

D. Álvarez Ballano, J. Acha Pérez, R. Albero Gamboa

Factores predictivos de insulinización en diabetes gestacional

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Correspondencia:

Diego Álvarez Ballano. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: diegoalvarez@comz.org

RESUMEN

Introducción: El objetivo del trabajo es valorar diferentes variables clínicas y bioquímicas con la finalidad de identificar posibles factores predictivos de insulinización, de tal manera que podamos seleccionar desde el momento del diagnóstico de diabetes gestacional (DG), grupos de pacientes con mayor predisposición para insulinización y así poder realizar un seguimiento más estrecho intentando minimizar la probabilidad de complicaciones materno-fetales.

Sujetos: Estudiamos a 101 pacientes con DG de raza caucásica con las siguientes características globales: edad media de $33,6 \pm 4,6$ años, índice de masa corporal (IMC) de $25,8 \pm 4,9$ kg/m², ganancia ponderal durante la gestación de $7,3 \pm 4,2$ kg. Antecedentes familiares de primer grado de DM 2 en el 52,6 %. El porcentaje de mujeres fumadoras durante el embarazo fue de un 30,5% y el porcentaje de insulinización global fue del 45%.

Método: Identificar en primer lugar las variables con asociación estadística para posteriormente confirmarlas o descartarlas como predictoras de insulinización.

Resultados: En nuestro grupo de pacientes diagnosticadas de DG se han identificado como factores predictivos de insulinización: el peso previo a la gestación (tanto el sobrepeso como la obesidad), la presencia de glucemia basal en el TSOG con 100 g superior a 85 mg/dl y tras una hora superior a 200 mg/dl y los antecedentes familiares de DM 2.

Palabras Clave: Diabetes gestacional; Insulinoterapia; Factores predictivos.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this project is to value different clinical and biochemical variables in order to identify possible predictive factors for initiating insulin therapy in gestational diabetes, so we can select from the initial moment of the diagnosis those groups of patients with most possibilities of being treated on insulin and therefore carry out a closer follow up on them, trying to minimize the incidence of maternal and foetal complications.

Subjects: 101 women with gestational diabetes of caucasian race with a medium age of 33.6 ± 4.6 years, a body mass index (BMI) of 25.8 ± 4.9 kg/m², a weight increase during pregnancy of 7.3 ± 4.2 kg. A 52.6% of them presented a first degree familiar history of type two diabetes mellitus. A 30.5% of women smoked during pregnancy and 45% of all the group required insulin.

Material and methods: To identify, in first place, the variables with statistic association as predictive of insulin treatment and thereafter confirm them or rule them out.

Results: In our group of gestational diabetes diagnosed patients, we have identified as predictive factors of insulin requirement: Previous weight before pregnancy (obesity and overweight), a basal glucose level greater than 85 mg/dl in the TTOG and a 1-hour value greater than 200 mg/dl and a familiar history of type two diabetes mellitus.

Key Words: Gestational diabetes; Insulin treatment; Predictive factors.

Recibido: 20 de Febrero de 2006 / Aceptado: 20 de Marzo de 2006

Acrónimos: DG, diabetes gestacional; DM 2, diabetes mellitus tipo 2; IMC, índice de masa corporal; TSOG-100, test de sobrecarga oral de glucosa con 100 g; S, sensibilidad; E, especificidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo.

INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) se define como una intolerancia hidrocarbonada de intensidad variable, diagnosticada por primera vez durante la gestación, independientemente del tratamiento empleado para su control y de su evolución tras el parto¹. Su prevalencia, que varía según la estrategia diagnóstica y la etnia estudiada, se cifra en torno al 5% de todos los embarazos². Existe una menor sensibilidad a la insulina y una menor respuesta de la célula β , situación patológica similar a la presente en la diabetes tipo 2³ (DM 2).

Los factores de riesgo para desarrollar DG están detallados ampliamente y con un gran consenso en la literatura médica desde hace años. Se consideran mujeres con alto riesgo aquellas que presentan cualquiera de las siguientes características clínicas^{4,6}:

- Edad superior o igual a 25 años
- Índice de masa corporal (IMC) superior o igual a 30 kg/m²
- Antecedentes de intolerancia oral a la glucosa o DG previa
- Diabetes en familiares de primer grado
- Antecedentes de macrosomía

Recientemente se ha publicado en una revista americana de epidemiología un artículo que relaciona el tabaquismo durante el embarazo con un mayor riesgo de desarrollar diabetes gestacional⁷.

Sin embargo existen pocos trabajos, con resultados muy variables y en ocasiones contradictorios acerca de identificar posibles factores predictivos de tratamiento insulínico, en pacientes diagnosticadas de DG. Por ejemplo: Botta RM considera el nivel de triglicéridos en plasma materno, la glucemia tras 3 horas de test de sobrecarga oral de glucosa con 100 g (TSOG-100), la semana de diagnóstico de DG y el IMC previo al embarazo como factores que aumentan el riesgo de precisar insulina⁸. Tan Y considera sin embargo las 2 horas del TSOG como predictor⁹.

El objetivo de nuestro trabajo es valorar diferentes variables clínicas y bioquímicas con la finalidad de identificar posibles factores predictivos de insulinización, de tal manera que podamos seleccionar desde el mismo momento del diagnóstico de DG, grupos de pacientes con mayor predisposición para insulinización y así poder realizar un seguimiento más estrecho intentando minimizar la probabilidad de complicaciones materno-fetales.

SUJETOS Y MÉTODOS

Sujetos

Estudiamos a 101 pacientes con DG de raza caucásica con las siguientes características globales: edad media de

33,6 \pm 4,6 años, IMC de 25,8 \pm 4,9 kg/m², ganancia ponderal durante la gestación de 7,3 \pm 4,2 kg. Antecedentes familiares de primer grado de DM 2 en el 52,6%. El porcentaje de mujeres fumadoras durante el embarazo fue de un 30,5% y el porcentaje de insulinización global fue del 45%.

Método

Se diagnosticó a las pacientes de DG según los criterios de Carpenter y Coustan¹⁰ seleccionándose de forma consecutiva para el estudio a aquellas gestantes de raza caucásica remitidas por los especialistas de ginecología y obstetricia del área sanitaria a nuestra consulta monográfica de referencia durante un periodo de seis meses del año dos mil cinco. El diagnóstico se realizó de media a la 29,9 \pm 1,8 semana. Se excluyeron del estudio a las pacientes diagnosticadas antes de la 28 y después de la 32 semanas de gestación.

Los criterios de insulinización fueron tomados de las directrices propuestas por el *IV Workshop Internacional* sobre DG⁴: si tras instaurar medidas dietéticas persistían glucemias en ayunas y antes de las comidas superior a 95 mg/dl y una hora después de las comidas superior a 140 mg/dl o dos horas después superior a 120 mg/dl (insulinización si dos o más puntos están elevados en dos semanas).

El tratamiento dietético inicial, consistió en una dieta adecuada al peso de la paciente y necesidades de la gestación de entre 25-32 Kcal. por kg, repartidas en 5 o 6 comidas diarias con el siguiente reparto de principios inmediatos¹¹: carbohidratos (40%) con predominio de los complejos respecto a los simples¹², proteínas (20%) y lípidos (40%) con predominio de monoinsaturados. Se recomendó también la práctica de ejercicio físico suave-moderado diario de forma individualizada¹³.

Se trata por una parte de un estudio analítico de casos – control donde se han estudiado, de forma retrospectiva, los datos de pacientes con DG, en función de si presentaron criterios de insulinización o no en el transcurso de su gestación y diversos factores clínicos y bioquímicos (edad, IMC previo a la gestación, ganancia ponderal durante el embarazo, glucosa basal, tras 1h, 2h y 3h del TSOG-100, antecedentes familiares de primer grado de DM 2 y tabaco). La intención de esta primera fase del estudio es confirmar o descartar la existencia de asociación entre los factores analizados y la necesidad o no de insulino-terapia durante la gestación, con la finalidad de identificar posibles factores predictivos para la insulinización. Los estudios casos – control son los mejores para el estudio de la multicausalidad (los posibles factores predictivos) y para

formular nuevas hipótesis patogénicas. La existencia de asociación estadística es un requisito indispensable para poder hablar de factor predictivos, pero su presencia no determina que las variables analizadas lo sean forzosa-mente.

Los datos clínicos y bioquímicos de las pacientes fueron determinados en la primera visita a la consulta de diabetes gestacional (entre la 28 y 32 semanas). Ninguna paciente estaba en tratamiento insulínico al realizar la determinación bioquímica.

Posteriormente se realizó un estudio analítico de cohortes históricas prospectivo analizando los factores que presentaron asociación estadística previamente (IMC, glucosa basal, glucosa tras 1h del TSOG-100 y antecedentes familiares de primer grado de DM 2) con la necesidad o no de precisar insulina durante la gestación. Los estudios de cohortes son los mejores para comprobar hipótesis previas de causalidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estudio analítico de casos – control

Se ha utilizando la t de Student como método estadístico para comparar dos grupos independientes de observaciones (variable dicotómica: insulina sí o no) con respecto a una variable numérica cuantitativa continua con distribución normal (IMC, ganancia ponderal, edad media, glucosa basal, glucosa tras la primera, segunda y tercera hora del TSOG-100). La Chi Cuadrado se empleó al enfrentar variables dicotómicas: fumar sí o no contra insulina sí o no y antecedentes familiares de primer grado de DM 2 sí o no contra insulina sí o no. La prueba Chi Cuadrado permite determinar si dos variables cualitativas están o no asociadas. Si al final del estudio concluimos que las variables no están relacionadas podremos decir con un determinado nivel de confianza, en nuestro caso del 95 %, que ambas son independientes.

Estudio analítico de cohortes históricas

La fuerza de asociación se calculó mediante el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95%. También se procedió al cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

La distribución normal de las variables se comprobó con el test Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el programa estadístico SSPS, versión 11.5.

RESULTADOS (TABLA 1)

De todas las variables clínicas y bioquímicas analizadas en la primera fase del estudio de casos-control (edad, IMC previo a la gestación, ganancia ponderal, glucosa basal, tras 1h, 2h y 3h del TSOG-100, antecedentes familiares de primer grado de DM 2 y tabaco), las únicas en las que se apreció asociación estadística entre el grupo de insulina frente al tratado únicamente con dieta fue en el IMC previo a la gestación ($28,9 \pm 4,8$ vs $22,7 \pm 2,8$ con $p < 0,0001$), en la glucosa basal en el TSOG-100 ($94,1 \pm 6,8$ vs $83,7 \pm 5,1$ con $p < 0,005$) en la glucosa tras 1h del TSOG-100 ($218,5 \pm 29,4$ vs $195,3 \pm 29,7$ con $p < 0,005$) y en los antecedentes familiares de primer grado de DM 2 ($64,8$ vs $41,6$ con $p < 0,05$). No se apreció asociación, y por lo tanto no se pueden considerar factores predictivos: la edad ($33,4 \pm 4,8$ vs $33,9 \pm 4,3$ con $p > 0,6$), la ganancia ponderal durante la gestación ($6,1 \pm 4,6$ vs $8,1 \pm 3,2$ con $p > 0,05$), la glucosa tras 2 h del TSOG-100 ($197,2 \pm 39,1$ vs $182,1 \pm 29,7$ con $p > 0,05$), la glucosa tras 3 h del TSOG-100 ($154,2 \pm 45,8$ vs $155,1 \pm 35,2$ con $p > 0,8$) ni el tabaquismo (54 vs 42% con $p > 0,4$). Tampoco se apreciaron diferencias en la semana del diagnóstico de DG: $29,4 \pm 1,6$ vs $30,1 \pm 1,7$ con $p > 0,5$. (recordemos que se seleccionó a las pacientes diagnosticadas entre la 28 y 32 semanas).

Posteriormente se pasó a analizar mediante el estudio de cohortes histórico las variables con significación estadística detectadas en el primer estudio de casos-control:

Peso previo a la gestación

- *Pacientes con sobrepeso* (IMC > 25 y < 30) frente a normopeso (IMC < 25):
RR: 2,8 con un IC del 95% de (1,4-5,4) con $p < 0,002$.
Se considera factor predictivo para insulinización en la DG.
- *Pacientes con obesidad* (IMC > 30) frente a no obesidad (IMC < 30):
RR: 3,7 con un IC del 95% de (2,1-6,7) con $p < 0,0001$.
Se considera factor predictivo para insulinización en la DG.

TSOG con 100 g

- Pacientes con primer punto del TSOG superior a 85 mg/dl:
RR: 2,6 con un IC del 95% de (1,4-4,9) con $p < 0,0001$.
Se considera factor predictivo para insulinización en la DG. El valor más bajo del primer punto del TSOG que se puede considerar factor predictor es 85.

TABLA I. Factores predictivos de insulinización en la diabetes gestacional

	RR	IC	p	S	E	VPP	VPN	FP
<i>Peso previo a la gestación</i>								
Sobrepeso (IMC >25 y < 30)	2,8	1,5-5,4	< 0,001	57%	81%	60%	80%	Sí
Obesidad (IMC > 30)	3,1	2,2-4,2	< 0,001	48%	100%	100%	67%	Sí
<i>Glucemia del TSOG 100 g. Primer punto: basal</i>								
> 85 mg/dl	2,6	1,4-4,9	< 0,001	72%	71%	70%	73%	Sí
> 95 mg/dl	2,9	2,0-4,3	< 0,001	45%	100%	100%	66%	Sí
<i>Glucemia del TSOG 100 g. Segundo punto: 1 b</i>								
> 180 mg/dl	2,0	0,8-6,6	< 0,05	90%	30%	55%	77%	No
> 200 mg/dl	2,4	1,1-4,0	< 0,05	77%	49%	55%	73%	Sí
<i>Glucemia del TSOG 100 g. Tercer punto: 2 b</i>								
				NS				No
<i>Glucemia del TSOG 100 g. Cuarto punto: 3 b</i>								
				NS				No
Antecedentes DM 2	1,7	1,1-2,8	< 0,05	65%	58%	58%	65%	Sí
Edad (años)				NS				No
Ganancia ponderal				NS				No
Tabaquismo				NS				No

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza del 95 %; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor preictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo. FP: factor predictivo.

- Pacientes con primer punto del TSOG alterado (gluc > 95) frente a normal (< 95):

RR: 2,9 con un IC del 95% de (2,0-4,3) con $p < 0,0001$.

Se considera factor predictivo para insulinización en la DG.

- Pacientes con 2º punto del TSOG alterado (glucemia > 180) frente a normal:

RR: 2,3 con un IC del 95% de (0,85-6,6) con $p < 0,05$.

No se considera factor predictivo para insulinización en la DG al incluir el IC la unidad.

- Pacientes con glucemia superior a 200 mg/dl en el 2º punto del TSOG:

RR: 2,4 con un IC del 95% de (1,1-4,0) con $p < 0,05$.

Se considera factor predictivo de insulinización en la DG y es el valor más bajo del segundo punto del TSOG-100 que se puede considerar factor predictivo. Ningún valor analizado ha alcanzado una especificidad o valor predictivo positivo del 100% como sucede con la obesidad o con una glucemia basal superior a 95 mg/dl.

Antecedentes familiares DM 2

- Pacientes con antecedentes familiares de primer grado con DM 2:

RR: 1.6 con un IC del 95% de (1.1 – 2.8) con $p < 0.05$.

Se considera factor predictivo de insulinización en la DG.

DISCUSIÓN

El IV *Workshop Internacional* sobre DG⁴ resalta que un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo de madres con DG iguala la mortalidad fetal intrauterina con las gestantes sanas. La frecuencia y la severidad de la morbilidad perinatal también disminuye de forma fundamental en aquellas pacientes con DG tratadas de forma intensiva, al igual que el peso del recién nacido. Los objetivos metabólicos marcados por el grupo de trabajo para una disminución del riesgo materno-fetal, en sangre capilar son: glucemia basal menor de 95 mg/dl, una hora tras ingesta menor de 140 mg/dL y dos horas tras ingesta menor de 120 mg/dl. Una de las recomendaciones del grupo de trabajo es buscar estrategias que ayuden a identificar pacientes con alto riesgo de intensificar el tratamiento para minimizar al máximo las complicaciones derivadas de la DG, tanto en la madre como en el feto, tales como: aumento de cesáreas, macrosomía fetal, distocia de hombros, prematuridad, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, distres respiratorio, hipoglucemia o trombosis de la vena renal del recién nacido^{5,14-18}.

En nuestro grupo de pacientes diagnosticadas de DG se han identificado como factores predictivos de insulinización: el peso previo a la gestación (tanto el sobrepeso como la obesidad), la presencia de glucemia basal en el TSOG-100 superior a 85 mg/dl y tras una hora superior a 200 mg/dl y los antecedentes familiares de DM 2. Se realizó un modelo de regresión logística binomial para comprobar la independencia de las variables analizadas entre sí. En una primera fase del estudio se desestimaron: la edad, ganancia ponderal durante la gestación, el tabaquismo y una alteración del tercer y cuarto punto del TSOG-100 por no presentar asociación estadística (no existían diferencias significativas entre las pacientes tratadas con insulina y las que no la precisaron). Observamos que tanto la edad^{4,5} como el tabaco⁷ no son predictivos de insulinización a pesar de que sí aumentan el riesgo de desarrollar DG. Recordemos que el estudio se ha llevado a cabo con mujeres españolas de raza caucásica, y por lo tanto debemos tener precaución al extrapolar los resultados a otros grupos de población.

El estudio es previo a la publicación del grupo español de diabetes y embarazo que recientemente han evaluado el impacto de la utilización de los criterios de Carpenter y Coustan en nuestra población¹⁹. Por lo tanto en el momento de la realización de nuestro estudio no existía en nuestro país un claro consenso a cerca de la idoneidad de unos u otros criterios diagnósticos. Por otro lado, los resultados de nuestra muestra objetivan que todas las pacientes diagnosticadas de DG y con un valor superior a 95 mg/dl de glucosa basal en el primer punto del TSOG-100, reúnen los criterios de insulinización del IV Workshop Internacional sobre DG⁴ anteriormente descritos y aceptados también por el nuevo consenso del grupo español de diabetes y embarazo. Recordamos que el valor de corte de glucemia basal en el TSOG-100 adoptado por el nuevo consenso es 105 mg/dl frente al punto de corte empleado para intensificar tratamiento que se sitúa en 95 mg/dl (las diferencias actuales entre glucemia capilar y plasma venoso, gracias a los nuevos reflectómetros, son mínimas).

Dentro de los factores que nos ayudan a identificar grupos con mayor predisposición para insulinización, cabe destacar que la presencia de obesidad justo antes de la gestación y la presencia de glucemia basal en el TSOG-100 superior a 95 mg/dl en plasma materno tienen una E y VPP del 100%. Esto significa que de todas las gestantes que no pre-

cisan insulina, ninguna presenta obesidad ni glucemia basal en el TSOG-100 superior a 95 mg/dl (E) y que todas las pacientes con obesidad y glucemia basal en el TSOG-100 superior a 95 mg/dl en el momento del diagnóstico van a necesitar insulina en el transcurso de la gestación para obtener un óptimo control metabólico (VPP).

Respecto al grupo con antecedentes familiares de DM 2, debemos recordar que se comprobó la independencia respecto a la variable peso mediante un modelo de regresión logística binomial. La genética de estas pacientes les predispone a un aumento en la incidencia de DM 2, mediada por una menor sensibilidad a la insulina o un menor funcionamiento de la célula β o ambos fenómenos patogénicos que pueden manifestarse de forma precoz, pero transitoria durante el embarazo debido a la situación de marcada insulinoresistencia²⁰ que lo caracteriza, dando lugar a DG.

CONCLUSIONES

Por todo ello, recomendamos que las pacientes con un IMC previo a la gestación mayor de 25 kg/m², glucemia basal en TSOG-100 superior a 85 mg/dl, glucemia tras una hora del TSOG-100 superior a 200 mg/dl y con antecedentes familiares de primer grado de DM 2, sean sometidas a un control más estrecho por parte de su endocrinólogo, con revisiones menos espaciadas y si es posible semanalmente para poder identificar precozmente a las gestantes con alto riesgo de precisar insulina y así minimizar la probabilidad de complicaciones materno-fetales. Una mención especial merecen la obesidad (IMC > 30) y la alteración del primer punto del TSOG-100 (basal > 95 mg/dL) cuya presencia de cualquiera de ellos por separado predice la necesidad de insulina a lo largo de la gestación en todas esas pacientes (VPP del 100%).

Observamos que de todos los factores predictivos detectados, el peso previo al gestación es el único prevenible. Con una disminución del sobrepeso y obesidad de la población femenina en edad fértil se disminuiría tanto la incidencia de DG como la necesidad de intensificar el tratamiento con insulina en aquellas pacientes que presentarían dicha alteración metabólica.

No se consideran factores predictivos de insulinización: la edad, la ganancia ponderal durante la gestación, el tabaquismo, ni presentar una alteración en el tercer y cuarto puntos del TSOG-100 independientemente del valor analizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1991; 40 Suppl 2: 197-201.
2. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2004; 21(2): 103-113.
3. Pallardo LF, Herranz L. Diabetes Gestacional. *FMC* 2001; 8: 587-596.
4. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1998; (21 Suppl 2): B131-7.
5. Jovanovic L, David J, Pettitt MD. Gestational Diabetes Mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2516-2518.
6. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999; 341: 1749-1756.
7. Lucinda JE, Richard JL, Cong Q, Lisa M, et al. Glucose Tolerance and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Nulliparous Women Who Smoke during Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1205-1213.
8. Botta RM, Di Giovanni BM, Cammilleri F, Taravella V. Predictive factors for insulin treatment in women with diagnosis of gestational diabetes. *Ann Ist Super Sanita* 1997; 33(3): 403-406.
9. Tan YY, Liauw PC, Yeo GS. Using glucose tolerance test results to predict insulin requirement in women with gestational diabetes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35(3): 262-6.
10. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 768-773.
11. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067-2073.
12. Peterson CM, Jovanovic L. Percentage of carbohydrate and glycemia response to breakfast, lunch and dinner in women with gestational diabetes. *Diabetes* 1991; 40(suppl 2): S172-S174.
13. Avery MD, Leon AS, Kopher RA. Effects of a partially home-based exercise program for women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 10-15.
14. Greene MF, Solomon CG. Gestational Diabetes Mellitus. Time to treat. *N Engl J Med* 2005; 352: 2544-2546.
15. Crowther CA, et al. For the Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477-2486.
16. Beischer NA, Wein P, Sheddy MT, Steffen B. Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1996; 36: 239-247.
17. Langer O, Rodríguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arredondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1036-1047.
18. Casey BM, Lucas MJ, Mcintire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 869-873.
19. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, et al. Spanish Group for the Study of de Impact of Carpenter and Coustan GFM Thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48: 1135-1141.
20. Clark MC, Qiu C, Amerman B, Porter B, Fineberg M, Aldasouqi S, et al. Gestational diabetes: should it be added to the syndrome of insulin resistance?. *Diabetes Care* 1997; 20: 867-871.