resultado del estudio estadístico. Como puede observarse, no se han encontrado diferencias en cuanto a la sensibilidad a la insulina entre los dos grupos, pero sí en la secreción y en la secreción corregida por la sensibilidad. El análisis de la varianza muestra diferencias en la sensibilidad a la insulina según la tolerancia a la glucosa. Al realizarse posteriormente comparaciones entre los distintos subgrupos (tolerancia normal a la glucosa, ATG y DM) destaca una menor sensibilidad en aquellas mujeres con ATG respecto tanto al grupo control normotolerante (se han excluido las dos mujeres con IGT), como respecto a las mujeres con DMG normotolerantes (tabla 50). Respecto a la secreción y a ésta corregida por la sensibilidad, el antecedente de DMG conlleva niveles inferiores en ambos. En el último caso, se encuentran diferencias entre todos los subgrupos de tolerancia a la glucosa, con una alteración progresiva según el grado de ATG. En las figuras 11 se representan los índices de secreción y sensibilidad de las mujeres controles descritas en el apartado anterior, así como de las mujeres con DMG y de las controles con un mismo período de evolución posparto. El producto de ambos índices en las mujeres con antecedente de DMG se sitúa en el percentil 36 y el de las controles en el 43. Debe destacarse que no hay diferencias entre ambos grupos respecto a la edad y el IMC al seguimiento.

**Tabla 49:** Índices de secreción y sensibilidad por el método HOMA, y productos de ambos parámetros: comparación un subgrupo de 135 mujeres con antecedentes de DMG y las controles.

	Mujeres control	Mujeres con DMG	p
<i>Sec-HOMA (%)</i>	91,7 (41,5-538,2)	71,84 (16,8-213,4)	0,001
<i>Sens-HOMA (%)</i>	90,22 (32,1-218)	100,7 (15,1-442,9)	0,857
<i>Sens-HOMA x Sec-HOMA</i>	8168 (3398-44713)	6796 (1766-25486)	<0,001

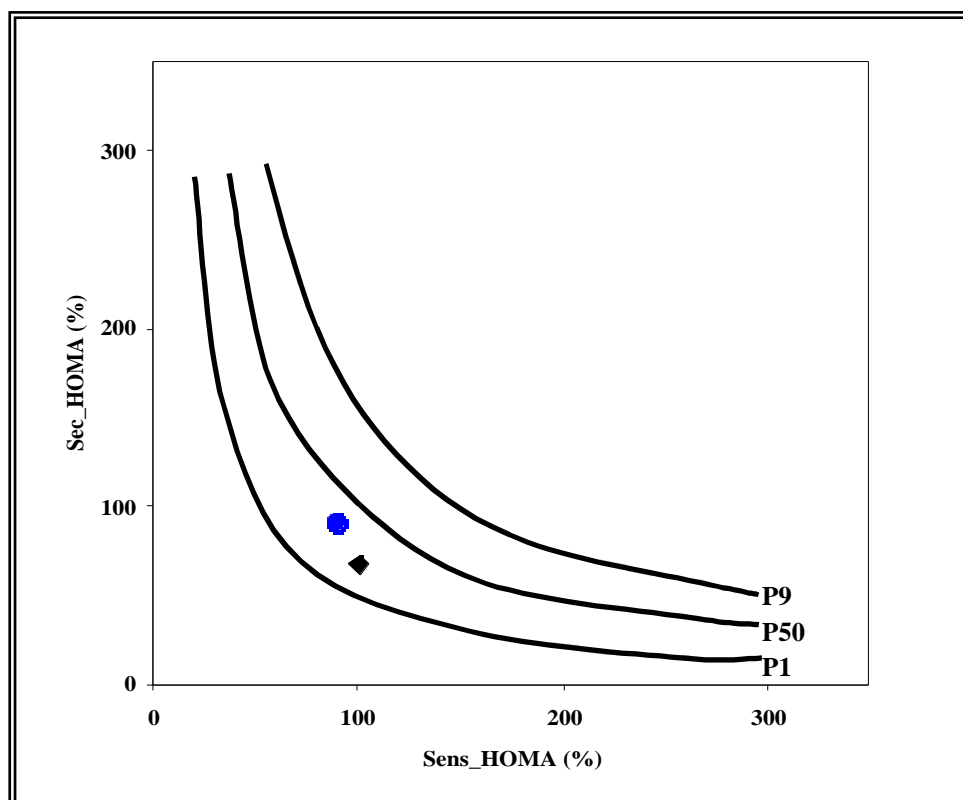
**Tabla 50:** Secreción, sensibilidad a la insulina y producto de ambos según la tolerancia a la glucosa en mujeres control y con DMG estudiadas después del parto.

	Sec-HOMA (%)	Sens-HOMA (%)	Sens-HOMAxSec-HOMA
<i>Controles normotolerantes</i>	91,7	95,6	8169
<i>DMG normotolerantes</i>	71,8 <sup>#</sup>	110,7	7430 <sup>#</sup>
<i>DMG-IGT</i>	64,6 <sup>#</sup>	70,6 <sup>#*</sup>	3821 <sup>#*</sup>
<i>DMG-DM</i>	102,5	52,4 <sup>#*</sup>	3214 <sup>#*</sup>

<sup>#</sup> p <0,05 respecto a controles normotolerantes.

\* p <0,05 respecto a DMG normotolerantes.

**Figura 11:** Representación de la situación respecto a la población control del producto entre Sec-HOMA y Sens-HOMA de las mujeres con antecedentes de DMG (◊) y las controles (●).



Al igual que en el apartado previo, se ha repetido el estudio seleccionando aquellas mujeres con antecedentes de DMG que no presentan ATG al seguimiento, con resultados similares ( $p=0,002$  y  $p=0,006$  para secreción y secreción corregida por la sensibilidad, respectivamente). Las medianas de secreción, sensibilidad y el producto de ambas se hallan en los percentiles 46, 53 y 38, respectivamente.

En resumen, las mujeres con antecedentes de DMG estudiadas tienen un índice de secreción inferior, además de una menor secreción por el grado de sensibilidad a la insulina. Las mujeres con ATG presentan además una menor sensibilidad a la insulina.

## ***DISCUSIÓN***

## **1. RIESGO DE DESARROLLAR DM Y ATG AL SEGUIMIENTO**

### **1.1. INCIDENCIA ACUMULADA DE DM Y ATG AL SEGUIMIENTO**

Como se ha indicado previamente, se han descrito incidencias acumuladas de DM a medio plazo (en los primeros 10 años de seguimiento) entre 7-62% y de IGT entre 4,3-19,5% (Pettitt 1980, Fuhrmann 1988, Ali 1990, Benjamin 1993, Metzger 1993, Counstan 1993, Kaufmann 1995, Füchtenbusch 1997, Herranz 1998). La incidencia acumulada de DM en este estudio se encuentra entre las más bajas y la de ATG no es posible compararla como tal, dado que en nuestro estudio se ha valorado como la suma de DM, ITG y alteración de la glucemia basal. Al desglosar esta cifra en sus componentes, la incidencia acumulada de ATG no diabética es del 28,7%, correspondiendo el 70% de los casos a ITG y el resto a alteraciones de la glucemia basal. Esta incidencia acumulada de ATG no diabética es elevada al comparar con la de otros estudios y especialmente con la de DM, lo que indica un mayor riesgo de DM futura (Alberti 1998, Vaccaro 1999). Por otro lado, la diferencia con el grupo control muestra un claro aumento del riesgo de ATG y DM en las mujeres con antecedentes de DMG, el cual es probablemente superior si consideramos que el grupo control tiene una edad y tiempo de evolución superiores a las mujeres con antecedentes de DMG en el momento del seguimiento y que además tenían unas glucemias en el test de O'Sullivan superiores al resto de la población gestante normotolerante de la cual procedían. Finalmente, este hecho se reafirma al comparar con los datos publicados en población catalana, que muestran una incidencia acumulada de DM según los criterios de la OMS-1985 en mujeres de 25-44 años del 1,7% (0,6-2,8) y de IGT del 8,3% (5,9-10,7) (Castell 1999).

Las diferencias con los estudios previos pueden ser debidas a varios factores como:

- a) Los criterios diagnósticos de DMG durante la gestación: como se ha comentado previamente, criterios más estrictos en el diagnóstico de DMG pueden dar lugar a una mayor prevalencia de DM posterior. Los criterios utilizados en este estudio son los del 2º y 3º Workshop-Conferences (NDDG), también utilizados por otros estudios con una incidencia acumulada superior de ATG a medio plazo (Metzger 1994, Kaufmann 1995, Herranz 1998) por lo que ello no justificaría dichas diferencias en el riesgo posterior de ATG.
- b) Un protocolo exhaustivo de despistaje de DMG durante la gestación: en la mayoría de estudios se realiza el test de despistaje de DMG sólo en el segundo trimestre de la gestación. Las mujeres diagnosticadas en el tercer trimestre probablemente presentan una menor alteración metabólica y, dado que el grado de alteración metabólica durante la gestación es un factor de riesgo de ATG posterior, el conjunto de las mujeres diagnosticadas en nuestro centro tendrían un riesgo menor.
- c) La población estudiada: las pacientes aquí descritas pertenecen a población caucásica y, por tanto, con menor riesgo de DM respecto a mujeres de origen hispanoamericano y afroamericano, que muestran incidencias acumuladas de ATG superiores en el seguimiento posparto (O'Sullivan 1979, Pettitt 1980, Mestman 1988, Ali 1990, Metzger 1993). Ello también se correspondería con el hecho de que sujetos sanos normotolerantes afroamericanos, asiáticos-americanos y mejicano-americanos presentan una mayor IR que los caucásicos (Chiu 2000).
- d) Tratamiento intensificado durante la gestación: Aunque se desconoce el efecto a largo plazo de los objetivos del control metabólico durante la gestación, debe señalarse que en el estudio actual éstos son inferiores a los recomendados en el 4º Workshop sobre DMG (Metzger 1998). Si tenemos en cuenta que ello podría suponer un mayor reposo

de la célula  $\beta$ , podría conllevar en un futuro una disminución del riesgo de DM (Buchanan 2001).

Deben destacarse las diferencias observadas entre nuestro estudio y el del grupo de Madrid (DM 39,6%, IGT 19,5% a 6 años de seguimiento), ambos realizados en población caucásica y con despistaje de DMG en el tercer trimestre (Herranz 1998). Debido a que estas cifras proceden de un resumen de un congreso, no hay suficientes datos para analizar el porqué de las diferencias.

Respecto al tipo de DM, la mayoría de mujeres de nuestro grupo desarrolla DMNID, y sólo 5 han presentado DMID. Estudios realizados en mujeres hispano-americanas han descrito valores inferiores, pero en población caucásica los porcentajes publicados son superiores (1,7-6,2%) (Damm 1992, Petersen 1996, Füchtenbusch 1997), aunque algunos de estos últimos estudios están realizados en mujeres del norte de Europa cuya prevalencia de DMID es también superior (Karvonen 1993).

## **1.2. FACTORES PREDICTORES DE DM Y ATG**

En cuanto a los factores predictores del desarrollo posterior de DM están en concordancia con estudios previos: una mayor gravedad de la DMG, reflejado por la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o de tríada que cuatriplica el riesgo, una glucemia a los 120 minutos igual o superior a 11,7 mmol/L y una EG al diagnóstico inferior a 24 semanas, ambos con riesgos relativos alrededor de 2,5; el antecedente de ATG, con una influencia similar, y un IMC pregestacional igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> que triplica el riesgo. En el estudio del desarrollo de ATG se repiten los mismos marcadores aumentando el riesgo por dos, lo que confirma su influencia. En este último apartado se añade la glucemia basal igual o superior a 5,5

mmol/L al diagnóstico de la DMG, con una influencia similar y que refuerza la importancia de la gravedad de la DMG. Cabe resaltar que dos de estos indicadores (IMC pregestacional y el número de puntos alterados del TTOG diagnóstico) coinciden con el estudio de Madrid y la EG precoz al diagnóstico con otro estudio español, ambos realizados con una metodología y población similar, aunque con un seguimiento a corto plazo (3-6 meses posparto) (Pallardo 1999, Bartha 2001).

En cuanto al riesgo específico de DMNID, se mantienen como predictores el antecedente de ATG, la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o tríada y el IMC pregestacional igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> con riesgos relativos similares a los obtenidos para DM. La glucemia 120 minutos y la EG al diagnóstico de la DMG, indicadores de gravedad de la DM, desaparecen pero se mantiene el número de puntos alterados o el diagnóstico por tríada y se añade el quintil superior del ABC, ambos con un significado similar.

El estudio del riesgo de DMID muestra como factores de riesgo la presencia de cuatro puntos alterados o tríada al diagnóstico, una EG al diagnóstico inferior a 24 semanas y macrosomía fetal, por tanto, una mayor gravedad de la DMG. La influencia de una EG temprana al diagnóstico indicaría una alteración de la célula más importante, ya que se produce en un período en el cual la resistencia a la insulina del embarazo no es todavía marcada.

Destaca la ausencia de diferencias entre las características de las mujeres que desarrollan ambos tipos de DM, a excepción de un diagnóstico más precoz en las que desarrollan DMID, lo que probablemente sea secundario al pequeño número de estas últimas y la baja potencia que ello conlleva.



A diferencia de estudios previos, no se ha observado predictividad de la necesidad de tratamiento insulínico, marcador que queda probablemente representado por un mayor número de puntos alterados o el diagnóstico por tríada, la glucemia basal y 120 minutos del TTOG, y una EG más precoz al diagnóstico, indicadores de una mayor gravedad y precocidad de la alteración metabólica.

También debe destacarse el hecho de que el IMC al seguimiento o su cambio tras la gestación no resultan ser predictivos. El IMC pregestacional refleja el IMC al seguimiento en la mayoría de casos. Sin embargo, ello se contradice con lo publicado por los grupos de O'Sullivan y Buchanan (O'Sullivan 1982 , Buchanan 1998): si bien los incrementos de peso son similares a los de nuestro grupo (0,6 vs 1,18 kg en las normotolerantes y 2,7 vs 2,15 kg en aquellas con IGT (Buchanan 1998) o AGT (estudio actual), el IMC al seguimiento es superior en el estudio de Buchanan, lo que puede modificar el impacto sobre la tolerancia a la glucosa.

Otros factores como el origen étnico no pueden ser valorados en el estudio actual al tratarse de una población homogéneamente caucásica y, la historia familiar, no ha demostrado ser predictor, coincidiendo con otro estudio realizado en población española (Pallardo 1992). En cuanto a la paridad previa, tampoco se detecta relación, lo que, como se ha comentado previamente, ya han descrito otros estudios. Por otro lado, llama la atención que la recurrencia posterior de nuevas DMG no aumente el riesgo de ATG, tanto por el nuevo episodio de resistencia a la insulina y sobrecarga pancreática, como por el hecho de que el antecedente previo sí lo hace. Cabe la posibilidad de que mujeres con mayor gravedad de la DMG índice o con un número más elevado de factores de riesgo posterior de DM hayan optado por evitar nuevas gestaciones ante el riesgo de una nueva DMG.

### **1.3. PREVALENCIA E INFLUENCIA DE LOS MARCADORES DE AUTOINMUNIDAD**

La prevalencia de positividad para Ac (ICA, antiGAD, antiIA2) en nuestro estudio es baja si se consideran estudios como el de Füchtenbusch y cols en población alemana (Füchtenbusch 1997), aunque similar a la descrita en población italiana (Dozio 1997) y superior a la portuguesa (Carvalho 1997). La positividad para Ac no aumenta el riesgo de ATG en la población estudiada ni tampoco el de DM o DMID, hecho que se diferencia de otros estudios (Carvalho 1997, Füchtenbusch 1997). Debe destacarse que el porcentaje de mujeres que desarrollan DMID es muy bajo y que los Ac son marcadores de este tipo de DM. Probablemente también influya el menor riesgo de DMID de nuestra población.

Por contra, la positividad observada para ICA se sitúa en los valores más elevados de los descritos (tabla 10), aunque los títulos son mayoritariamente bajos (< 20 JDF). La prevalencia de dicho marcador de autoinmunidad en el grupo estudiado es similar a la descrita en sujetos con DMNID (15%) cuya progresión a la insulinodependencia es más rápida (Irvine 1979, Di Mario 1983). No se ha observado dicha evolución en los sujetos con positividad para ICA estudiados ni tampoco diferencias en el riesgo de ATG a medio plazo. Este hecho contrasta con estudios previos de nuestro grupo realizados en la misma población de gestantes en el seguimiento posparto a corto plazo (Mauricio 1996), con otros estudios en mujeres con DMG (Damm 1994, Füchtenbusch 1997) y con los datos publicados de familiares de primer grado de sujetos con DMID (Bonifacio 1990). Las diferencias pueden atribuirse a que las mujeres con antecedentes de DMG tienen un aumento del riesgo de DMNID, cuyo desarrollo se observa con posterioridad al de DMID. Ello justificaría los cambios

respecto al estudio previo de nuestro grupo, en el cual mujeres con positividad para ICA presentaron en el posparto inmediato un mayor número de ATG. Las mujeres con negatividad para dicho Ac desarrollan con mayor frecuencia DMNID pero tras un período de seguimiento más prolongado. Debemos también señalar, que algunas de las mujeres con positividad para ICA y ATG en el seguimiento posparto precoz han normalizado su tolerancia a la glucosa posteriormente. Por otro lado, el hecho de que sólo 5 mujeres hayan presentado DMID al seguimiento hace que la potencia de la predicción sea baja.

En cuanto a la prevalencia de antiGAD y antiIA2, los valores descritos se sitúan entre los publicados (tablas 11 y 12), aunque, al igual que los ICAs, no son marcadores de riesgo de ATG ni de DMID en nuestro estudio a diferencia de otros (Petersen 1996, Füchtenbusch 1997). Ello también podría atribuirse al bajo número de casos, con la baja potencia estadística consiguiente.

Si tenemos en cuenta estos datos, el análisis de anticuerpos durante el embarazo es una prueba no pronóstica en nuestra población debido a la baja prevalencia de DMID. Por tanto, y a diferencia del estudio alemán (Füchtenbusch 1997), no se justificaría su determinación sistemática.

#### **1.4. MUTACIONES DE LA BASE 3243 DEL DNA MITOCONDRIAL**

No se hallado en ninguno de los casos estudiados la presencia de mutaciones en la base 3243 del DNA mitocondrial. Esta mutación sólo se ha descrito en uno de los 4 estudios realizados en mujeres con DMG: un estudio japonés la ha encontrado en un 8,3% (12) de las mujeres valoradas (Yanagisawa 1995), pero no se ha observado su presencia en 86 mujeres caucásicas (Allan 1997, Saker 1997), 14 afroamericanas (Allan

1997) ni en 4 mujeres coreanas (Lee 1997). Estos resultados indican que la mutación en la base 3243 del DNA mitocondrial no es una causa frecuente de DMG. Además, estudios previos realizados en nuestro laboratorio en sujetos con DMNID, DMID con antecedentes familiares (pedigrí múltiple) y familiares de primer grado de sujetos diabéticos tampoco la han encontrado (Arroyo 1998). En base a ello, se deduce que esta mutación no es una causa frecuente de DM en nuestra población.

### **1.5. PREDICCIÓN DE DM Y ATG POSTERIOR**

Respecto a la DM, todos los predictores poseen individualmente una AFe superior al 50% (55,5-74,5%), siendo la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico o de tríada el marcador que explicaría un mayor porcentaje de DM en el grupo expuesto (74,5%). Sin embargo, al valorar las AFp de estas variables, los valores son en general bajos (4,06-13,27%), siendo los mejores predictores el IMC pregestacional igual o superior a 26,4 kg/m<sup>2</sup> y la glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico igual o superior a 11,7 mmol/L (13,27 y 13,17%, respectivamente), seguidos por la EG al diagnóstico inferior a 24 semanas (10,93%). Ello traduce la baja prevalencia de algunos de los indicadores de riesgo en la población estudiada y, por lo tanto, que algunos de los predictores, a pesar de ser buenos marcadores de riesgo cuando están presentes, tienen poco peso en la globalidad de la población. La presencia de una o más de las variables independientes explicaría la mitad del riesgo de DM de esta población.

Por otro lado, la presencia de uno o más predictores contribuyen casi al 60% del desarrollo de ATG del grupo. Las AFe y las AFp observadas son en la mayoría de los casos inferiores a las descritas en el apartado anterior, exceptuando las AFp del IMC

pregestacional y de la EG al diagnóstico, ambas superiores (18,07 y 27,46, respectivamente), destacando esta última variable que casi triplica su poder de predicción, explicando una cuarta parte de las ATG del grupo.

En cuanto a la DMNID, las AFe y AFp de los predictores comunes con DM son similares, a pesar de una menor predicción global de todas las variables (41,2%). La AFe y AFp del ABC es similar a la obtenida por la glucemia a los 120 minutos del TTOG diagnóstico y la EG al diagnóstico de la DMG en el estudio de DM y, por tanto, no explica toda la AFp atribuida a estas dos variables en el estudio previo.

En resumen, las mujeres con antecedentes de DMG tienen una mayor prevalencia de ATG a medio plazo, sobretodo de ITG y glucemia basal alterada que implican diabetogenicidad futura, lo que justifica la necesidad de informar y de seguir a esta población, para conseguir prevenir o al menos diagnosticar y tratar precozmente. El antecedente de ATG, la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico, tríada o una glucemia basasl igual o superior a 5,5 mmol/L y a los 120 minutos igual o superior a 11,7 mmol/L del TTOG diagnóstico, un IMC pregestacional igual o superior a 24 y una EG inferior a 32 semanas definen a aquellas mujeres con un mayor riesgo. La mayoría de estas variables sólo pueden alertarnos pero no son modificables para evitar el desarrollo de DM posterior. El IMC sí es un factor modificable, aunque el hecho de que sea el pregestacional el que confiera el riesgo hace más difícil su modificación. Para ello, debería actuarse antes del embarazo, es decir, sobre la población general, no sólo en las edades de más riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, sino previamente. Aunque hay resultados discordantes (Harris y Zinman 2000), algunos estudios consiguen resultados esperanzadores con modificaciones del estilo de vida (dieta y ejercicio): disminución del

riesgo de desarrollar DM en sujetos con IGT (Eriksson y Lindgärde 1991, Pan 1997, Tuomilehto 2001), o descenso de la prevalencia de IGT, hipercolesterolemia y hábito tabáquico, sin aumentar la prevalencia de DM a pesar de un incremento en el IMC a 7 años de seguimiento en una comunidad aborígena australiana (Rowley 2000), y reducción de la insulinemia basal (Irwin 2000). Aunque el cambio de IMC al seguimiento no sea un factor independiente de DM en nuestro estudio, no se descarta su influencia con modificaciones más importantes o en un seguimiento más prolongado; por ello y por su importancia en otros estudios, es recomendable el control del peso posterior al embarazo, al igual que el ejercicio, en la prevención de ATG posterior.

## **2. DMG: MARCADORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

Aunque nos encontramos ante un subgrupo de mujeres que ya presentan un mayor riesgo cardiovascular debido a la mayor prevalencia de ATG, a diferencia de otros estudios (O'Sullivan 1984, Meyers-Seifer y Vohr 1996), sólo se observa una mayor frecuencia de HTA sistólica. Cabe destacar, además, que es el subgrupo con ATG (sin diferencias según su grado) el que presenta una mayor frecuencia de DLP y HTA.

Si se comparan los resultados actuales con un estudio realizado en población catalana, a pesar de las diferencias metodológicas y de la imposibilidad de comparar la prevalencia de dislipemia, se observa que un 16,5% de las mujeres catalanas de edades comprendidas entre 35-49 años presentan cifras de CT superiores a 240 mg/dL, similares a las descritas tanto en las mujeres con antecedentes de DMG como en las controles de este estudio (15%). Respecto a las cifras tensionales, el estudio catalán describe una prevalencia de HTA o TA  $\geq 140/90$  en 12,4% de las mujeres de 35 a 44 años, lo que es inferior al 23,3% aquí descrito, pero similar al grupo control (12,9%). Finalmente, la prevalencia de sobrepeso, valorado como un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, en mujeres catalanas de 35 a 44 años se sitúa en el 41,9% de los casos, lo que es inferior tanto al grupo de mujeres con antecedentes de DMG, como al de las controles (47,7 y 47,1%, respectivamente) (Generalitat de Catalunya 1996). Dada la importancia del sobrepeso en las alteraciones metabólicas, este dato podría indicar un sesgo en la selección de los controles, es decir, mujeres más obesas, con un mayor riesgo de FRCV y, por tanto, más motivadas a participar. En consecuencia, este hecho podría ser el causante de la ausencia de diferencias entre ambos grupos. Esta hipótesis estaría apoyada por el hecho de que son mujeres con edad y niveles de glucemia en el test de O'Sullivan superiores durante la gestación comparado con el resto de población gestante normotolerante de su período. Por contra,

estas mujeres control tienen frecuencias de ATG, HTA y de sujetos con CT superior a 240 mg/dL similares a la población catalana. Aparte del sesgo de la población control, si tenemos en cuenta que la presencia de FRCV se asocia en sujetos prediabéticos con la resistencia a la insulina (Haffner 2000), es normal que no se observen grandes diferencias en el grupo de mujeres con DMG, debido a que el principal defecto es el déficit de secreción de insulina.

La comparación con otros estudios realizados en mujeres con antecedentes de DMG es difícil de valorar debido a las diferencias en las poblaciones estudiadas, la metodología utilizada y la duración del seguimiento. Algunos de los estudios con claras diferencias en los FRCV entre casos y controles, no han distinguido según la presencia de ATG (O'Sullivan 1984, Meyers-Seifer y Vohr 1996). Si se tiene en cuenta que la población con ATG tiene mayor riesgo de presentar otros componentes del síndrome metabólico (García 1974, Jarrett 1982, Yano 1982, Wingard 1983, Collins 1984, Wingard 1987, Burchfield 1990, Kannel 1991 y 1993, Stamler 1993, Nathan 1997, Meigs 1998, Tominaga 1999), estudios como el de O'Sullivan, con elevada prevalencia de ATG, les corresponderá también una prevalencia elevada de otros FRCV (O'Sullivan 1984). Los estudios que sí han valorado este punto explican una mayor presencia de HTA (Mestman 1988, Henry y Beischer 1991, Kerényi 1998 y 1999, Ko 1999) y de DLP (Kjos 1991) en mujeres con ATG, lo que indica la asociación entre estas alteraciones. Nuestros resultados también corroboran los de los estudios anteriores, dada la mayor frecuencia de HTA y/o DLP en mujeres con ATG al seguimiento.

A priori, la prevalencia aumentada de HTA sistólica en las mujeres con DMG se atribuiría a una mayor resistencia a la insulina, que podría ser el denominador común de ambas alteraciones metabólicas (De Fronzo y Ferrannini 1991, Haffner 2000) y, de hecho,



a pesar de no haber observado diferencias en la sensibilidad a la insulina entre las mujeres con antecedentes de DMG y las control, sí hay mayor resistencia a la insulina en el subgrupo con ATG que es en el que se presenta el aumento de HTA.

Por otro lado, si se atribuye la HTA sistólica a la resistencia a la insulina, destaca el hecho de observar sólo alteración sistólica y no aumento de la HTA global y de la HTA diastólica, como se ha descrito en la literatura y que se explica por distintos mecanismos (De Fronzo y Ferrannini 1991). Un estudio que ha valorado los niveles de insulinemia en sujetos con HTA sistólica comparado con sujetos con HTA sistólica y diastólica, y controles describe cifras superiores en los sujetos hipertensos, pero sin encontrar diferencias según el tipo de HTA (Misra 1998). Acorde con nuestros resultados se encuentran otros dos estudios realizados en mujeres con antecedentes de DMG, en los que se describe una elevación de la TA sistólica, aunque en uno de ellos también se afecta la TA media (O'Sullivan 1984, Meyers-Seifers y Vohr 1996). Podrían formularse distintas hipótesis para su interpretación y, entre ellas, una mayor influencia de la resistencia a la insulina en los mecanismos que aumentan el volumen sistólico. Sin embargo, también debemos tener en cuenta las diferencias clínicas, aunque no estadísticas, en la prevalencia de HTA entre las mujeres con antecedentes de DMG comparado con el grupo control y la población catalana (Castell 1999). Ello podría reflejar la posibilidad de encontrar mayores diferencias en la HTA global a un seguimiento más prolongado y que lo que vemos actualmente es un indicador de dichas diferencias futuras. De todas formas, ante el aumento de riesgo cardiovascular que comporta la HTA sistólica (Kannel 1993), se impone su detección y tratamiento precoz en esta población.

Finalmente comentar que el grupo de mujeres con antecedentes de DMG tiene una prevalencia de hábito tabáquico similar al del grupo control (33,2 vs 34,3%,

respectivamente). A pesar de que en el posparto se les informa de la posibilidad de ATG futura y de la necesidad de cambios en el estilo de vida, esta prevalencia es también similar a la previa a la gestación (31,8%). En consecuencia, este hecho debe alertar respecto a una participación más activa, o quizá más agresiva, del médico en las recomendaciones posparto.

### 3. SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD A LA INSULINA

#### 3.1. ELECCIÓN DEL MÉTODO DE ESTIMACIÓN

Este estudio demuestra que sólo 8 de las 21 combinaciones realizadas entre los índices de secreción y sensibilidad se ajustan a una relación hiperbólica (Kahn 1993). Ello no se puede atribuir a un sesgo secundario a una disminución de la secreción de insulina dependiente de la edad, debido que todas las mujeres control de este subestudio tenían una edad inferior a 35 años. La mayoría de autores, al valorar estos índices para su uso en la práctica clínica habitual, han estudiado su correlación con los métodos de referencia (clamp euglucémico, MinMod, clamp hiperglucémico, TTIVG), pero no se ha investigado el mantenimiento de una relación fisiológica entre secreción y sensibilidad, lo que probablemente debería ser un segundo paso para su validación. Un artículo reciente señala la necesidad su determinación y valoración conjunta, debido a la relación existente entre ambos parámetros (Buchanan 2001).

La demostración de que todas las combinaciones basales mantienen la relación fisiológica, junto con el hecho que en 7 (20%) de los casos ha sido imposible la estimación de la secreción mediante los índices derivados del TTOG, confirma la consistencia de los índices basales respecto a los obtenidos mediante el TTOG. Algunos trabajos recientes han observado que algunos de estos índices más simples en su realización son precisos y tienen una elevado poder discriminante. Sens-HOMA, por ejemplo, tiene una precisión similar al clamp, sin mostrar diferencias según la edad, sexo, presencia de obesidad o HTA (Bonora 2000). Éste índice y FISI tienen un poder discriminante similar en sujetos con distintos grados de alteración de la tolerancia a la glucosa al calculado mediante el TTIVG (Hermans 1999b, Bonora 2000). Por otro lado, Sec-HOMA ha demostrado tener un poder discriminante entre sujetos normotolerantes,

con IGT y DMNID, superior a las estimaciones derivadas del TTIVG (Hermans 1999a). Otro índice de sensibilidad recientemente descrito, QUICKI, calculado con medidas basales, también ha mostrado correlacionar mejor con el clamp que el MinMod, manteniendo además una buena reproducibilidad (Katz 2000).

### **3.2. SENSIBILIDAD Y SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS MUJERES CON ANTECEDENTE DE DMG**

#### **3.2.1. Alteraciones de la sensibilidad de insulina**

A diferencia de múltiples estudios previos, no se han observado diferencias en la sensibilidad a la insulina entre mujeres con antecedente de DMG y controles, hecho que podría explicarse por distintos motivos. En primer lugar, un grupo control con un mayor riesgo de alteraciones metabólicas, como se ha comentado previamente. En segundo lugar, el hecho de que el subgrupo de mujeres con antecedente de DMG que han participado en este estudio tengan menor riesgo de ATG posterior debido a unos niveles de glucemia basal inferiores, una menor frecuencia de macrosomía y de necesidad de tratamiento insulínico; aunque ninguno de estos factores son marcadores de riesgo de ATG posterior, sí indicarían una menor gravedad de la alteración metabólica durante el embarazo en las mujeres seguidas. Ello estaría apoyado por un descenso de la sensibilidad a la insulina en las mujeres con ATG al seguimiento respecto a las normotolerantes (tanto control como con antecedentes de DMG) y, en consecuencia, ello no se refleja en el estudio global por el bajo número de mujeres con ATG.

Otro punto a destacar es el método empleado en la determinación de la sensibilidad. Los estudios previos que han observado diferencias han estimado este

parámetro mediante el clamp euglucémico hiperinsulinémico y el MinMod (Ward 1985a, Ward 1985b, Catalano 1986, Efendic 1987, Byrne 1995, Ryan 1995, Damm 1996, Kautzky-Willer 1997, Homko 2001), ambos utilizados como pruebas de referencia en el estudio de la sensibilidad a la insulina. A pesar de ello, debe destacarse, como se ha comentado en apartados previos, que el método elegido, HOMA, ha demostrado ser preciso al comparar con las técnicas antes descritas (Hermans 1999b, Bonora 2000), además de mantener la relación fisiológica con los índices de secreción. Cabe también señalar el pequeño número de sujetos estudiados en los estudios citados que oscilan entre 7-23 casos y 8-14 controles, lo que probablemente también reduce su potencia, además de las diferencias respecto al IMC con algunos de los estudios en los cuales las mujeres estudiadas son claramente más obesas, lo que sugiere mayor resistencia, que el grupo aquí valorado (Ward 1985, Byrne 1995, Homko 2001), aunque en otros es también inferior (Damm 1996).

### **3.2.2. Alteraciones de la secreción de insulina**

En concordancia con la literatura, las mujeres con antecedente de DMG valoradas tienen una menor secreción de insulina respecto al grupo control, hecho que se ratifica al corregir este valor por el grado de sensibilidad a la insulina, el cual empeora progresivamente con el grado de ATG. Estas diferencias se mantienen al valorar mujeres normotolerantes. Ello también coincide con datos publicados en mujeres con antecedente de DMG sin ATG al seguimiento (Efendic 1987, Damm 1995, Ryan 1995). Otros autores que no observan diferencias en la secreción en el subgrupo normotolerante concluyen también que estas mujeres

presentan una insulinodeficiencia relativa al valorarla conjuntamente con la sensibilidad (Byrne 1995, Damm 1996, Homko 2001).

Por otro lado, aunque en nuestro estudio no ha sido posible la valoración de la función de la célula durante el embarazo, otros autores han descrito una mayor gravedad en la disfunción de la célula durante la gestación como marcador de riesgo ATG posterior (Metzger 1993, Buchanan 1999, Pallardo 1999). De acuerdo con ello estarían los factores de riesgo independientes de ATG al seguimiento valorados en apartados previos. Tanto el antecedente de ATG, como una mayor gravedad de la DMG y una EG al diagnóstico precoz podrían indicar una alteración subyacente de la secreción que se manifiesta en episodios de resistencia a la insulina como la gestación. El sobrepeso previo al embarazo, probablemente de larga evolución, conlleva mayor resistencia a la insulina y ésta puede ser causa o contribuir también al deterioro de la función de la célula (Buchanan 2001).

Si tenemos en cuenta que tanto la secreción como la sensibilidad se han descrito como factores de riesgo independientes de ATG en una población de mayor riesgo de DM (Weber 2001), la alteración de la sensibilidad observada en mujeres con antecedente de DMG normotolerantes constituiría por si misma, sin necesidad de una resistencia a la insulina asociada, un marcador de DM futura y por tanto, la necesidad de elaborar estrategias preventivas. Si se considera que la resistencia a la insulina puede fomentar o contribuir en la alteración de la secreción, estas estrategias podrían ir encaminadas a conseguir el descanso de la célula mediante la mejoría de la sensibilidad a la insulina (Buchanan 2001).

## ***CONCLUSIONES***

1. Las mujeres con antecedentes de DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar DM y ATG a medio plazo respecto a la población control (riesgo acumulado de 13,8 y 42,44%, respectivamente, a 11 años de seguimiento posparto).
2. Estas mujeres desarrollan mayoritariamente DMNID (88,6%).
3. El antecedente de ATG previa, un IMC pregestacional igual o superior a  $26,4 \text{ kg/m}^2$ , una glucemia a los 120 minutos igual o superior a  $11,7 \text{ mmol/L}$ , el diagnóstico con 4 puntos alterados en el TTOG o tríada y una EG inferior a 24 semanas son predictores independientes de DM a medio plazo.
4. El antecedente de ATG previa, un IMC pregestacional igual o superior a  $24 \text{ kg/m}^2$ , una glucemia basal igual o superior a  $5,5 \text{ mmol/L}$  y a los 120 minutos del TTOG diagnóstico igual o superior a  $11,7 \text{ mmol/L}$ , el diagnóstico con 4 puntos alterados en el TTOG o tríada y una EG al diagnóstico de la DMG inferior a 32 semanas son predictores independientes de ATG a medio plazo.
5. El antecedente de ATG previa, un IMC pregestacional igual o superior a  $26,4 \text{ kg/m}^2$ , un ABC igual o superior a 30,6 y la presencia de 4 puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG o de tríada se mantienen como marcadores de DMNID futura.
6. Cuatro puntos alterados en el TTOG diagnóstico de la DMG o la presencia de tríada, una EG inferior a 24 semanas y un ABC igual o superior a 30,6 son factores de riesgo de DMID al seguimiento.
7. Las AFp globales de los predictores de DM y ATG son de 49,2% y 55,71%, siendo el IMC pregestacional igual o superior a  $26,4 \text{ kg/m}^2$  y la glucemia 120 minutos del TTOG diagnóstico igual o superior a  $11,7 \text{ mmol/L}$  los que explican un mayor



porcentaje de DM, y la semana al diagnóstico inferior a 32 semanas, un mayor porcentaje de ATG en la población estudiada.

8. La presencia de anticuerpos anticélula pancreática durante la gestación no supone un mayor riesgo de desarrollar DM o ATG al seguimiento.
9. La mutación de la base 3243 del DNA mitocondrial no es una causa de DMG en nuestra población.
10. Las mujeres con antecedentes de DMG tienen un mayor riesgo de presentar HTA sistólica a medio plazo, aunque ello se presenta sobretodo a expensas de las que desarrollan ATG. No se observan diferencias respecto a la prevalencia de HTA, HTA diastólica, sobrepeso, DLP y DLP diabética entre las mujeres con DMG y las control.
11. La estimación de la secreción de insulina mediante los índices obtenidos con el TTOG no es posible en un 20% de los casos. El índice de secreción procedente de medidas basales, Sec-HOMA, mantiene la relación fisiológica hiperbólica con todas las medidas basales de sensibilidad a la insulina a diferencia de los índices obtenidos por el TTOG, que sólo lo consiguen en 2 de 15 combinaciones. El índice de estimación de la resistencia a la insulina que mejor se ajusta a la curva hiperbólica en las mujeres control es el GI-B procedente también de medidas basales.
12. Las mujeres con antecedente de DMG tienen una menor secreción de insulina y de secreción corregida por la sensibilidad que las controles. Estas alteraciones se presentan también en las mujeres con antecedentes de DMG normotolerantes.

13. No se observan diferencias en la sensibilidad a la insulina entre mujeres con antecedentes de DMG y controles. El subgrupo de mujeres con ATG tienen una menor sensibilidad a la insulina comparado con las normotolerantes (controles y con antecedentes de DMG).

## ***BIBLIOGRAFIA***

- Acton RT, Roseman JM, Bell DSH, Goldenberg RL, Tseng M-L, Vanichanan C, Harman LA, Go RCP (1994). Genes within the Major Histocompatibility Complex predict NIDDM in African-American women in Alabama. *Diabetes Care* 17: 1491-1494.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation (1998). Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 15: 539-553.
- Alevizaki M, Thalassinou L, Grigorakis SI, Philippou G, Lili K, Souvatzoglou A, Anastasiou E (2000). Study of the Trp<sup>64</sup>Arg polymorphism of the  $\alpha$ -adrenergic receptor in Greek women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 23: 1079-1083.
- Ali Z, Alexis SD (1990). Occurrence of diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus in Trinidad. *Diabetes Care* 13: 527-529.
- Allan CJ, Argyropoulos G, Bowker M, Zhu J, Lin P-M, Stiver K, Golichowski A, Garvey WT (1997). Gestational diabetes mellitus and gene mutations which affect insulin secretion. *Diabetes Res Clin Pract* 36: 135-141.
- American Diabetes Association (1980). First Workshop-Conference on Gestational Diabetes: Summary and recommendations. *Diabetes Care* 3: 499-501.
- American Diabetes Association (1985). Second Workshop-Conference on Gestational diabetes: Summary and recommendations. *Diabetes Care* 34 (suppl 2): 123-126.
- American Diabetes Association: Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997). Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197.

- Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SJ, Philippou G, Kyprianou M, Souvatzoglou A (1998a). Decreased stature in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: 997-1001.
- Anastasiou E, Lekakis J, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF (1998b). Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 21: 2111-2115.
- Andersen O, Kühl (1986). Insulin receptor binding to monocytes and erythrocytes during normal human pregnancy. *Eur J Clin Invest* 16: 226-232.
- Andersen O, Kühl C, Buch I (1986). Insulin receptor in normal pregnant women and women with gestational diabetes. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 277: 27-30.
- Andersen O, Kühl C (1987). Insulin receptor binding to monocytes and erythrocytes in gestational diabetes. *Diabet Metab* 13: 607-612.
- Andersen O, Kühl C (1988). Adipocyte insulin receptor binding and lipogenesis at term in normal pregnancy. *Eur J Clin Invest* 18: 575-581.
- Arroyo JA, Ortiz MA, Gallart L, Mauricio D, Mato E (1998). Mutación 3243 del DNA mitocondrial en distintos subtipos de diabetes en España. *Av Diabetol* 14 (supl 1): 53.
- Andersen O, Falholt K, Kühl C (1989). Activity of enzymes of glucose and triglyceride metabolism in adipose and muscle tissue from normal pregnant women at term. *Diabetic Med* 6: 131-136.
- Assali AR, Beigel Y, Schreiber R, Shafer Z, Fainaru M (1999). Weight gain and insulin resistance during nicotine replacement therapy. *Clin Cardiol* 22: 357-360.
- Atkinson MA, Maclaren NK, Luchetta R (1990a). Insulinitis and diabetes in NOD mice reduced by prophylactic insulin therapy. *Diabetes* 39: 933-937.
- Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, Lacy PE, Riley WJ (1990b). 64,000 Mr

- autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 335: 1357-1360.
- Atkinson MA, Maclaren NK (1994). The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 331: 1428-1436.
  - Attvall S, Fowelin J, Lager I, von Schenck H, Smith U (1993). Smoking induces insulin resistance -a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 233: 327-332.
  - Austin MA, King M-C, Vranizan KM, Krauss RM (1990). Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 82: 495-506.
  - Axelsen M, Eliasson B, Joheim E, Lenner RA, Taskinen MR, Smith U (1995). Lipid intolerance in smokers. *J Intern Med* 237: 449-455.
  - Baekkeskov S, Landin M, Kristensen JK, Srikanta S, Bruining GJ, Mandrup-Poulsen T, de Beaufort C, Soeldner JS, Eisenbarth G, Lindgren F, Sundquist G, Lernmark A (1987). Antibodies to a 64,000 Mr human islet cell antigen precede the clinical onset of insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 79: 926-934.
  - Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Solimena M, Cascalho M, Folli F, Richter-Olesen H, De Camilli P (1990). Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 347: 151-156.
  - Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A (2000). Gestational diabetes mellitus. Metabolic control during labour. *Diab Nutr Metab* 13: 257-262.
  - Balkau B, Bertrais S, Ducimetiere P, Eschwege E (1999). Is there a glycemic threshold for mortality risk?. *Diabetes Care* 22: 696-699.

- Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL (1991). Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 265: 627-631.
- Bartha JL, Martínez-del-Fresno P, Comino-Delgado R (2001). Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 184: 965-970.
- Barzilay JI, Spiekerman CF, Wahl PW, Kuller LH, Cushman M, Furberg CD, Dobs A, Polak JF, Savage PJ (1999). Cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: comparison of American Diabetes Association criteria for diabetes mellitus with WHO criteria. *Lancet* 354: 622-625.
- Beck P (1969). Progesterin enhancement of the plasma insulin response to glucose in rhesus monkeys. *Diabetes* 18: 146- 152.
- Beck P, Parker ML, Daughaday WH (1965). Radioimmunologic measurement of human placental lactogen in plasma by a double antibody method during normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol* 25: 1457-1462
- Beck P, Saughaday WH (1967). Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man. *J Clin Invest* 46: 103-111.
- Beck-Nielsen H, Kühl C, Pedersen O, Bjerre-Christensen C, Nielsen TT, Klebe JG (1979). Decreased insulin binding to monocytes from normal pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 49: 810-814.
- Beis C, Anastasiou E, Alevizaki M, Grigorakis SI, Philippou G, Souvatzoglou A (1998). Non suppressibility of glucagon in late pregnancy and in previous gestational diabetic women. *Diabetologia* 41 (suppl 1): A260.
- Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Mackay IR, Rowley MJ, Zimmet P (1995).

- Prevalence of antibodies to glutamic acid decarboxylase in women who have had gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1563-1569.
- Beischer NA, Wein P, Sheedy MT (1997). A follow-up program for women with previous gestational diabetes mellitus. *MJA* 166: 353-357.
  - Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G (1998). Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose and FFA levels. *Mol Genet Metab* 63: 134-141.
  - Bell DSH, Barger BO, Go RCP, Goldenberg RL, Perkins LL, Vanichanan CJ, Roseman J, Acton RT (1990). Risk factors for gestational diabetes in black population. *Diabetes Care* 13 (suppl 4): 1196-1201.
  - Bellman O, Hartman E (1975). Influence of pregnancy on the kinetics of insulin. *Am J Obstet Gynecol* 122: 829-833.
  - Benjamin E, Winters D, Mayfield J, Gohdes D (1993). Diabetes in pregnancy in Zuni Indian women. Prevalence and subsequent development of clinical diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Care* 16: 1231-1235.
  - Bennewitz HG (1824). *De diabete mellito, graviditatis symptomate*. Thesis, University of Berlin.
  - Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C (1981). Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 68: 1456-1467.
  - Bergman RN (1989). The Lilly Lecture 1989: toward a physiological understanding of glucose tolerance: minimal model approach. *Diabetes* 38: 1512-1528.
  - Bergua M, Solé J, Marion G, Pérez MC, Recasens A, Fernández J, Casamitjana R, Gomis R (1987). Prevalence of islet cell antibodies, insulin antibodies and



- hyperglycemia in 2291 schoolchildren. *Diabetologia* 30: 724-726.
- Berkowitz GS, Lapinski RH, Wein R, Lee D (1991). Race/ethnicity and other risk factors for gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 135: 965-973.
  - Betterle C, Presotto F, Pedini B, Moro L, Slack RS, Zanette F, Zanchetta R (1987). Islet cell and insulin autoantibodies in organ-specific autoimmune patients. Their behaviour and predictive value for the development of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. A 10-year follow-up study. *Diabetologia* 30: 292-297.
  - Bingley PJ, Christie MR, Bonifacio E, Bonfanti R, Shattock M, Fonte M-T, Bottazzo G-F, Gale EAM (1994). Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 43: 1304-1310.
  - Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, Genovese S, Bottazzo GF, Gale EAM (1997). Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 46: 1701-1710.
  - Bleicher SJ, O'Sullivan JB, Freinkel N (1964). Carbohydrate metabolism in pregnancy. V. The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in later pregnancy and postpartum. *N Engl J Med* 271: 866-872.
  - Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, Bottazzo GF (1990). Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 335: 147-149.
  - Bonifacio E, Genovese S, Braghi S, Bazzigaluppi E, Lampasona V, Bingley PJ, Rogge L, Pastore MR, Boggetti E, Bottazzo GF, Gale EAM, Bosi E (1995). Islet autoantibody markers in IDDM: risk assessment strategies yielding high sensitivity. *Diabetologia* 38: 816-822.
  - Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere M, Monauni

- T, Muggeo M (2000). Homeostasis Model Assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 57-63.
- Borthwick JB, Sutherland HW (1984). Asymptomatic diabetes of pregnancy: the post-partum trend in intravenous glucose tolerance. In Sutherland HW & Stowers JM (eds). *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Churchill Livingstone, Edinburgo: 170-171.
  - Bosi E, Becker F, Bonifacio E, Wagner R, Collins P, Gale EAM, Bottazzo GF (1991). Progression to type I diabetes in autoimmune endocrine patients with islet cell antibodies. *Diabetes* 40: 977-984.
  - Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D (1974). Islet cell antibodies in diabetes mellitus with polyendocrine autoimmune deficiencies. *Lancet* 2: 1279-1283.
  - Bowes SB, Hennessy TR, Umpleby AM, Benn JJ, Jackson NC, Boroujerdi MA, Sonksen PH, Lowy C (1996). Measurement of glucose metabolism and insulin secretion during normal pregnancy and pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diabetologia* 39: 976-983.
  - Bray GA (1996). Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin No Am* 25: 907-919.
  - Brown DC, Byrne CD, Clark PMS, Cox BD, Day NE, Hales CN, Shackleton JR, Wang TW, Williams DR (1991). Height and glucose tolerance in adult subjects. *Diabetologia* 34: 531-533.
  - Bruining GJ, Molenaar JL, Grobbee DE, Hofman A, Scheffer GJ, Bruining HA, de Bruyn AM, Valkenburg HA (1989). Ten-year follow-up study of islet-cell antibodies and childhood diabetes mellitus. *Lancet* i: 1100-1103.

- Brun J-F, Raynaud E, Mercier J (2000). Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose. *Diabetes Care* 23: 1037-1038.
- Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN (1990). Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 162: 1008-1014.
- Buchanan TA (1991). Carbohydrate metabolism in pregnancy: normal physiology and implications for diabetes mellitus. *Isr J Med Sci* 27: 432-441.
- Buchanan TA, Catalano AM (1995). The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. *Diabetes Rev* 3: 584- 601.
- Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Lee WP, Trigo E, Nader I, Bergner A, Palmer JP, Peters RK (1998). Gestational diabetes: antepartum characteristics that predict postpartum glucose intolerance and type 2 diabetes in latino women. *Diabetes* 47: 1302-1310.
- Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK (1999). Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* 48: 2430-2436.
- Buchanan TA (2001). Pancreatic B-cell defects in gestacional diabetes: Implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86; 989-993.
- Burchfiel CM, Hamman RF, Marshall JA, Baxter J, Kahn LB, Amirani JJ (1990). Cardiovascular risk factors and impaired glucose tolerance: The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 131: 57-70.

- Burt RL (1956). Peripheral utilization of glucose in pregnancy. III. Insulin tolerance. *Obstet Gynecol* 2: 558-664.
- Burt RL, Leake NH, Rhyne AL (1969). Glucose tolerance during pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 33: 634-641.
- Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Houhaard P, Kühl C (1987). Increased incidence of true type I diabetes acquired during pregnancy. *Br Med J* 294: 275-279.
- Byrne MM, Sturius J, O'Meara NM, Polonsky KS (1995). Insulin secretion in insulin-resistant women with a history of gestational diabetes. *Metabolism* 44: 1067-1073.
- Cabero L, de Leiva A, Corcoy R y cols (1989). Clínica de Diabetes y Embarazo. En: Cabero L, de Leiva A, eds. *Diabetes y Embarazo*. Salvat Editores S.A., Barcelona: 390-411.
- Carpenter MW, Coustan DR (1982). Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144: 768-773.
- Carvalheiro M, Gomes L, Humbel R, Fagulha I, Fagulha A, Paiva S, Marta E, Sobral E, Coelho A, Almeida C, Couceiro J, Silva A, Garçao F, Alves V, Santos-Rosa M, Fagulha J, Ruas MMA (1996). Islet cell antibodies, ICA, GAD65, IA-2 and IAA, in portuguese women with gestational diabetes mellitus: prevalence and predictive value. Joint international meeting on diabetes and pregnancy in the mediterranean areas (Abstract). Roma.
- Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L (1999). Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 43: 33-40.
- Catalano PM, Berstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbit E, Sims EAH (1986). Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational

- diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 155: 1255-1262.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EAH (1990). Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 13: 478-482.
  - Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EH (1991a). Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1667-1672.
  - Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, Amini SB (1991b). Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 165: 914-919.
  - Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Roman NM, Amini SB, Sims EAH (1992). Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 167: 913-919.
  - Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman N, Amini S, Sims EAH (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264: E60-E67.
  - Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC (1999). Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180: 903-916.
  - Cederholm J, Wibell L (1990). Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract* 10: 167-175.
  - Chen Y-DI, Reaven GM (1997). Insulinresistance and atherosclerosis. *Diabetes Rev* 5, 331-342.
  - Chen Y, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Ng SC (2000). Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 48: 29-35.

- Chiu KC, Go RCP, Aoki M, Riggs AC, Tanizawa Y, Acton RT, Bell DSH, Goldenberg RL, Roseman JM, Permutt MA (1994). Glucokinase gene in gestational diabetes mellitus: population association study and molecular scanning. *Diabetologia* 37: 104-110.
- Chiu KC, Cohan P, Lee NP, Chuang L-M (2000). Insulin sensitivity differs among ethnic groups with a compensatory response in  $\beta$ -cell function. *Diabetes Care* 23: 1353-1358.
- Ciraldi TP, Kettel M, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Yen SCC, Olefsky JM (1994). Mechanisms of cellular insulin resistance in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 170: 635-641.
- Coelingh Bennink HJT (1977). Recurrence of gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 7: 359-363.
- Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ (1990). Weight as a risk for the clinical diabetes in women. *Am J Epidemiol* 132: 501-513.
- Collins V, Taylor R, Zimmet P, Raper LR, Pargeter K, Geddes W, Coventry JS, King H (1984). Impaired glucose tolerance in Kiribati. *N Z Med J* 97: 809-812.
- Corcoy R, Cerqueira MJ, Codina M, Ordóñez J, de Leiva A, Cabero L (1988). Diagnóstico de la diabetes gestacional: importancia del screening rutinario y utilidad relativa de los factores de riesgo. *Av Diabetol* 1: 90-94.
- Corcoy Pla R (1993). Tratamiento intensificado de la diabetes gestacional: Resultados en 822 pacientes. Tesis Doctoral.
- Corcoy R, García-Patterson A, Albareda M, de Leiva A (2000). Poor performance of American Diabetes Association Criteria in women with gestational diabetes. *Diabetes*

- Care 23: 430-431.
- Costrini NV, Kalkhoff RK (1971). Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin secretion. *J Clin Invest* 50: 992-999.
  - Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SSC (1980). The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 136: 483-488.
  - Cousins L, Rea C, Crawford M (1988). Longitudinal characterization of insulin sensitivity and body fat in normal and gestational diabetic pregnancies. *Diabetes* 37 (suppl 1): 251A.
  - Cousins L (1991). Insulin sensitivity in pregnancy. *Diabetes* 40 (suppl 2): 39-43.
  - Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR (1993). Gestational diabetes: predictors of subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1139-1145.
  - Cowett RA, Susa JB, Kahn CB, Giletti B, Oh W, Schwartz R (1983). Glucose kinetics in nondiabetic and diabetic women during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 146: 773-780.
  - Criqui MH, Golomb BA (1998). Epidemiologic aspects of lipid abnormalities. *Am J Med* 105 (1A): 48S-57S.
  - Damm P, Kühl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L (1992). Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 167: 607-616.
  - Damm P, Handberg A, Kühl C, Beck-Nielsen H, Molsted-Pedersen L (1993). Insulin receptor binding and tyrosine kinase activity in skeletal muscle from normal pregnant

- women and women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 82: 251-259.
- Damm P, Kühl C, Buschard K, Jakobsen BK, Svejgaard A, Sodoyez-Goffaux F, Shattock M, Bottazzo GF, Molsted-Pedersen L (1994). Prevalence and predictive value of islet cell antibodies and insulin autoantibodies in women with gestational diabetes. *Diabetic Med* 11: 558-563.
  - Damm P, Kühl C, Hornnes P, Molsted-Pedersen L (1995). A longitudinal study of plasma insulin and glucagon in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 18: 654-665.
  - Damm P, Vestergaard H, Kühl C, Pedersen O (1996). Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 174: 722-729.
  - Daniel RR, Metzger BE, Freinkel N, Faloona RR, Unger RH, Nitzan M (1974). Carbohydrate metabolism in pregnancy. XI. Response of plasma glucagon to overnight fast and oral glucose during normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes* 23: 771-776.
  - Davidson M (1984). Insulin resistance of late pregnancy does not include the liver. *Metabolism* 33: 532-537.
  - Davis CL, Gutt M, Llabre MM, Marks JB, O'Sullivan MJ, Potter JE, Landel JL, Kumar M, Schneiderman N, Gellman M, Skyler JS (1999). History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk. *J Diabetes Complications* 13: 216-223.
  - The DECODE study group (1999). Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 354: 617-621.
  - De Leiva (1988). Caracterización de los estadios precoces de la diabetes mellitus insulino-dependiente. *Av Diabetol* 1: 39-53.



- De Meyer GRY, Herman AG (1997). Vascular endothelial dysfunction. *Prog Cardiovasc Diseases* 34: 325-342.
- De Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT (1995). Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 333: 1237-1241.
- Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Norgaard K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen T (1992). Microalbuminuria. Implications for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 15: 1181-1191.
- DeFronzo RA (1988). Lilly Lecture 1987: the triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667-687.
- DeFronzo RA, Ferranini E, Simonson DC (1989). Fasting hyperglycemia in non-insulin diabetes mellitus: contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 38: 387-395.
- DeFronzo RA, Ferraninni E (1991). Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14: 173-194.
- Dennis KJ, Bytheway WR (1965). Changes in body weight after delivery. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 72: 94-102.
- Després JP, KLamarche B, Mauriége P, Cantin B, Dagenais GR, Moorjani S, Lupien PJ (1996). Hyperinsulinaemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 334: 952-957.
- Di Mario U, Irvine WJ, Borseley DQ, Kyner JL, Weston J, Galfo G (1983). Immune abnormalities in diabetic patients not requiring insulin at diagnosis. *Diabetologia* 25:

392-395.

- Dooley SL, Metzger BE, Cho NH (1991). Gestational diabetes mellitus: influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a U.S. population. *Diabetes* 40 (suppl 2): 25-29.
- Dornhorst A, Bailey PC, Anyaoku V, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW (1990). Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes. *Q J Med* 284: 1219-1228.
- Dornhorst A, Edwards SGM, Nichols JSD, Anyaoku V, McLaren D, Heslop KE, Elkeles RS, Beard RW, Johnston (1991a). A defect in insulin release in women at risk of future non-insulin-dependent diabetes. *Clin Sci* 81: 195-199.
- Dornhorst A, Davies M, Anyakou V, Hampton SM, Elkeles RS, Beard RW, Johnston DG (1991b). Abnormalities in fasting proinsulin concentrations in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 34: 211-213.
- Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JSD, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW (1992). High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabetic Med* 9: 820-825.
- Dornhorst A, Rossi M (1998). Risk and prevention of type 2 diabetes in women with gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B43-B49.
- Dowse GK, Zimmet PZ, Gareeboo H, George K, Alberti MM, Tuomilehto J, Finch CF, Chitson P, Tulsidas H (1991). Abdominal obesity and physical inactivity as risk factors for NIDDM and impaired glucose tolerance in Indian Creole and Chinese Mauritians. *Diabetes Care* 14: 271-282.
- Dozio N, Beretta A, Belloni C, Castiglioni M, Rosa S, Bosi E, Bonifacio E (1997). Low prevalence of islet autoantibodies in patients with gestational diabetes mellitus.

- Diabetes Care 20: 81-83.
- Drivsholm T, Hansen T, Urhammer SA, Palacios RT, Volund A, Borch-Johnsen K, Pedersen OB (1999). Assessment of insulin-sensitivity and beta-cell function from and oral glucose tolerance test. *Diabetologia* 42 (suppl 1): A185.
  - Duncan M (1882). On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond* 24: 256-285.
  - Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G (1995). A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 346: 120-121.
  - Durnin JG (1991). Energy requirements of pregnancy. *Diabetes* 40 (suppl 2): 152-156.
  - Dwenger A, Mitzkat HJ, Holle W, Tost P, Trautschold I (1982). Insulin binding to erythrocytes from pregnant, postpartum, follicular and luteal-phases. *J Clin Chem Clin Biochem* 20: 273-279.
  - Efendic S, Hanson U, Persson B, Wajngot A, Luft R (1987). Glucose tolerance, insulin release, and insulin sensitivity in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 36: 413-419.
  - Eisenbarth GS (1986). Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314: 1360-1368.
  - Eliasson B, Taskinen MR, Smith U (1996). Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 94: 878-881.
  - Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, Smith U (1997a). The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 129: 79-88.
  - Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U (1997b). Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 27: 450-456.
  - Ellard S, Beards F, Allen LIS, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT (2000). A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects

- selected by clinical criteria. *Diabetologia* 43: 250-253.
- Emoto M, Nishizawa Y, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Kawagishi T, Shoji T, Okuno Y, Morii H (1999). Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Diabetes Care* 22: 818-822.
  - Eriksson KF, Lindgarde F (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 34: 891-898.
  - Facchini FS, Hollenbeck, Jeppesen J, Chen Y-D I, Reaven GM (1992). Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 339: 1128-1130.
  - Fajans SS, Conn JW (1959). The early recognition of diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 82: 208-218.
  - Falholt K, Jensen I, Jensen LS, Mortensen H, Volund A, Heding LG, Petersen PN, Falholt W (1988). Carbohydrate and lipid metabolism of skeletal muscle in type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 5: 27-31.
  - Falluca F, Di Mario U, Gargiulo P, Iavicoli M, Galfo C, Contreas G, Pachí A, Andreani D (1985). Humoral immunity in diabetic pregnancy: interrelationships with maternal/neonatal complications and maternal metabolic control. *Diabete Metab* 11: 387-395.
  - Falluca F, Tiberti C, Torresi P, Cardellini G, Sciullo E, D'Aliberti T, Napoli A, Di Mario U (1997). Autoimmune markers of diabetes in diabetic pregnancy. *Ann Ist Super Sanità* 33: 425-428.
  - Farrell J, Forrest JM, Storey GNB, Yue DK, Shearman RP, Turtle JR (1986). Gestational diabetes -infant malformations and subsequent maternal glucose tolerance.

- Aust NZ J Obstet Gynaecol 26: 11-16.
- Ferber KM, Keller E, Albert ED, Ziegler AG (1999). Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2342-2348.
  - Fernández Fernández I, Costa Mestanza JC, Griera Borrás JL, Guillén Bouza R, Durán García S (1992). Estudio de la tolerancia a la glucosa en los 12 meses postparto en pacientes con diabetes gestacional. *Med Clin (Barc)* 99: 47-51.
  - Ferraninni E, Buzzigoli G, Bonadona R (1987). Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 317: 350-357.
  - Ferrara A, Barrett-Connor EL, Edelstein SL (1994). Hyperinsulinemia does not increase the risk of fatal cardiovascular disease in elderly men or women without diabetes: The Rancho Bernardo Study, 1984-1991. *Am J Epidemiol* 140: 857-869.
  - Feskens EJ, Kromhout D (1989). Cardiovascular risk factors and the 25-year incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 130: 1101-1108.
  - Festa A, Shnawa N, Scherthaner G, Haffner SM (1999a). Proinsulin in pregnant women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 107: 447-452.
  - Festa A, Krugluger W, Shnawa N, Hopmeier P, Haffner SM, Scherthaner G (1999b). Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene in pregnancy: association with mild gestacional diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1695-1699.
  - Fitch WL, King JC (1987). Plasma amino acid, glucose and insulin responses to

- moderate-protein and high-protein test meals in pregnant, nonpregnant and gestational diabetic women. *Am J Clin Nutr* 46: 243-249.
- Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, Richard JL, Ducimetiere P, Thibault N, Warnet JM, Claude JR, Rosselin GE (1989). Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. *Diabetologia* 32: 300-304.
  - Foster-Powell KA, Cheung NW (1998). Recurrence of gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 38: 384-387.
  - Freinkel N, Phelps RL, Metzger BE (1979). Intermediary metabolism during normal pregnancy. En: Sutherland HW, Stowers JM (eds). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the Newborn 1978*. Springer-Verlag, New York: 1-31.
  - Freinkel N (1980). Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes* 29: 1023-1035.
  - Freinkel N, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL, Ogata ES, Radvany RM, Belton A (1985). Gestational Diabetes Mellitus: heterogeneity of maternal age, weight, insulin secretion, HLA antigens, and islet cell antibodies and the impact of maternal metabolism on pancreatic  $\beta$ -cell and somatic development in the offspring. *Diabetes* 34 (suppl 2): 1-7.
  - Friedman J, Ishizuka T, Huston L, Catalano P (1996). Altered expression of insulin signaling intermediates in human skeletal muscle during late gestation. *Diabetes* 45 (suppl 2): 57A.
  - Friedman S, Rabinerson D, Bar J, Erman A, Kaplan B, Boner G, Ovadia J (1995). Microalbuminuria following gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74: 356-360.

- Füchtenbusch M, Ferber K, Standl E, Ziegler AG, and participating centers (1997). Prediction of type 1 diabetes postpartum in patients with gestational diabetes mellitus by combined islet cell autoantibody screening. *Diabetes* 46: 1459-1467.
- Fuhrmann GD (1988). Gestational diabetes, significance of risk factors and results of a follow-up study 8 years after delivery. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena: 93-98.
- Fukushima M, Taniguchi A, Sakai M, Doi K, Nagata I, Nagasaka S, Tokuyama K, Nakai Y (2000). Assessment of insulin sensitivity from a simple sample. *Diabetes Care* 23: 1434-1435.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC (2000). The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization Criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23: 1108-1112.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC (2000). Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality. *Diabetes Care* 23: 1113-1118.
- García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannell WB (1973). Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 23: 105-111.
- García-Patterson A, Corcoy R, Balsells M, Altirriba O, Adelantado JM, Cabero LI, de Leiva A (1998). In pregnancies with gestational diabetes mellitus and intensive therapy, perinatal outcome is worse in small-for-gestational-age newborns. *Am J Obstet Gynecol* 179: 481-485.
- Garg A, Helderman JH, Koffler M, Ayuso R, Rosenstock J, Raskin P (1988).

- Relationship between lipoprotein levels and in vivo insulin action in normal young white men. *Metabolism* 37: 982-987.
- Garvey WT, Maianu L, Hancock JA, Golichowski AM, Baron AI (1992). Gene expression of GLUT4 in skeletal muscle from insulin-resistant patients with obesity, IGT, GDM, and NIDDM. *Diabetes* 41: 465-475.
  - Garvey WT, Maianu L, Zhu J-H, Hancock JA, Golichowski AM (1993). Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes* 42: 1773-1785.
  - Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett dL, Cliver SP (1992). Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 80: 755-758.
  - Generalitat de Catalunya (1996). Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana 1992-93. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya.
  - Gerich JE (1998). The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev* 19: 491-503.
  - Ghirlanda G, Manna R, Salvatore M, Greco AV (1989). Prediction of type I diabetes: the Rome family study. In: Andreani D, Kolb H, Pozzilli P, eds. *Immunotherapy of type I diabetes*. John Wiley & Sons, Chichester: 177-184.
  - Gilbert M, Basile S, Buadelin A, Pere MC (1993). Lowering plasma free fatty acid levels improves insulin action in conscious pregnant rabbits. *Am J Physiol* 264: E576-E582.
  - Gillmer MDG, Beard RW, Brooke FM, Oakley NW (1975). Carbohydrate metabolism in pregnancy I. Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women. *Br Med J* 3: 399-402.
  - Gillmer MDG, Oakley NW, Beard RW, Niththyananthan R, Cawston M (1980).



- Screening for diabetes during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 87: 377-382.
- Ginsberg-Fellner F, Mark EM, Nechemias C, Hausknecht RU, Rubinstein P, Dobersen MJ, Notkins AL (1980). Islet-cell antibodies in gestational diabetics. *Lancet* ii: 326-363.
  - Gleichmann H, Zörcher B, Greulich B, Gries FA, Henrichs HR, Betrams J, Kolb H (1984). Correlation of islet cell antibodies and HLA-DR phenotypes with diabetes mellitus in adults. *Diabetologia* 27 (suppl): 90-92.
  - Gleichmann H, Bottazzo GF (1990). Cytoplasmic islet-cell antibodies. In: Ginsberg-Fellner F, McEvoy R. *Autoimmunity and the pathogenesis of diabetes*. Springer-Verlag, Nueva York: 68-86.
  - Gloria-Bottini F, Lucarini N, Borgiani P, Amante A, Gerlini G, La Torre M, Bottini E (1994). Evidence of selection on PGM1 polymorphism in diabetic pregnancy. *Human Biology* 66: 1049-1058.
  - Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Karp M (1988). Preconceptional diabetes counseling in gestational diabetes. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena: 129-133.
  - Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA (1989). High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 55: 767-772.
  - Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR (1977). High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Med* 62: 707-714.
  - Gorsuch AN, Spencer KM, Lister J, McNally JM, Dean BM, Bottazzo GF (1981). Evidence for a long prediabetic period in type I (insulin dependent) diabetes mellitus.

Lancet 2: 1363-1364.

- Goto Y, Nonaka I, Horai S (1990). A mutation in the tRNA<sup>Leu(UUR)</sup> gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature* 348: 651-653.
- Gottsäter A, Landin-Olsson M, Lernmark A, Fernlund P, Sundkvist G, Hagopian WA (1995). Glutamate decarboxylase antibody levels predict rate of  $\beta$ -cell decline in adult-onset diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 27: 133-140.
- Grant PT, Oats JN, Beischer NA (1986). The long-term follow-up of women with gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 26: 17-22.
- Gratacos JA, Neufeld N, Kumar D, Artal R, Paul RH, Mestman J (1981). Monocytes insulin binding in normal and diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 141: 611-616.
- Greenberg LR, Moore TR, Murphy H (1995). Gestational diabetes mellitus: antenatal variables as predictors of postpartum glucose intolerance. *Obstet Gynecol* 86: 97-101.
- Grigorakis SI, Alevizaki M, Beis C, Anastasiou E, Alevizaki CC, Souvatzoglou A (2000). Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. *Gynecologic & Obstetric Investigation* 49: 106-109.
- Gulli G, Ferranini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo R (1992). The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 41: 1575-1586.
- Gustafson A, Banasiak MF, Kalkhoff RK, Haven TC, Kim H (1978). Prolactin-induced hyperinsulinemia. *Clin Res* 26: 720A.
- Gyves MT, Rodman HM, Little AB, Fanaroff AA, Merkatz IR (1977). A modern

approach to management of pregnant diabetics: a two year analysis of perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 128: 606-612.

- Hadden DR (1979). Asymptomatic diabetes in pregnancy. En: Sutherland HW, Stowers JM (eds). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn 1978*. Springer-Verlag, Berlin 1979: 407-424.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh JA, Patterson JK (1986). Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 315: 220-224.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Pugh J, Patterson JK (1987). Do upper-body and centralized adiposity measure different aspects of regional body-fat distribution? *Diabetes* 36: 43-51.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK, Ferranini E (1989). Parental history of diabetes is associated with increased cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis* 9: 928-933.
- Haffner SM, Stern MP, Mitchell BD, Hazuda HP, Patterson JK (1990a). Incidence of type II diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body-fat distribution. *Diabetes* 39: 283-288.
- Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK (1990b). Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 263: 2893-2898.
- Haffner SM, Mitchell BD, Hazuda HP, Stern MP (1991). Greater influence of central distribution of adipose tissue on incidence of non-insulin-dependent diabetes in women than men. *Am J Clin Nutr* 53: 1312-1317.

- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP (1992). Prospective analyses of the insulin resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes* 41: 715-722.
- Haffner SM, Miettinen H (1997a). Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 103: 152-162.
- Haffner SM, Miettinen H, Stern MP (1997b). Relatively more atherogenic coronary heart disease risk factors in prediabetic women than in prediabetic men. *Diabetologia* 40: 711-717.
- Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke J, Stern MP (2000). Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 101: 975-980.
- Hanson U, Persson B, Hartling SG, Binder C (1996). Increased molar proinsulin-to-insulin ratio in women with previous gestational diabetes does not predict later impairment of glucose tolerance. *Diabetes Care* 19: 17-20.
- Harris MI (1988). Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes Care* 11: 402-411.
- Harris SB, Zinman B (2000). Primary prevention of type 2 diabetes in high-risk populations. *Diabetes Care* 23: 879-881.
- Harrison LC, Honeyman MC, de Aizpurua HJ, Schmidli RS, Colman PG, Tait BD, Cram DS (1993). Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 341: 1365-1369.
- Hauguel S, Gilbert M, Girard J (1987). Pregnancy-induced insulin resistance in liver

- and skeletal muscles of the conscious rabbit. *Am J Physiol* 252: E165-E169.
- Heaton DA, Millward BA, Gray IP, Tun Y, Hales CN, Pyke DA, Leslie RD (1987). Evidence of beta-cell dysfunction which does not lead to diabetes: a study of identical twins of insulin dependent diabetics. *Br Med J* 294: 145-146.
  - Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RSJ (1991). Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 325: 147-152.
  - Henry OA, Beischer NA (1991). Long-term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 5: 461-483.
  - Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC (1999a). Comparison of tests of  $\beta$ -cell function across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetes* 48: 1779-1786.
  - Hermans MP, Levy JC, Morris RJ, Turner RC (1999b). Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia* 42: 678-687.
  - Herranz L, García-Ingelmo MT, Martín-Vaquero P, Grande C, Pallardo LF (1998). Follow-up of women with gestational diabetes. Incidence and factors associated with later development of abnormal glucose tolerance. *Diabetologia* 41 (suppl 1): A125.
  - Hjolland E, Pedersen O, Espersen T, Klebe JG (1986). Impaired insulin receptor binding and postbinding defects of adipocytes from normal and diabetic pregnant women. *Diabetes* 35: 598-603.
  - Hoeg AM (1998). Lipoproteins and atherogenesis. *Endocrin Metab Clin No Am* 27: 569-584.

- Hoet JP (1954). Carbohydrate metabolism during pregnancy. *Diabetes* 3: 1-12.
- Hollingsworth DR (1983). Alterations of maternal metabolism in normal and diabetic pregnancies: Differences in insulin dependent and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 146: 417-429.
- Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C (1998). High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1143-1150.
- Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G (2001). Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 568-573.
- Hornnes OJ, Kühl C (1980). Plasma insulin and glucagon responses to isoglycemic stimulation in normal pregnancy and postpartum. *Obstet Gynecol* 55: 425-427.
- Hornnes PJ, Kühl C, Lauritsen KB (1981a). Gastro-entero-pancreatic hormones in normal pregnancy: response to a protein rich meal. *Eur J Clin Invest* 11: 345-349.
- Hornnes PJ, Kühl C, Lauritsen KB (1981b). Gastrointestinal insulinotropic hormones in normal and gestational-diabetic pregnancy: response to oral glucose. *Diabetes* 30: 504-509.
- Hornnes PJ, Kühl C, Lauritsen KB (1982). Gastro-entero-pancreatic hormones in gestational diabetes: response to a protein rich meal. *Horm Metab Res* 14: 335-38.
- Hornnes PJ, Kühl C (1983). Endocrine pancreatic sensitivity to glucose in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 62: 305-308.
- Hornnes PJ, Kühl C, Krarup T (1984). Gastro-entero-pancreatic hormones in women with gestational diabetic pregnancy: response to oral lipid. *Metabolism* 33: 304-308.
- Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, Haffner S, Rewers M, Hamman R, Selby JV,

- Saad MF, Savage P, Bergman R (1996). Insulin sensitivity and atherosclerosis. *Circulation* 93: 1809-1817.
- Howard G, Bergman R, Wagenknecht LE, Haffner SM, Savage PJ, Saad MF, Laws A, D'Agostino RB, for the IRAS investigators (1998). Ability of alternative indices of insulin sensitivity to predict cardiovascular risk: Comparison with the "Minimal Model". *Ann Epidemiol* 8: 358-369.
  - Hsueh WA, Law RE (1998). Cardiovascular risk continuum: Implications of insulin resistance and diabetes. *Am J Med* 105 (1a): 4S-14S.
  - Hu J, Norman M, Wallenstein M, Gennser G (1998). Increased large arterial stiffness and impaired acetylcholine induced skin vasodilatation in women with previous gestational diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynaecol* 105: 1279-1287.
  - Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP (1983). Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation* 67: 968-977.
  - Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, Carrascosa A (1996). Hyperinsulinemia in postpuberal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1237-1243.
  - Informe de un Grupo Científico de la OMS (1994). Factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares: nuevas esferas de investigación. OMS. Serie de Informes Técnicos n° 841.
  - Irvine WJ, Javers JSA, Feek CM, Prescott RJ, Duncan LJP (1979). The value of islet cell antibodies in predicting secondary failure of oral hypoglycaemic agent therapy in diabetes mellitus. *J Clin Lab Immunol* 2: 23-26.
  - Irwin ML, Mayer-Davis EJ, Addy CL, Pate RR, Durstine JL, Stolarczyk LM,

- Ainsworth BE (2000). Moderate-intensity physical activity and fasting insulin levels in women. *Diabetes Care* 23: 449-454.
- Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI, Criqui MH, Tyroler HA (1990). High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 131: 32-47.
  - Jang HC, Min HK, Lee HK, Cho NH, Metzger BE (1998). Short stature in Korean women: a contribution to the multifactorial predisposition to gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 41: 778-783.
  - Jarret JC, Ballejo G, Saleem TH, Tsibris JCM, Spellacy WN (1984). The effect of prolactin and relaxin on insulin binding by adipocytes from pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 149: 250-255.
  - Jarrett RJ, McCartney P, Keen H (1982). The Bedford Survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 22: 79-84.
  - Johnstone FD, West JD, Steel J, Whitehouse DB, Drago GA, Greer IA, Prescott RJ (1994). Lack of association between maternal phosphoglucomutase-1 phenotype and fetal macrosomia in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 101: 239-245.
  - Jovanovic L, Peterson CM (1982). Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. *Diabetes Care* 5 (suppl 1): 24-37.
  - Jovanovic L (1998). American Diabetes Association. Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: Summary and discussion. *Diabetes Care* 21 (supl 2): B131-B137.
  - Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P (1991). Increased plasma plasminogen activator



- inhibitor-1 levels. A possible link between insulin resistance and atherothrombosis. *Diabetologia* 34: 457-462.
- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, Kazuyuki T, Sakuta R, Suzuki Y, Tanabe Y, Sakura H, Awata T, Goto Y-I, Hayakawa T, Matsuoka K, Kawamori R, Kamada T, Horai S, Nonaka I, Hagura R, Akanuma Y, Yazaki Y (1994). A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 330: 962-968.
  - Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, Neifing JL, Ward WK, Beard JC, Palmer JP, Porte D Jr (1993). Quantification of the relationship between insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in human subjects. *Diabetes* 42: 1663-1672.
  - Kahn HS, Williamson DF (2000). Race, parity and gestational diabetes as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 284: 2318.
  - Kalhan SC, D'Angelo LJ, Savin SM, Adam PAJ (1979). Glucose production in pregnant women at term gestation. *J Clin Invest* 63: 388-394.
  - Kalkhoff RK, Richardson BL, Beck P (1969). Relative effects of pregnancy human placental lactogen and prednisolone on carbohydrate tolerance in normal and subclinical diabetic subjects. *Diabetes* 18: 153-175.
  - Kalkhoff RK, Jacobson M, Lemper D (1970). Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response. *J Clin Endocrinol* 31: 24-28.
  - Kalkhoff RK, Kissebah AH, Kim H-J (1979). Carbohydrate and lipid metabolism during normal pregnancy: relationship to gestational hormone action. En: Merkatz IR, Adam PA (eds). Grune & Stratton, Nueva York: 3-21.

- Kannan WB, McGee DL (1979). Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 241: 2035-2038.
- Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J III (1961). Factors of risk in development of coronary heart disease -six year follow-up experience. The Framingham study. *Ann Intern Med* 55: 33-50.
- Kannel WB (1990). Contribution of the Framingham study to preventive cardiology. *J Am Coll Cardiol* 15: 206-211.
- Kannel WB (1993). Hypertension as a risk factor for cardiac events -Epidemiologic results of long-term studies. *J Cardiovasc Pharmacol* 21 (suppl 1): S27-S37.
- Kaplan NM (1989). The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149: 1514-1520.
- Karjalainen JK (1990). Islet cell antibodies as predictive markers for IDDM in children with high background incidence of disease. *Diabetes* 39: 1144-1150.
- Karlsen AE, Hagopian WA, Grubin CE, Dube S, Disteché CM, Adler DA, Bärmeier H, Mathewes S, Grant FJ, Foster D, Lernmark A (1991). Cloning and primary structure of a human islet isoform of glutamic acid decarboxylase from chromosome 10. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 8337-8341.
- Karvonen M, Tuomilehto J, Libman I, LaPorte R (1993). A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 883-892.
- Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ (2000). Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410.
- Kaufmann RC, Schleyhahn BA, Huffman DG, Amankwah KS (1995). Gestational

- diabetes diagnostic criteria: long-term maternal follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 172: 621-625.
- Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H (1997). Effects of smoking on incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 103-109.
  - Kaye SA, Folsom AR, Sprafka JM, Prineas RJ, Wallace RB 1991. Increased incidence of diabetes mellitus in relationship to abdominal adiposity in older women. *J Clin Epidemiol* 44: 329-334.
  - Kerényi Z, Tabák Á, Bosnyák Z, Madarász E, Tóth K, Baranyi É, Csákány G, Tamás G (1998). Prior gestational diabetes: early manifestation and/or predictor of a metabolic cardiovascular syndrome. *Diabetologia* 41: A8.
  - Kerényi Z, Stella P, Bosnyák Z, Tabák AG, Tamás G (1999a). Association between central adiposity and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 876-877.
  - Kerényi Z, Stella P, Nádasi Á, Tabák ÁG, Tamás G (1999b). Association between cardiovascular autonomic neuropathy and multimetabolic syndrome in a special cohort of women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetic Med* 16: 793-796.
  - Kerényi Z, Tabák AG, Stella P, Bosnyák Z, Simon K, Karádi I, Tamás G (2000). Association between socioeconomic factors and the metabolic syndrome in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23: 1444-1445.
  - King H (1998). Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B9-B13.
  - Kitzmiller JL, Cloherty JP, Younger MD, Tabatabaai A, Rothchild SB, Sosenko I. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity (1978). *Am J Obstet Gynecol* 131: 560-580.

- Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, Montoro M, Bernstein GS, Mestman JH (1990). Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes in the first two months postpartum. *Am J Obstet Gynecol* 163: 93-98.
- Kjos SL, Buchanan TA, Montoro M, Coulson A, Mestman JH (1991). Serum lipids 36 months of delivery in women with recent gestational diabetes. *Diabetes* 40 (suppl 2): 142-146.
- Kjos SL, Henry O, Lee RM, Buchanan TA, Mishell DR (1993). The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 82: 451-455.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA (1995). Predicting future diabetes in latino women with gesttional diabetes. *Diabetes* 44: 586-591.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Schaefer U, Buchanan TA (1998a). Hormonal choices after gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B50-B57.
- Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA (1998b). Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA* 280: 533-538.
- Kleinman JC, Donahue RP, Harris MI, Finucane FF, Madans JH, Brock DB (1988). Mortality among diabetics in a national sample. *Am J Epidemiol* 128: 389-401.
- Knock GA, McCarthy AL, Lowy C, Poston L (1997). Association of gestational diabetes with abnormal maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 104: 229-234.
- Knopp RH, Walden CE, Wahl PW, Bergelin R, Chapman M, Irvine S, Albers JJ (1985). Effect of postpartum lactation in lipoprotein lipids and apoproteins. *J Clin*

- Endocrinol Metab 60: 542-547.
- Ko GTC, Chan JCN, Cockram CS (1999a). Age, body mass index and 2-hour plasma glucose are the major determinants of blood pressure in Chinese women newly diagnosed to have glucose intolerance. *Intern J Cardiol* 69: 33-39.
  - Ko GT, Chan JC, Tsang LW, Li CY, Cockram CS (1999b). Glucose intolerance and other cardiovascular risk factors in chinese women with a history of gestational diabetes mellitus. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 39: 478-483.
  - Koukkou E, Watts GF, Lowy C (1996). Serum lipid, lipoprotein and apolipoprotein changes in gestational diabetes mellitus: a cross-sectional and prospective study. *J Clin Pathol* 49: 634-637.
  - Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Dornhorst A, de Swiet M, Steer PJ, Grenfell A, Mather HM, Johnston DG, McCarthy MI (1999). Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 933-937.
  - Kousta E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI (2000a). Women with a history of gestational diabetes of European and South Asian origin are shorter than women with normal glucose tolerance in pregnancy. *Diabetic Med* 17: 792-797.
  - Kousta E, Cela E, Lawrence NJ, Penny A, Millauer BA, White DM, Wilson H, Robinson S, Johnston DG, McCarthy MI, Franks S (2000b). The prevalence of polycystic ovaries in women with a history of gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 53: 501-507.
  - Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL (1989). The effect of parity on the later development of non-insulin-dependent diabetes mellitus or impaired glucose

tolerance. *N Engl J Med* 321: 1214-1219.

- Kuglin B, Bertrams J, Gries FA, Kolb H (1989). Prediction of type I diabetes and attempts at prevention: the Düsseldorf/Essen study. En: Andreani D, Kolb H, Pozzilli P (eds). *Immunotherapy of type I diabetes*. John Wiley & Sons, Chichester: 169-176.
- Kühl C (1975). Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol* 79: 709-719.
- Kühl C, Holst JJ (1976). Plasma glucagon and the insulin: glucagon ratio in gestational diabetes. *Diabetes* 25: 16-23.
- Kühl C (1976). Serum proinsulin in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia* 12: 295-300.
- Kühl C, Hornnes PJ (1982). Insulin and glucagon responses to aminoacids in normal and gestational diabetic pregnancy. *Diabetologia* 23: 182.
- Kühl C, Hornnes PJ (1986). Endocrine pancreatic function in women with gestational diabetes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 277 (suppl): 19-23.
- Kühl C (1991). Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 40 (suppl 2): 18-24.
- Kühl C (1998). Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B19-B26.
- La Rosa JC (1997). Triglycerides and coronary risk in women and the elderly. *Arch Intern Med* 157: 961-968.
- La Rosa JC (1998). Women, dyslipoproteinemia, and estrogens. *Endocrinol Metab Clin No Am* 27: 627-639.

- Laakso M (1993). How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol*: 137: 959-65.
- Laakso M, Lehto S, Penttilä I, Pyörälä K (1993). Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Circulation* 88: 1421-1430.
- Laakso M, Rönnemaa T, Lehto S, Puukka P, Kallio V, Pyörälä K (1995). Does NIDDM increases the risk for coronary heart disease similarly in both low- and high-risk populations? *Diabetologia* 38: 487-493.
- Lam KSL, Li DF, Lauder IJ, Lee CP, Kung AWC, Ma JTC (1991). Prediction of persistent carbohydrate intolerance in patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 12: 181-186.
- Landin-Olsson M, Karlsson A, Dahlquist G, Blom L, Lernmark A, Sundkvist G, and coworkers (1989). Islet cell and other organ-specific autoantibodies in all children developing type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Sweden during one year and in matched control children. *Diabetologia* 32: 387-395.
- Langer O, Mazze R (1988). The relationship between large-for-gestational-age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 159: 1478-1483.
- Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R (1988). Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159: 616-621.
- Lapolla A, Betterle C, Sanzari M, Zanchetta R, Pfeifer E, Businaro A, Fagiolo U, Plebani M, Marini S, Photiou E, Fedele D (1996). An immunological and genetic study of patients with gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 33: 139-144.

- Laws A, King AC, Haskell WL, Reaven GM (1991). Relation of fasting plasma insulin concentrations to high density lipoprotein cholesterol and triglyceride concentrations in men. *Arterioscler Thromb* 11: 1636-1642.
- Lean MEJ, Sutherland F, Bruce P, Sutherland HW, Garthwaite PH (1989). Body mass index, waist/hip ratio and carbohydrate tolerance in pregnancy. *Diab Nutr Metab* 2: 291-297.
- Lerario AC, Wajchenberg BL, el-Andere W, Ohnuma LY, Monaci J, Sankowsky M, Toledo IT, Souza E, Germe KO (1985). Sequential studies of glucose tolerance and red blood cell insulin receptors in normal human pregnancy. *Diabetes* 34: 780-786.
- Lee HC, Song YD, Li H-R, Park JO, Suh HC, Lee E, Lim S, Kim K, Huh K (1997). Mitochondrial gene transfer ribonucleic acid (tRNA)<sup>Leu(UUR)</sup> 3243 and tRNA<sup>Lys</sup> 8344 mutations and diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 372-374.
- Legro RS, Finegood D, Dunaif A (1998). A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2694-2698.
- Lenz S, Kühl C, Hornnes PJ, Hagen C (1981). Influence of lactation on oral glucose tolerance in the puerperium. *Acta Endocrinol* 98: 428-431.
- Leslie RDG, Atkinson MA, Notkins AL (1999). Autoantigens IA-2 and GAD in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 42: 3-14.
- Leturque A, Ferre P, Burnol AF, Kande J, Laulard P, Girard J (1986). Glucose utilization rates and insulin sensitivity in vivo in tissues of virgin and pregnant rats. *Diabetes* 35: 172-177.
- Leturque A, Haugel S, Sutter-Dub MT, Girard J (1989). Effects of placental lactogen and progesterone on insulin stimulated glucose metabolism in rat muscles in vitro.



Diabetes Metab 15: 176-181.

- Levy J, Matthews DR, Hermans M (1998). Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 21: 2191-2192.
- Levy-Marchal C, Tichet J, Fajardy I, Gu XF, Dubois F, Czernichow P (1992). Islet cell antibodies in normal French schoolchildren. *Diabetologia* 35: 577-582.
- Lind T, Billewicz WZ, Brown G (1973). A serial study of changes occurring in the oral glucose tolerance test during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 80: 1033-1039.
- Lucas CP, Estigarribia JA, Darga LL, Reaven GM (1985). Insulin and blood pressure in obesity. *Hypertension* 7: 702-706.
- Lupo VR, Stys SJ (1988). Recurrence of gestational diabetes in subsequent pregnancies. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena: 123-126.
- Lutale JK, Justesen A, Swai ABM, Alberti KGMM, McLarty DF (1993). Glucose tolerance during and after pregnancy in nondiabetic women in an urban population in Tanzania. *Diabetes Care* 16: 575-577.
- Lynch J, Helmrich SP, Lakka TA, Kaplan GA, Cohen RD, Salonen R, Salonen JT (1996). Moderate intense physical activities and high levels of cardiorespiratory fitness reduce the risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in middle-age men. *Arch Intern Med* 156: 1307-1314.
- Major CA, de Veciana M, Weeks J, Morgan MA (1998). Recurrence of gestational diabetes: Who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 179: 1038-1042.
- Manicardi V, Camellini L, Bellodi G, Coscelli C, Ferraninni E (1986). Evidence for an association of high blood pressure and hyperinsulinemia in obese man. *J Clin*

Endocrinol Metab 62: 1302-1304.

- Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Krolewski AS, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1991). Physical activity and incidence of NIDDM women. *Lancet* 338: 774-778.
- Manson JE, Spelsberg A (1994). Primary prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Prev Med* 10: 172-184.
- Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH (1992a). Parity and incidence of non-insulin dependent diabetes. *Am J Med* 93: 13-18.
- Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, Stampfer MJ, Willett WC, Hennekens CH (1992b). A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 268: 63-67.
- Marshall JA, Hamman RF, Baxter J (1991). High-fat, low carbohydrate diet and the etiology of non-insulin-dependent diabetes: the San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 134: 590-603.
- Martí Colomer J, Carmona V, Server J, Nohales F, Lorente P, Escartí MT (1999). Prevalencia de la diabetes gestacional en un área de salud de la comunidad valenciana. *Endocrinología y Nutrición* 46 (supl 1): 2.
- Martínez C, Ruiz P, Andres A, Satrustegui J, Carrascosa M (1989). Tyrosine kinase activity of liver insulin receptor is inhibited in rats at term gestation. *Biochem J* 263: 267-272.
- Matsuda M, DeFronzo RA (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diabetes Care* 22: 1462-1470.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC (1985).

- Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
- Mauricio D, Codina M, De Leiva A y Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Diabetes sobre prevención de la diabetes insulino-dependiente (1992). Determination of islet cell antibodies by indirect immunofluorescence with prolonged incubation in the presence of aprotinine. *Av Diabetol* 5: 121-126.
  - Mauricio D, Corcoy R, Codina M, Morales J, Balsells M, de Leiva A (1995). Islet cell antibodies and beta-cell function in gestational diabetic women: Comparison to first-degree relatives of type I (insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetic Med* 12: 1009-1014.
  - Mauricio D, Balsells M, Morales J, Corcoy R, Puig-Domingo M, de Leiva A (1996). Islet cell autoimmunity in women with gestational diabetes and risk of progression to insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes/Metabolism Rev* 12: 275-285.
  - McEvoy RC, Franklin B, Ginsberg-Fellner F (1991). Gestational diabetes mellitus: evidence for autoimmunity against the pancreatic Beta cells. *Diabetologia* 34: 507-510.
  - McKeigue PM, Pierpoint T, Ferrie JE, Marmot MG (1992). Relationship of glucose intolerance and hyperinsulinemia to body fat pattern in South Asians and Europeans. *Diabetologia* 35: 785-791.
  - McNamara JR, Campos J, Ordovas JM, Peterson J, Wilson PW, Schaefer EJ (1987). Effect of gender, age and lipid status on low density lipoprotein subfraction distribution: results from the Framingham offspring study. *Arteriosclerosis* 7: 489-490.

- McPhillips JB, Barret-Connor E, Wingard DL (1990). Cardiovascular disease risk factors prior to the diagnosis of impaired glucose tolerance and non insulin-dependent diabetes mellitus in a community of older adults. *Am J Epidemiol* 131: 443-453.
- Meigs JB, Nathan DM, Wilson WFW, Cupples A, Singer DE (1998). Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham offspring study. *Ann Intern Med* 128: 524-533.
- Mendes AM, Madon RJ, Flint DJ (1985). Effects of cortisol and progesterone on insulin binding and lipogenesis in adipocytes from normal and diabetic rats. *J Endocrinol* 106: 225-231.
- Mestman JH (1988). Follow-up studies in women with gestational diabetes mellitus. The experience at Los Angeles County/University of Southern California Medical Center. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena:191-198.
- Mestman JH, Anderson GV, Barton P (1971). Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 109: 41-45.
- Metzger BE, Unger RH, Freinkel N (1977). Carbohydrate metabolism in pregnancy XIV. Relationships between circulating glucagon, insulin, glucose and aminoacids in response to a "mixed meal" in late pregnancy. *Metabolism* 26: 151-157.
- Metzger BE, Bybee DE, Freinkel N, Phelps RL, Radvany RM, Vaisrub N (1985). Gestational diabetes mellitus: correlations between the phenotypic and genotypic characteristic of the mother and abnormal glucose tolerance during the first year postpartum. *Diabetes* 34 (suppl 2): 111-115.
- Metzger BE, the Organizing Committee (1991). Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.

- Diabetes 40 (suppl 2): 197-201.
- Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R (1993). Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16: 1598-1605.
  - Metzger BE, Coustan DR and the Organizing Committee (1998). Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (suppl 2): B161-B167.
  - Meyer WJ, Carbone J, Gauthier DW, Gottmann DA (1996). Early gestational glucose screening and gestational diabetes. *J Reprod Med* 1996; 41: 675-679.
  - Meyers-Seifer CH, Vohr BR (1996). Lipid levels in former gestational diabetic mothers. *Diabetes Care* 19: 1351-1356.
  - Misra A, Kathpalia R, Lall SB, Peshin S (1998). Hyperinsulinemia in non-obese, non-diabetic subjects with isolated systolic hypertension. *Indian Heart J* 50: 49-54.
  - Mitrakou A, Kelley D, Mokan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, Gerich J (1992). Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 326: 22-29.
  - Moller-Jensen B, Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Kühl C, Jacobsen BK, Svejgaard A (1987). HLA association in insulin-dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Acta Endocrinol* 116: 387-389.
  - Moore P, Kolterman O, Weyant J, Olefsky JM (1981). Insulin binding in human pregnancy: Comparisons to the postpartum, luteal and follicular states. *J Clin Endocrinol Metab* 52: 937-941.
  - Moses RG (1996). The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 19: 1348-1350.

- Moses RG, Shand JL, Tapsell LC (1997). The recurrence of gestational diabetes: Could dietary differences in fat intake be an explanation? *Diabetes Care* 20: 1647-1650.
- Mykkänen L, Laakso M, Uusitupa M, Pyörälä K (1990). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in elderly subjects and their association with obesity and family history of diabetes. *Diabetes Care* 13: 1099-1105.
- Mykkänen L, Laakso M, Pyörälä K (1993). High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly. *Am J Epidemiol* 1993: 1190-1202.
- Mykkänen L, Haffner SM, Kuusisto J, Pyörälä K, Laakso M (1994). Microalbuminuria precedes the development on NIDDM. *Diabetes* 43: 552-557.
- Nabulsi AA, Folsom AR, Heiss G, Weir SS, Chambless LE, Watson RL, Eckfeldt JH (1995). Fasting hyperinsulinemia and cardiovascular disease risk factors in nondiabetic adults: stronger associations in lean versus obese subjects. *Metabolism* 44: 914-922.
- Nathan DM, Meigs J, Singer DE (1997). The epidemiology of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: how sweet it is...or is it? *Lancet* 350 (suppl 1): 4-9.
- National Diabetes Data Group (1979). Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057.
- Nicholls JS, Ali K, Gray IP, Andres C, Niththyananthan R, Beard RW, Dornhorst A (1994). Increased maternal fasting proinsulin as a predictor of insulin requirement in women with gestational diabetes. *Diabetic Med* 11: 57-61.
- Nicholls JSD, Chan SP, Ali K, Beard RW, Dornhorst A (1995). Insulin secretion and sensitivity in women fulfilling WHO criteria for gestational diabetes. *Diabetic Med* 12: 56-60.
- Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG (1998). Sex differences in risk factors for

- clinical diabetes mellitus in a general population: A 12-year follow-up of the Finmark Study. *Am J Epidemiol* 147: 49-58.
- Oats NJ, Beischer NA, Grant PT (1988). The emergence of diabetes and impaired glucose tolerance in women who had gestational diabetes. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena: 199-207.
  - Oats JN, Beischer NA (1990). The persistence of abnormal glucose tolerance after delivery. *Obstet Gynecol* 75: 397-401.
  - O'Dea K (1991). Westernisation, insulin resistance and diabetes in Australian Aborigines. *Med J Australia* 155: 258-264.
  - Ohlson LO, Larsson B, Svärdsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, Bjorntorp P, Tibblin G (1985). The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 34: 1055-1058.
  - Okubo M, Watanabe H, Fujikawa R, Kawamura T, Egusa G (1999). Reduced prevalence of diabetes according to 1997 American Diabetes Association criteria. *Diabetologia* 42: 1168-1170.
  - Okuno S, Maeda Y, Yamamguchi Y, Takao Y, Trocino RA, Takino H, Kawasaki E, Yokota A, Uotani S, Akazawa S, Nagataki S (1993). Expression of GLUT4 glucose transporter mRNA and protein in skeletal muscle and adipose tissue from rats in late pregnancy. *Biochem Biophys Res Comm* 191: 405-412.
  - Orchard TJ, Eichner J, Kuller LH, Becker DJ, McCallum LM, Grandits GA (1994). Insulin as a predictor of coronary heart disease: interaction with apolipoprotein E phenotype: a report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Epidemiol* 4: 40-45.

- O'Sullivan JB, Mahan CM (1964). Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13: 278-285.
- O'Sullivan JB, Mahan CM (1966). Glucose tolerance test variability in pregnant and non-pregnant women. *Am J Clin Nutr* 19: 345-351.
- O'Sullivan JB, Mahan CD, Dandrow RV (1973). Gestational diabetes and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 116: 901-904.
- O'Sullivan JB (1979). Gestational diabetes: Factors influencing the rates of subsequent diabetes. En: Sutherland HW, Stowers JM (eds). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the newborn 1978*. Springer-Verlag, Berlin: 425-435.
- O'Sullivan JB (1982). Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 248: 949-952.
- O'Sullivan JB, Mahan CM (1982). Mortality related to diabetes and blood glucose levels in a community study. *Am J Epidemiol* 116: 678-684.
- O'Sullivan JB (1984). Subsequent morbidity among gestational diabetic women. En Sutherland HW, Stowers JM (eds). *Carbohydrate metabolism in pregnancy and the Newborn*. Churchill Livingstone, Edinburgo:174-180.
- O'Sullivan JB (1991). Diabetes Mellitus after GDM. *Diabetes* 29 (suppl 2): 131-135.
- Pagano G, Cassader M, Massobrio M, Bozzo C, Trossarelli GF, Menato G, Lenti G (1980). Insulin binding to human adipocytes during late pregnancy in healthy, obese and diabetic state. *Horm Metab Res* 12: 177-181.
- Page RCL, Walravens EKN, Levy JC, Stratton IM, Turner RC (1993). Prevalence and pathophysiology of impaired glucose tolerance in three different high-risk white groups. *Metabolism* 42: 932-938.
- Pallardo LF, Grande C, Martín Vaquero P, Iglesias P, Megía A, Jañez M (1992).



- Consideraciones sobre la disglucosis postparto en la diabetes gestacional. *Endocrinología* 39: 185-188.
- Pallardo F, Herranz L, García-Ingelmo T, Grande C, Martín-Vaquero P, Jañez M, González A (1999). Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 22: 1053-1058.
  - Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK, Paquette TL (1983). Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science* 222: 1337-1339.
  - Palmer JP (1990). Insulin autoantibodies. En: Ginsberg-Fellner F, McEvoy (eds). *Autoimmunity and the pathogenesis of diabetes*. Springer-Verlag, Nueva York: 147-164.
  - Palumbo PJ, Elveback LR, Chu ChP, Connolly DC, Kurland LT (1976). Diabetes mellitus: Incidence, prevalence, survivorship, and causes of death in Rochester, Minnesota, 1945-1970. *Diabetes* 25: 566-573.
  - Pan WH, Cedres LB, Liu K, Dyer A, Schoenberger JA, Shekelle RB, Stamler R, Smith D, Collette P, Stamler J (1986). Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglucemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 123: 504-516.
  - Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV (1997). Effects on diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20: 537-544.
  - Panzram G (1987). Mortality and survival in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 30: 123-131.

- Payton MA, Hawkes CJ, Christie MR (1995). Relationship of the 37,000- and 40,000-MrTryptic fragments of islet antigens in insulin-dependent diabetes to the protein tyrosine phosphatase-like molecule IA-2 (ICA512). *J Clin Invest* 96: 1506-1511.
- Pedersen J (1967). *The pregnant diabetic and her newborn: problems and management*. Copenhagen, Munksgaard: 46
- Pedersen O (1984). Studies of insulin receptor binding and insulin action in humans. *Dan Med Bull* 31: 1-32.
- Pedersen O, Beck-Nielsen H, Richelsen B, Bak J, Klebe J (1986). Increased insulin binding is not involved in the improved insulin effectiveness of gestational diabetes after hypoenergetic dieting. *Diabetes Res Clin Pract* 1: 323-326.
- Persson B, Hanson U, Hartling SG, Binder C (1991). Follow-up of women with previous GDM: insulin, C-peptide, and proinsulin responses to oral glucose load. *Diabetes* 40 (suppl 2): 136-141.
- Peters RK, Kjos SL, Xiang A, Buchanan TA (1996). Long-term diabetogenic effect of single pregnancy in women with previous gestational diabetes mellitus. *Lancet* 347: 227-230.
- Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kühl C, Molsted-Pedersen L, Buschard K (1996). GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 39: 1329-1333.
- Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH (1980). Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 3: 458-464.
- Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC (1991). Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women. Long-term

- effects on offspring. *Diabetes* 40 (suppl 2): 126-130.
- Pettitt DJ, Nelson RG, Saad MF, Bennett PH, Knowler WC (1993). Diabetes and obesity in the offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *Diabetes Care* 16: 310-314.
  - Phelps RL, Bergenstal R, Freinkel N, Rubenstein AH, Metzger BE, Mako M (1975). Carbohydrate metabolism in pregnancy: XIII. Relationships between plasma insulin and proinsulin during late pregnancy in normal and diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 1085-1091.
  - Philipson EH, Super DM (1989). Gestational diabetes mellitus: Does it recur in subsequent pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 160: 1324-1331.
  - Phillips DIW, Clark PM, Hales CN, Osmond C (1994). Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabetic Med* 11: 286-292.
  - Pickup JC, Williams G (1997). *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science Ltd, Oxford. 2ª edición.
  - Pilcher CC, Elliott RB (1990). A sensitive and reproducible method for the assay of human islet cell antibodies. *J Immunol Methods* 129: 111-117.
  - Piquer S, Puig-Domingo M, Morales J, Vinyets I, Bonifacio E, de Leiva A (1998). Análisis combinado y simultáneo de antiGAD e IA2 como método de cribaje de la prediabetes tipo 1. *Av Diabetol* 14: 160-164.
  - Puig-Domingo M, De Leiva A, Prediabetes Study Group of the Spanish Diabetes Society (1993). Pre-type I diabetes in Spain: report of the Spanish Diabetes Society multicentric pilot survey. *Diabetologia* 36 (suppl 1): A44.

- Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K (2000). Plasma insulin and all-cause, cardiovascular, and noncardiovascular mortality. *Diabetes Care* 23: 1097-1102.
- Quatraro A, Minei A, De Rosa N, Giugliano D (1992). Height and glucose tolerance. *Diabetologia* 35: 698-699.
- Quyyumi AA (1998). Endothelial function in health and disease: New insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 105 (1A): 32S-39S.
- Randle PJ, Newsholme EA, Garland PB (1964). Regulation of glucose uptake by muscle. 8. Effects of fatty acids, ketone bodies and pyruvate, and of alloxan-diabetes and starvation, on the uptake and metabolic fate of glucose in rat heart and diaphragm muscle. *Biochem J* 93: 652-665.
- Raynaud E, Pérez-Martín A, Brun J-F, Benhaddad AA, Mercier J (1999). Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. *Diabetes Care* 22: 1003.
- Rayner ML, Harrison KC, Campbell IL, Heyma P, Cook JJ (1987). Detection of insulin antibodies in newly-diagnosed type I diabetic children after "acid-stripping" of sera. *Diabetes Res* 6: 1-4.
- Reaven GM (1991). Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 14: 195-202.
- Reaven GM, Bernstein R, Davis B, Olefsky JM (1976). Nonketotic diabetes mellitus: insulin deficiency or insulin resistance? *Am J Med* 60: 80-88.
- Resumen del segundo informe del National Cholesterol Education Program (NCEP) por el Comité de Expertos para la Detección, Evaluación y Tratamiento de la Hipercolesterolemia en Adultos (Adult treatment panel II) (1993). *JAMA (ed esp)* 2:

670-681.

- Riley WJ, Maclaren NK, Krischer J, Spillar RP, Silverstein JH, Schatz DA, Schwartz S, Malone J, Shah S, Vadheim C, Rotter JI (1990). A prospective study of the development of diabetes in relatives of patients with insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 323: 1167-1172.
- Rimm EB, Chan J, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (1995). Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *Br Med J* 310: 555-559.
- Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE (1993). Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 83: 211-214.
- Rissanen J, Markkanen A, Kärkkäinen P, Pihlajamäki J, Kekäläinen P, Mykkänen L, Kuusisto J, Karhapää P, Niskanen L, Laakso M (2000). Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 23: 70-73.
- Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE (1982). Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 54: 131-138.
- Rowe R, Nepom GT, McCulloch DK (1992). High risk HLA DQ alleles in insulin dependent diabetes-how great the risk? *Diabetes* 41 (suppl 1): A92.
- Rowley MJ, Mackay IR, Chen Q-Y, Knowles WJ, Zimmet PZ (1992). Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major type of diabetes mellitus. *Diabetes* 41: 548-551.
- Rowley KG, Gault A, McDermott R, Knight S, McLeay T, O'Dea K (2000). Reduced

prevalence of impaired glucose tolerance and no change in prevalence of diabetes despite increasing BMI among aboriginal people from a group of remote homeland communities. *Diabetes Care* 23: 898-904.

- Rubinstein P, Walker M, Krassner J, Carrier C, Carpenter C, Dobersen MJ, Notkins AL, Mark EM, Nechemias C, Hausknecht RU, Ginsberg-Fellner F (1981). HLA antigens and islet cell antibodies in gestational diabetes. *Hum Immunol* 3: 271-275.
- Rudolf MC, Coustan DR, Sherwin RS, Bates S, Felig P, Genel M, Tamborlane WV (1981). Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. *Diabetes* 30: 891-895.
- Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS (1985). Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic glucose clamp technique. *Diabetes* 34: 380-389.
- Ryan EA, Enns L (1988). Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 341-347.
- Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturius J (1995). Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 44: 506-512.
- Saad MF, Kahn SE, Nelson RG, Pettitt DJ, Knowler WC, Schwartz MW, Kowalyk S, Bennett PH, Porte D Jr (1990). Disproportionately elevated proinsulin in Pima Indians with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1247-1253.
- Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH (1988). The natural history of impaired glucose tolerance in Pima Indians. *N Engl J Med* 319: 1500-1505.
- Sakamaki H, Yamasaki H, Matsumoto K, Izumino K, Kondo H, Sera Y, Ozaki M, Abe T, Kawasaki E, Takino H, Yamaguchi Y, Eguchi K (1998). No deterioration in insulin

- sensitivity, but impairment of both pancreatic  $\beta$ -cell function and glucose sensitivity, in Japanese women with former gestational diabetes mellitus. *Diabetic Med* 15: 1039-1044.
- Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan J-A, Lo Y-M D, Olds RJ, Gillmer MD, Holman RR, Turner RC (1996). High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia* 39: 1325-1328.
  - Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, Horton U, Gillmer MD, Turner RC (1997). UKPDS 21: low prevalence of the mitochondrial transfer RNA gene (tRNA(Leu(UUR))) mutation at position 3243 bp in UK caucasian type 2 diabetic patient. *Diabetic Med* 14: 42-45.
  - Salomon CG, Manson JE (1997). Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 66 (suppl): 1044S-1050S.
  - Samaan N, Yen SCC, González D (1968). Metabolic effects of placental lactogen in man. *J Clin Endocrinol Metab* 28: 485-491.
  - Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T (1989). En: *Molecular cloning. A laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor: 9.16-9.21.
  - Schimdt MI, Duncan BB, Canani LH, Karohl C, Cambless LL (1992). Association of waist-hip ratio with diabetes mellitus. Strength and possible modifiers. *Diabetes Care* 15: 912-914.
  - Schmitz O, Klebe J, Moller J, Arnfred J, Hermansen K, Orskov H, Beck-Nielsen H (1985). In vivo insulin action in type I (insulin-dependent) diabetic pregnant women as assessed by insulin clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 877-881.

- Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL (1999). The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: Is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 180: 1560-1571.
- Seissler J, de Sonnaville JJ, Morgenthaler NG, Steinbrenner H, Glawe D, Khoo-Morgenthaler UY, Lan MS, Notkins AL, Heine RJ, Scherbaum WA (1998). Immunological heterogeneity in type I diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia* 41: 891-897.
- Seltzer HS, Allen W, Herron AL, Brennan MT (1967). Insulin secretion in response to glycemic stimulus: Relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest* 46: 323-334.
- Servie FJ, Nelson RL (1980). Characteristics of glycemic stability. *Diabetes Care* 3: 58-67.
- Siegel RD, Cupples A, Schaefer EJ, Wilson PWF (1996). Lipoproteins, apolipoproteins, and low-density lipoprotein size among diabetics in the Framingham offspring study. *Metabolism* 45: 1267-1272.
- Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngren J, Friedman JE (2000). Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 49: 603-610.
- Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, Metzger BE (1998). Long-term effects of the intrauterine environment: the Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 21 (supl 2): B142-B149.



- Siribaddana SH, Deshabandu R, Rajapakse D, Silva K, Fernando DJ (1998). The prevalence of gestational diabetes in a Sri Lankan clinic. *Ceylon Med J* 43: 88-91
- Skouby AO, Kühl C, Hornnes PJ, Andersen AN (1986). Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 67: 17-20.
- Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, Di Camili P, Vicari AM (1988). Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 1012-1020.
- Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, Di Camili P (1990). Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 322: 1555-1560.
- Spellacy WN, Goetz FC (1963). Plasma insulin in normal late pregnancy. *N Engl J Med* 268: 988-991.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444.
- Stangenberg M, Persson B, Nordlander E (1985). Random capillary blood glucose and conventional selection criteria for glucose tolerance testing during pregnancy. *Diabetes Res* 2: 29-33.
- Steel JM, Irvine WJ, Clarke BF (1980). The significance of pancreatic islet cell antibody and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *J Clin Lab Immunol* 4: 83-85.
- Steinhart JR, Sugarman JR, Connell FA (1997). Gestational diabetes is a herald of NIDDM in Navajo women. High rate of abnormal glucose tolerance after GDM. *Diabetes Care* 20: 943-947.

- Stoffel M, Bell KL, Blackburn CL, Powell KL, Seo TS, Takeda J, Vionnet N, Xiang K-S, Gidh-Jain M, Pilkis SJ, Ober C, Bell GI (1993). Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 42: 937-940.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Haefliger TV, Renn W, Gerich J (2000a). Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 295-301.
- Stumvoll M, Mitrakou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Järvinen H, Haefliger TV, Häring H, Fritsche A, Gerich J (2000b). Assessment of insulin secretion from the oral glucose tolerance test in white patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23: 1440-1441.
- Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, Miyauchi K (1995). Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated alpha-cyclodextrin. *Clin Chem* 41: 717-723.
- Swinn RA, Wareham NJ, Gregory R, Curling V, Clark PM, Dalton KJ, Edwards OM, O'Rahilly S (1995). Excessive secretion of insulin precursors characterizes and predicts gestational diabetes. *Diabetes* 44: 911-915.
- Tan YY, Yeo SH, Liauw PCY (1996). Is postnatal oral glucose tolerance testing necessary in all women with gestational diabetes? *Singapore Med J* 37: 384-388.
- Taniguchi A, Nagasaka S, Fukushima M, Sakai M, Nagata I, Doi K, Tanaka H, Yoneda M, Tokuyama K, Nakai Y (2000). Assessment of insulin sensitivity and insulin secretion from the oral glucose tolerance test in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 23: 1439-1440.
- Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E (1997). Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3619-3624.

- Tarn AC, Smith CP, Spencer KM, Bottazzo GF, Gale EAM (1987). Type I (insulin-dependent) diabetes: a disease of slow clinical onset? *Br Med J* 294: 342-345.
- Tarn AC, Dean BM, Schwarz G, Thomas JM, Ingram D, Bottazzo GF, Gale EAM (1988). Predicting insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1: 845-850.
- Taskinen MR, Smith U (1998). Lipid disorders in NIDDM: implications for treatment. *J Int Med* 244: 361-370.
- Thivolet C, Beaufrère B, Betuel H, Gebuhrer L, Chatelain P, Durand A, Tourniaire J, François R (1988). Islet cell and insulin antibodies in subjects at high risk for development of type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: the Lyon family study. *Diabetologia* 31: 741-746.
- Thivolet CH, Tappaz M, Durand A, Petersen J, Stefanutti A, Chatelain P, Vialettes B, Scherbaum W, Orgiazzi J (1992). Glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibodies are additional predictive markers of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in high risk individuals. *Diabetologia* 35: 570-576.
- Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, Igarashi K, Kato T, Sekikawa A (1999). Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22: 920-924.
- Toyoda N, Deguchi T, Murata K, Yamamoto T, Sugiyama Y (1991). Postbinding insulin resistance around parturition in the isolated rat epitrochlearis muscle. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1475-1480.
- Toyoda N, Murata K, Sugiyama Y (1985). Insulin binding, glucose oxidation, and methylglucose transport in isolated adipocytes from pregnant rats near term. *Endocrinology* 116: 998-1002.
- Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen M-R, Tuomi T, Groop LC

- (2000). Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 49: 975-980.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, Koskela P, Vidgren G, Toivanen L, Tuomilehto-Wolf E, Kohtamäki K, Stengard J, Rowley MJ (1994). Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 343: 1383-1385.
  - Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 334: 1343-1350.
  - Turner RC, Harris E, Ounsted M, Ponsford C (1979). Two abnormalities of glucose-induced insulin secretion: dose-response characteristics and insulin sensitivity. *Acta Endocrinol* 92: 148-165.
  - United Kingdom Prospective Diabetes Study Group U.K (1991). U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34: 877-890.
  - U.K. Prospective Diabetes Study Group (1994). U.K. Prospective Diabetes Study XII: differences between Asian, Afro-Caribbean and white Caucasian type 2 diabetic patients at diagnosis of diabetes. *Diabetic Med* 11: 670-677.
  - Vaccaro O, Ruffa G, Imperatore G, Iovino V, Rivellesse AA, Riccardi G (1999). Risk of diabetes in the new diagnostic category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 22: 1490-1493.
  - Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud MF, Badier C, Viard R, Alessi MC, Collen D (1986). Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level,

- plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 35: 250-253.
- Vambergue A, Fajardi I, Bianchi F, Cazaubiel M, Verier-Mine O, Goeusse P, Fontaine P, Danze PM & The Diagest Group (1997). Gestational diabetes mellitus and HLA class II (-DQ, -DR) association: The Diagest Study. *Eur J Immunogenetics* 24: 385-394.
  - Van Assche FA (1974). Quantitative morphologic and histoenzymatic study of the endocrine pancreas in nonpregnant and pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol* 118: 39-41.
  - Van Assche FA, Aerts L, De Prins F (1978). A morphologic study of the endocrine pancreas in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 85: 818-820.
  - Vardi P, Dib SA, Tuttleman M, Connelly JE, Grinbergs M, Radizabeh A, Riley WJ, Maclaren NK, Eisenbarth GS, Soeldner JS (1987). Competitive insulin autoantibody assay. Prospective evaluation of subjects at high risk for development of type I diabetes mellitus. *Diabetes* 36: 1286-1291.
  - Vardi P, Ziegler AG, Mathews JH, Dib S, Keller RJ, Ricker AT, Wolfsdorf JI, Herskowitz RD, Radizadeh A, Eisenbarth GS, Soeldner JS (1988). Concentration of insulin autoantibodies at onset of type I diabetes. Inverse log-linear correlation with age. *Diabetes Care* 11: 736-739.
  - Velasco JA, Medina DL, Romero J, Mato ME, Santisteban P (1997). The human medullary thyroid carcinoma cell line TT is able to overcome p21 WAF1/cip1-mediated cell cycle arrest induced by. *Intern J Cancer* 77: 449-455.
  - Victor A (1974). Normal blood sugar variation during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol* 53: 37-40.

- Wagner OF, Jilma B (1997). Putative role of adhesion molecules in metabolic disorders. *Horm Metab Res* 29: 627-630.
- Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Porte D (1985a). Abnormalities of islet B-cell function, insulin action and fat distribution in women with a history of gestational diabetes: relation to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 1039-1045.
- Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D (1985b). Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34: 861-869.
- Wareham NJ, Ness EM, Byrne BD, Day NE, Hales CN (1996). Cigarette smoking is not associated with hyperinsulinemia: Evidence against a causal relationship between smoking and insulin resistance. *Metabolism* 45: 1551-1556.
- Watanabe N, Kobayashi M, Maegawa H, Ishibashi O, Takata Y, Shigeta Y (1984). In vitro effects of glucocorticoid on glucose transport in rat adipocytes: evidence of a post-receptor coupling defect in insulin action. *J Biochemim* 96: 1893-1902.
- Weiss PAM (1988). Gestational diabetes: a survey and the Graz approach to diagnosis and therapy. En: Weiss PAM, Coustan DR (eds). *Gestational Diabetes*. Springer-Verlag, Viena: 1-55.
- Welborn TA, Wearne K (1979). Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 2: 154-160.
- Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svardsudd K, Tibblin G (1992). Hyperinsulinemia is not a major coronary risk factor in elderly men. The study of men born in 1913. *Diabetologia* 35: 766-770.
- Weyer C, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE (2000). Insulin resistance and insulin

secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development. *Diabetes Care* 24: 89-94.

- WHO Ad Hoc Diabetic Reporting Group (1992). Diabetes and impaired glucose tolerance in women aged between 20 and 39 years. *World Health Stats Q* 45: 321-327.
- Widness JA, Cowett RM, Coustan DR, Carpenter MW, Oh W (1985). Neonatal morbidities in infants of mothers with glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes* 34(suppl.2): 61-65.
- Wilkerson HLC, Remein QR (1957). Studies of abnormal carbohydrate metabolism in pregnancy. *Diabetes* 6: 324-329.
- Wilkin TJ (1990). Insulin antibodies as markers for type I diabetes. *Endocrine Rev* 11: 92-104.
- Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB (1986). Epidemiology of diabetes mellitus in the elderly: The Framingham Study. *Am J Med* 80 (suppl 5a): 3-9.
- Wilson PWF; Castelli WP, Kannel WB (1987). Coronary risk prediction in adults (The Framingham Heart Study). *AM J Cardiol* 59: 916-946.
- Wingard DL, Barrett-Connors E, Criqui MH, Suarez L (1983). Clustering of heart disease risk factors in diabetic compared to nondiabetic adults. *Am J Epidemiol* 117: 19-26.
- Wingard DL, Barrett-Connor E (1987). Family history of diabetes and cardiovascular disease risk factors and mortality among euglycemic, borderline hyperglucemic, and diabetic adults. *Am J Epidemiol* 125: 948-958.
- Wingard DL, Barret-Connor EL (1995). Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 18: 1299-1304.
- World Health Organization (1980): WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus:

- Second Report. World Health Org, Ginebra. Tech. Rep. Ser. n° 646.
- World Health Organization Study Group (1985). Diabetes Mellitus. World Health Org, Ginebra. Tech Rep Ser. n° 727.
  - World Health Organization (1999): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Ginebra.
  - Xiang AH, Peters RK, Trigo E, Kjos SL, Lee WP, Buchanan TA (1999). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes* 48: 848-854.
  - Yagigashi S, Suzuki H, Doberson MJ, Onodera T, Notkins AL, Ginsberg-Fellner F (1982). Autoantibodies to islet cells: comparison of methods. *Lancet* 2: 1218.
  - Yanagisawa K, Uchigata Y, Sanaka M, Sakura H, Minei S, Shimizu M, Kanamuro R, Kadowaki T, Omori Y (1995). Mutation in the mitochondrial tRNA<sup>leu</sup> at position 3243 and spontaneous abortions in Japanese women attending a clinic for diabetic pregnancies. *Diabetologia* 38: 809-815.
  - Yano K, Kagan A, McGee D, Rhoads GG (1982). Glucose intolerance and nine-year mortality in Japanese men in Hawaii. *Am J Med* 72: 71-80.
  - Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kallou-Hosein H, Krook A, Swinn RA, O'Rahilly S (1997). Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabetic Med* 14: 228-234.
  - Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, Bonati PA, Bergonzani M, Gnudi L, Passeri M, Reaven GM (1989). Risk factor for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance.



- N Engl J Med 320: 702-706.
- Zhang Y, Warren-Perry M, Sakura H, Adelman J, Stoffel M, Bell GI, Ashcroft FM, Turner RC (1995). No evidence for mutations in a putative  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $K^+$  channel subunit in MODY, NIDDM, or GDM. *Diabetes* 44: 597-600.
  - Ziegler AG, Ziegler R, Vardi P, Jackson RA, Soeldner RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS (1989). Life table analysis of progression to diabetes of anti-insulin autoantibody-positive relatives of individuals with type I diabetes. *Diabetes* 38: 1320-1325.
  - Ziegler AG, Herskowitz RD, Jackson RA, Soeldner JS, Eisenbarth GS (1990). Predicting type I diabetes. *Diabetes Care* 13: 762-765.
  - Ziegler AG, Hillebrand B, Rabl W, Mayrhofer M, Hummel M, Mollenhauer U, Vordemann J, Lenz A, Standl E (1993). On the appearance of islet associated autoimmunity in offspring of diabetic mothers: a prospective study from birth. *Diabetologia* 36: 402-408.
  - Zimmer DM, Golichowski AM, Karn CA, Brechtel G, Baron AD, Denne SC (1996). Glucose and amino acid turnover in untreated gestational diabetes. *Diabetes Care* 19: 591-596.
  - Zimmet P (1992). Challenges in diabetes epidemiology: from West to the rest. *Diabetes Care* 15: 232-252.
  - Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay R, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabetic Med* 11: 299-303.
  - Zouali H, Vaxillaire M, Lesage S, Sun F, Velho G, Vionnet N, Chiu K, Passa P,

Permutt A, Demenais F, Cohen D, Beckmann JS, Froguel P (1993). Linkage analysis and molecular scanning of glucokinase gene in NIDDM families. *Diabetes* 42: 1238-1245.