

**Artículo original**

# El polimorfismo K121Q del gen *PC-1* no está asociado con alteración del metabolismo de la glucosa ni riesgo cardiovascular en mujeres con diabetes mellitus gestacional previa

*The K121Q polymorphism of the PC-1 gene is not associated with abnormal glucose tolerance or cardiovascular risk factors in women with previous gestational diabetes mellitus*

M.L. Fernández-Soto, C. Fornieles, A. González, C. Yeste, F. Escobar-Jiménez

Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica. Hospital Universitario «San Cecilio». Granada

## Resumen

**Introducción:** Las pacientes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) son una población de riesgo para desarrollar diabetes a largo plazo. La resistencia a la insulina se relaciona tanto con factores ambientales como genéticos, entre ellos, el polimorfismo K121Q del gen que codifica la proteína PC-1, aunque existe controversia en la bibliografía especializada. **Objetivos:** Examinar si el polimorfismo K121Q se asocia con alteración del metabolismo de la glucosa y/o síndrome metabólico en la DMG. **Material y métodos:** Se estudiaron, en el posparto, 97 mujeres mediante sobrecarga oral de glucosa (SOG) y diferentes variables clínicas, analíticas y genotipos del codón 121 del gen de la proteína PC-1. **Resultados:** Un 61% presenta una tolerancia normal a la glucosa, un 29% prediabetes y un 10% diabetes mellitus. No hubo diferencias significativas para la presencia del alelo 121Q entre las pacientes con y sin tolerancia normal a la glucosa o diabetes, ni con las variables relacionadas con el síndrome metabólico. **Conclusiones:** Aunque se necesitan más estudios poblacionales, el polimorfismo K121Q no está relacionado, en este estudio, con alteración del metabolismo de la glucosa o riesgo cardiovascular en mujeres con DMG previa.

**Palabras clave:** diabetes mellitus gestacional, resistencia a la insulina, polimorfismo K121Q del gen *PC-1*.

## Abstract

**Introduction:** Women suffering gestational diabetes mellitus (GDM) are a risk group for diabetes at long-term. Insulin resistance is related to environmental and genetic factors. Controversial data exists about association between K121Q PC-1 gene polymorphism and diabetes, obesity and/or insulin resistance. The aim of the study was to investigate the relationship between K121Q PC-1 gene polymorphism and the glucose metabolic alterations or metabolic syndrome variables. **Patients and methods:** 97 women with previous GDM were reclassified by means of oral glucose tolerance test in the early postpartum. Anthropometric, biochemical and K121Q genotypes frequencies were studied. **Results:** 61% of the patients had normal glucose tolerance, 29% met diagnostic criteria of prediabetes, and 10% diabetes mellitus. No significant differences in the 121Q allele have been found between women with and without glucose intolerance, diabetes or metabolic parameters associated with metabolic syndrome. **Conclusion:** Although further poblational studies are necessary, in this study, the K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with type 2 diabetes, glucose intolerance or cardiovascular risk factors in women with previous GDM.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, insulin resistance, K121Q PC-1 gene.

## Introducción

Las pacientes diagnosticadas de diabetes mellitus gestacional (DMG) constituyen una población de riesgo para desarrollar diabetes mellitus (DM) tipo 2 o intolerancia a la glucosa, con una incidencia publicada por Albareda et al., en España, de un 13,8 y un 42% (respectivamente) en un seguimiento a 11 años<sup>1</sup>. Es co-

nocido el estado de resistencia a la insulina (RI) durante el embarazo<sup>2,3</sup> y cómo esto puede ser una manifestación temprana de un síndrome metabólico<sup>4</sup> (SM) asociado a un estado inflamatorio subclínico<sup>5,6</sup>. Estas mujeres constituyen una población diana, con riesgo de daño endotelial y de enfermedad cardiovascular posterior<sup>7</sup> incluso en el estadio previo conocido actualmente como «prediabetes»<sup>8</sup>.

Los genes responsables de RI y de SM son escasamente conocidos, y los resultados de las investigaciones, a veces, contradictorios. Diversos trabajos dirigen la atención hacia la asociación positiva entre polimorfismos de genes que inhiben la actividad tirosín-cinasa del receptor de insulina. Se ha demostrado la disminución de dicha actividad en el músculo y en otros tejidos insulinosensibles en pacientes no diabéticos, no obesos<sup>9,10</sup>, y en

*Fecha de recepción: 10 de junio de 2009*  
*Fecha de aceptación: 22 de julio de 2009*

### Correspondencia:

M.L. Fernández Soto. Avda. del Sur, 8. Edificio Saturno, 4.º A. 18014 Granada.  
Correo electrónico: mlfernand@ugr.es

### Lista de acrónimos citados en el texto:

DM: diabetes mellitus; DMG: diabetes mellitus gestacional; MHC: metabolismo hidrogenado; RI: resistencia a la insulina; SM: síndrome metabólico.

obesos<sup>11</sup>. Otros genes candidatos a ser identificados serían el polimorfismo K121Q de la glicoproteína de membrana de célula plasmática (*PC-1*) y el sustrato-1 del receptor de insulina (*IRS-1*), aunque sólo el primero se ha asociado con RI, en poblaciones caucásicas<sup>12</sup> y en indios asiáticos<sup>13</sup>. Igualmente hay estudios que ponen de manifiesto el efecto combinado de los polimorfismos PPAR $\gamma$  y PC-1 (K121Q), incrementando significativamente el IMC y la insulinemia, así como reduciendo la sensibilidad y la secreción de insulina<sup>14</sup>. La identificación de una forma soluble de PC-1 en plasma<sup>15</sup> ha permitido, de forma más simple, la realización de estudios poblacionales a mayor escala para entender el papel de la PC-1 en estados conocidos de RI como la DMG, y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con ésta. El hallazgo de una asociación entre un determinado polimorfismo y un estado patológico puede permitir establecer estrategias de prevención y tratamiento.

El objetivo de este estudio ha sido valorar, en mujeres con antecedentes de DMG, la presencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado y de variables relacionadas con riesgo cardiovascular en el posparto, y si existe asociación con el polimorfismo K121Q del gen que sintetiza la PC-1.

## Materiales y métodos

Se estudiaron 97 mujeres con diagnóstico previo de DMG, de una edad media ( $\pm$  DE) de 35,6  $\pm$  5,6 años, vistas en la consulta de Diabetes-Gestación del Servicio de Endocrinología y Nutrición de nuestro hospital durante los años 2006-2008. Una vez concluida la lactancia, o bien a los 3 meses del posparto, se realizó una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 g para la reclasificación del metabolismo hidrocarbonado (MHC). De acuerdo con los criterios de la American Diabetes Association<sup>16</sup>, se establecieron tres grupos de estudio: mujeres con prediabetes por presentar una glucemia basal alterada y/o tolerancia alterada a la glucosa a las 2 horas de la sobrecarga oral; mujeres que cumplían criterios diagnósticos de DM, y mujeres que presentaban una tolerancia normal a la glucosa (TNG). Se realizó una valoración antropométrica, con medida del peso, la talla, el IMC y la circunferencia de la cintura. Se estudió la composición corporal, con medida de la masa grasa, la masa libre de grasa y el agua corporal total, utilizando el impedanciómetro Tanita<sup>®</sup>, de Hologic. Se obtuvo la presión arterial sistólica y diastólica en dos medidas consecutivas en el brazo derecho y en condiciones de reposo, considerando la media de ambas medidas. El estudio bioquímico incluyó la medida de la glucemia y la insulinemia, en ayunas y a los 120 minutos tras una sobrecarga oral con 75 g de glucosa. El término prediabetes incluyó niveles de glucemia de 100-125 mg/dL en ayunas, de 140-199 mg/dL a las 2 horas de una SOG, o ambos. Se completó el estudio con la medida de colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos, ácido úrico y proteína C reactiva. Para la medida de la resistencia a la insulina, se utilizó el modelo de homeostasis con el cálculo del índice HOMA-IR mediante la fórmula descrita por Matthews et al.<sup>17</sup>, utilizando las concentraciones de glucemia e insulinemia basal: insulina inmuorreactiva (IRI) basal ( $\mu$ UI/mL)  $\times$  glucemia basal (mmol/

L)/22,5. Para el estudio del polimorfismo K121Q se procedió a la amplificación, mediante PCR, del exón 4 del gen *ENPPI*, incluyendo la posición c.361 correspondiente al sitio nucleotídico donde se produce el cambio K121Q. Previamente, se verificó la presencia de ADN mediante electroforesis en un 10% de las muestras. Los productos obtenidos por PCR fueron purificados y cuantificados, para después emplearlos en una reacción de SNaP-shot<sup>®</sup> en la que se efectuó una amplificación mediante ddNTPs marcados por fluorescencia. Posteriormente, se realizó la electroforesis capilar de cada muestra en un secuenciador de 96 capilares ABI 3730xl, para poder estudiar el nucleótido o los nucleótidos presentes en la posición de interés. Se llevó a cabo el análisis bioinformático de los resultados obtenidos empleando el programa GeneMapper<sup>®</sup> v. 3.7 (Applied Biosystems).

## Método estadístico

Realizamos una estimación del tamaño muestral centrándonos en el polimorfismo K121Q del gen *PC-1*, teniendo en cuenta que la presencia del alelo Q, en una población caucásica como la nuestra, estaría en un 12-15%, con un nivel de error del 5%, y para detectar un riesgo relativo de presentación del alelo cuando se diagnosticaba patología hidrocarbonada (respecto a cuando no se padece) de 2 y con una potencia del 80%. En el estudio estadístico se utilizó, para el caso de variables cualitativas, un análisis de tablas de contingencia empleando el test exacto de Fisher; y, para las variables cuantitativas, el test *t* de Student para comparación de medias entre grupos independientes. Se consideró una *p* < 0,05 como nivel mínimo de significación. Todos los resultados fueron procesados y analizados mediante SPSS 14.0.

Se solicitó consentimiento informado previo a la realización del estudio, respetando las normas de la declaración de Helsinki, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio.

## Resultados

De un total de 97 mujeres reclasificadas en el posparto inmediato, 59 (61%) presentaban una tolerancia normal a la glucosa, 28 (29%) reunían criterios de prediabetes, y 10 mujeres (10%) presentaban criterios diagnósticos de DM.

La tabla 1 describe las características clínicas de los tres grupos de pacientes; se observa un aumento significativo en el peso, el IMC, la masa grasa y la presión arterial (PA) en mujeres con prediabetes, comparado con las que presentaban una TNG. Igualmente, hubo diferencias significativas entre aquellas con TNG y las diabéticas, presentando estas últimas un mayor peso, IMC y PA sistólica. No se comprobaron diferencias significativas entre las diabéticas y aquellas con prediabetes en las características clínicas.

La tabla 2 muestra las diferencias significativas entre grupos en los niveles de insulinemia, tanto basal como a las 2 horas de la SOG, y en el índice HOMA-IR, presentando las pacientes con prediabetes los niveles significativamente más elevados. Hubo un descenso significativo en los niveles de c-HDL, así como un incremento de triglicéridos, al comparar los grupos de prediabetes

Tabla 1. Características clínicas

	TNG (n= 59)	Prediabetes (n= 28)	Diabetes mellitus (n= 10)	p*
Edad (años)	35,6 ± 4	37,5 ± 4	36,7 ± 9	0,16
Peso (kg)	69,8 ± 13	74,9 ± 12	73,6 ± 23 <sup>a</sup>	0,04
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 5	31,3 ± 9	29,1 ± 5 <sup>a</sup>	0,04
CC (cm)	90 ± 10	92 ± 10	92 ± 18	0,08
Masa grasa (%)	33,9 ± 7	36,7 ± 6	35,2 ± 9	0,03
PAS (mmHg)	120 ± 14	130 ± 17	130 ± 9 <sup>a</sup>	0,003
PAD (mmHg)	77,4 ± 10	83,4 ± 11	82,7 ± 8	0,04

p\*: test t de Student, p <0,05, prediabetes frente a TNG; <sup>a</sup>p <0,03, diabetes frente a TNG.  
Resultados expresados como media ± DE. CC: circunferencia de la cintura; prediabetes: incluye glucemia basal alterada y/o tolerancia alterada a la glucosa tras sobrecarga oral de glucosa (SOG); PAS/PAD: presión arterial sistólica/diastólica; TNG: tolerancia normal a la glucosa.

y diabetes, frente al grupo con TNG. No encontramos diferencias significativas al comparar el grupo de prediabetes con el del grupo de pacientes que presentaban diabetes, salvo en los niveles de HbA<sub>1c</sub> (4,8 ± 0,4 frente a 5,8 ± 1,0; p <0,001).

### Estudio genético

Se estudiaron la frecuencia alélica y los diferentes genotipos del codón 121 del gen que codifica la proteína PC-1, tanto en homo como en heterocigosis, en las mujeres con TNG y en las que presentaban prediabetes o diabetes. La prevalencia de cada uno de los genotipos se detalla en la tabla 3; no se encontraron diferencias significativas entre grupos para la presencia de dichos alelos.

La tabla 4 detalla los resultados de las características antropométricas y analíticas de las mujeres con DMG, que se compararon en función de que tuvieran o no el alelo 121Q del gen que codifica la proteína PC-1. No existieron diferencias significativas entre ambos grupos para ninguna de las variables metabólicas estudiadas.

### Discusión

Aunque la mayoría de las mujeres con antecedentes de DMG reversionen a una tolerancia normal a la glucosa después del parto, estudios previos han demostrado, en una población de mujeres con DMG seguidas en el ámbito hospitalario un año después del parto, una prevalencia de un 25% de DM y de un 33% de intolerancia a la glucosa<sup>18</sup>. Esta prevalencia es superior a las cifras encontradas en población procedente del ámbito de la atención primaria, aunque también observamos un 11% de DM y un 18% de tolerancia alterada a la glucosa a los 5 años del seguimiento<sup>19</sup>.

Cuando analizamos los resultados de este estudio, donde se realiza la reclasificación del MHC de forma precoz en mujeres con DMG seguidas en el ámbito hospitalario, también detectamos una alta prevalencia de DM y de prediabetes (10 y 29%, respectivamente); es decir, que 4 de cada 10 mujeres que han tenido una DMG van a presentar, ya en el posparto inmediato, alguna alteración del metabolismo de la glucosa.

Tabla 2. Características analíticas

	TNG	Prediabetes	Diabetes mellitus	p*
Glucemia basal (mg/dL)	85,7 ± 6	99,3 ± 9	139,6 ± 36	0,000
Glucemia a los 120 min (mg/dL)	85,7 ± 6	99,3 ± 9	196,7 ± 38	0,000
IRI basal (μUI/mL)	9,5 ± 7	16,8 ± 21	10,7 ± 5	0,04
IRI 120 min (μUI/mL)	47,9 ± 31	90,9 ± 40	65 ± 44	0,001
HOMA-IR	2,0 ± 1,5	4,1 ± 5	3,8 ± 2 <sup>a</sup>	0,01
PCR (mg/ L)	0,4 ± 0,8	0,38 ± 0,4	0,4 ± 0,5	0,21
Ácido úrico (mg/dL)	4,7 ± 1	4,6 ± 1,0	4,4 ± 1,6	0,45
c-HDL (mg/dL)	62 ± 15	56,1 ± 12	52,3 ± 13 <sup>b</sup>	0,04
c-LDL (mg/dL)	113,9 ± 26	114,7 ± 34	119,3 ± 22	0,34
Triglicéridos (mg/dL)	91,9 ± 47	118,9 ± 68	109,6 ± 56	0,01

p\*: test t de Student, significación p <0,05, prediabetes frente a TNG; <sup>a</sup>p= 0,003; <sup>b</sup>p= 0,03; diabetes frente a TNG. HOMA-IR: *homeostasis model assessment-insulin resistance*; IRI: insulina inmunorreactiva; PCR: proteína C reactiva; TNG: tolerancia normal a la glucosa.

En estudios previos del grupo ya encontrábamos que la edad, el peso y el IMC pregestacional se constituían en factores de riesgo para presentar una DMG, al compararlas con una población control de gestantes sin patología. Destaca, asimismo, el hecho de que las gestantes con DMG tenían, de forma significativa, un mayor porcentaje de antecedentes personales y familiares de factores de riesgo cardiovascular<sup>20</sup>.

En este nuevo estudio de mujeres con DMG, estudiadas en el posparto, aportamos nuevos resultados que siguen ahondando en la importancia metabólica de estas pacientes y en su riesgo cardiovascular futuro. Las pacientes con prediabetes representan ya un porcentaje elevado (del 29%) y, además, difieren significativamente de las que muestran una TNG en el *cluster* de anomalías metabólicas, ya que son mujeres con mayor peso y mayor porcentaje de masa grasa en su composición corporal. Igualmente presentan, comparadas con las que tienen una TNG, un aumento de la PA, niveles mayores de insulinemia y resistencia a la insulina, y una disminución del c-HDL. Recientemente se viene prestando especial atención a la significación epidemiológica y clínica y a las estrategias de prevención y tratamiento de la prediabetes, y ya se estima que la presentan unos 314 millones de personas en todo el mundo, con una proyección para el año 2025 de 418 millones<sup>21</sup>. Igualmente, se sabe que, a corto plazo, aumenta de 3 a 10 veces el riesgo absoluto de presentar una diabetes tipo 2, con una incidencia acumulada a los 6 años de un 65%, comparado con un 5% para quienes presentan un metabolismo de la glucosa normal<sup>22</sup>. La evidencia epidemiológica ya nos indica que las complicaciones de la diabetes comienzan en este *continuum* entre tolerancia normal a la glucosa y diabetes franca. Diversos estudios han demostrado que la identificación temprana y el tratamiento de las personas con prediabetes tiene el potencial de reducir o retrasar la progresión a diabetes<sup>23</sup>, así como la enfermedad cardiovascular<sup>24,25</sup> y microvascular<sup>26</sup>.

**Tabla 3. Frecuencia alélica y diferentes genotipos del codón 121 del gen de la proteína PC-1**

Frecuencia alélica			TNG (n= 59)	Prediabetes/ diabetes (n= 38)
Genotipo		Prevalencia		
Posición c.361	Codón 121	AA121		
A/A (no mutación)	AAG	K	36 (61%)	25 (65,8%)
C/C (homocigosis)	CAG	Q	4 (6,7%)	1 (2,6%)
A/C (heterocigosis)	AAG/CAG	K/Q	19 (32,3%)	12 (31,6%)

Test exacto de Fisher,  $p > 0,05$ , TNG vs. prediabetes/diabetes. TNG: tolerancia normal a la glucosa.

Este estudio, además, intenta conocer si el polimorfismo K121Q del gen que codifica la proteína PC-1 está asociado, en estas mujeres, con algún tipo de alteración del metabolismo de la glucosa o con variables de perfil de riesgo cardiovascular. Los resultados muestran que el alelo 121Q no está significativamente presente en mujeres con antecedentes de DMG y que luego, en el posparto, presentan alguna anomalía de la glucosa, incluyendo tanto el estado de prediabetes como la diabetes. La consistencia de la predicción del efecto de este polimorfismo sobre la presencia de DM tipo 2 se ha observado en tres cohortes diferentes, junto con el papel que desempeña en la RI<sup>27,28</sup>, a lo que Maddux y Goldfine<sup>27</sup> añaden que estaría asociado a la inhibición del receptor de insulina, interactuando directamente con una región específica de la subunidad alfa, además de disminuir la actividad de la tirosín-cinasa. Aunque Abate et al.<sup>29</sup> también observan que dicho polimorfismo está asociado a la DM tipo 2 en la población caucásica y del sur de Asia, sus resultados no apoyan una relación con la resistencia a la insulina.

Si bien en este estudio no se mide adecuadamente la sensibilidad a la insulina, tampoco encontramos, en la medida indirecta de RI mediante el índice HOMA, diferencias entre aquellas mujeres con el genotipo 121Q y aquellas con genotipo normal. Tampoco observamos diferencias en función del IMC o la masa grasa, ni del resto de variables metabólicas valoradas. Otros autores, como González-Sánchez et al.<sup>30</sup>, quienes han estudiado este polimorfismo en población española sobre una base epidemiológica, tampoco encuentran dicha asociación; las razones para estas aparentes discrepancias de resultados no están claras. Los autores concluyen que puede tener un impacto sobre el complejo de señalización insulina-leptina y favorecer la aparición de hiperleptinemia e hipertrigliceridemia, como una manifestación temprana de SM. Es obvio que la magnitud de la RI inducida por este único polimorfismo puede estar modulada por su interacción con otros factores genéticos o ambientales.

## Conclusiones

Concluimos que las pacientes con DMG tienen una alta prevalencia de alteración hidrocarbonada en el posparto, haciendo hincapié en la alta frecuencia del estadio de prediabetes, con un per-

**Tabla 4. Variables antropométricas y analíticas en mujeres con y sin mutación del codón 121Q del gen de la proteína PC-1**

	No mutación (n= 61)	Mutación 121Q (n= 36)	p
Peso (kg)	70,4 ± 13	73,3 ± 15	0,3
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 ± 6,2	28,8 ± 6,2	0,2
Masa grasa (%)	34,5 ± 7	34,9 ± 7,2	0,7
CC (cm)	90,2 ± 10	91 ± 11	0,7
PAS (mmHg)	124,1 ± 15	123,6 ± 16	0,8
PAD (mmHg)	79,6 ± 10	79,4 ± 11	0,9
Glucemia basal (mg/dL)	95,3 ± 24	94,5 ± 15	0,8
Glucemia a los 120 min (mg/dL)	118,9 ± 46	120,6 ± 37	0,8
IRI basal (μUI/mL)	12,1 ± 14	10 ± 4	0,4
IRI a los 120 min (μUI/mL)	60,9 ± 54	65,3 ± 47	0,6
HOMA-IR	2,9 ± 4	2,3 ± 1	0,4
Colesterol total (mg/dL)	190,7 ± 32	196,5 ± 30	0,4
c-HDL (mg/dL)	58 ± 13	61,4 ± 17	0,2
c-LDL (mg/dL)	111,8 ± 29,7	118,7 ± 25	0,2
Triglicéridos (mg/dL)	106,5 ± 58	91,1 ± 50	0,2

fil de riesgo asociado a obesidad, RI y distintos marcadores metabólicos. El alelo 121Q del gen que codifica la proteína PC-1 no se asocia, en este estudio, a alteración del metabolismo glucídico ni con perfil de riesgo cardiovascular; por tanto, hacen falta más estudios, con mayor muestra y en otras poblaciones, para verificar si se sustenta como marcador genético de diabetes y/o SM.

Insistimos en que las pacientes con DMG constituyen una población de riesgo, por lo que recomendamos realizar el cribado en el posparto, con especial atención a la prevención de estadios previos a la DM y a la enfermedad cardiovascular. Las estrategias de actuación que se proponen son fundamentalmente de modificación de estilos de vida, que eviten la obesidad mediante hábitos dietéticos saludables y ejercicio físico. Igualmente, habrá que seguir investigando nuevos fármacos que sustenten su eficacia para prevenir o demorar la diabetes.

## Agradecimientos

Este trabajo ha contado con la financiación del Sistema Andaluz de Salud, mediante una beca al proyecto de investigación n.º 274/04, y con la ayuda a proyectos de investigación de Laboratorios Lilly S.A.

Parte de los resultados se han comunicado en el 47 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, en el XX Congreso de la Sociedad Española de Diabetes, y en el 10<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology. ■

## Declaración de potenciales conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

## Bibliografía

- Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, De Leyva A, et al. Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:119-205.
- Sánchez-Margalet V, Lobón JA, González A, Fernández-Soto ML, Escobar-Jiménez F, Goberna R. Increased plasma pancreostatin-like levels in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21(11):1951-4.
- Lobón Hernández JA, García González A, Fernández Soto ML, González Jiménez A, Escobar Jiménez F. Factores clínicos e inmunes predictivos del metabolismo hidrocarbonado en el postparto precoz en pacientes con diabetes mellitus gestacional. *Av Diabetol*. 2002;18:87-9.
- Lauenborg J, Mathiesen E, Hansen T, Glumer CH, Jorgensen T, Borch-Johnsen K, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in a Danish population of women with previous gestational diabetes mellitus is three-fold higher than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4004-10.
- Winzer CH, Wagner O, Festa A, Scheneider B, Roden M, Pacini D, et al. Plasma adiponectin, insulin sensitivity, and subclinical inflammation in women with prior gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27:1721-7.
- Heitritter S, Solomon C, Mitchell G, Sakali-ounis N, Seely E. Subclinical inflammation and vascular dysfunction in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3983-8.
- Carr D, Hull R, Tong J, Wallace T, Kodama K, Shofer J, et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:2078-83.
- ACE/AACE Consensus Statement. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia – when do the risks of diabetes begin? A consensus Statement From the ACE and the AACE. *Endocr Pract*. 2008;14:935-45.
- Frittitta L, Youngren J, Vigneri R, Maddux BA, Trischitta V, Goldfine ID. PC-1 content in skeletal muscle of non-obese, non-diabetic subjects: relationship to insulin receptor tyrosine-kinase activity and whole body insulin sensitivity. *Diabetologia*. 1996;39:1190-5.
- Frittitta L, Spampinato D, Solini A, Baratta R, Di Paola L, Trischitta V, et al. Elevated PC-1 content in cultured skin fibroblasts correlates with decreased in vivo and in vitro insulin action in nondiabetic subjects: evidence that PC-1 may be an intrinsic factor in impaired insulin receptor signalling. *Diabetes*. 1998;47:1095-110.
- Youngren J, Maddux BA, Sasson S, Sbraccia P, Tapscott EB, Swanson MS, et al. Skeletal muscle content of membrane glycoprotein PC-1 in obesity. *Diabetes*. 1996;45:1324-8.
- Pizzuti A, Frittitta L, Argiolas A, Baratta R, Goldfine ID, Bozzali M, et al. A polymorphism K121Q of human glycoprotein PC-1 gene coding region is strongly associated with insulin resistance. *Diabetes*. 1999;48:1881-4.
- Abate N, Carulli L, Cabo-Chan A, Chandalia M, Snell PG, Grundy SM. Genetic Polymorphism PC-1 K121Q and ethnic susceptibility to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5927-34.
- Forga L, Martí A, Corbalán M, Martínez A, Patiño A, Goñi MJ. Polimorfismos genéticos en TNF  $\alpha$  y PPAR  $\gamma_2$  y síndrome de resistencia a la insulina. *Av Diabetol*. 2004;20:33-40.
- Frittitta L, Camastra S, Baratta R, Costanzo BV, D'Adamo M, Graci S, et al. A soluble PC-1 circulates in human plasma: relationship with insulin resistance and associated abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3620-5.
- Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implication for care. *Diabetes Care*. 2007;30:753-9.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- Fernández Fernández I, Costa Mestanza CJ, Grier Borrás JL, Guillén Bouza R, Durán García S. Estudio de la tolerancia a la glucosa en los 12 meses postparto de la diabetes gestacional. *Med Clin (Barc)*. 1992;99:47-51.
- Cisneros Alcántara S, Machado Cano MJ, Rufo Romero A. Metabolismo alterado de la glucosa tras la diabetes gestacional. *Aten Primaria*. 1999;24:272.
- Fernández-Soto ML, González Jiménez A, Lobón Hernández JA, García del Río C, Escobar-Jiménez F. Diabetes mellitus gestacional: obesidad y otros marcadores clínicos y bioquímicos del síndrome metabólico. *Rev Esp Obes*. 2003;1:25-6.
- International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas: Prevalence*. <http://www.eatlas.idf.org/Prevalence/> [Accessed August 1, 2008].
- De Veegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense PJ, Stehouwer CDA, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: the Hoorn Study. *JAMA*. 2001;285:2109-13.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334:299-306.
- Ratner R, Goldberg R, Haffner S, Marcovina S, Orchard T, Fowler S, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2005;28:888-94.
- Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. 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*. 2000;101:975-80.
- Dagenais GR, Gerstein HC, Yusuf S, Boxch J, Pogue J, Sheridan P, et al. (DREAM Trial Investigators). Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication. *Diabetes Care*. 2008;31:1007-14.
- Maddux BA, Goldfine ID. Membrane glycoprotein PC-1 inhibition of insulin receptor function occurs via direct interaction with the receptor alpha subunit. *Diabetes*. 2000;49:13-9.
- Frittitta L, Youngren JF, Sbraccia P, D'Adamo M, Buongiorno A, Vigneri R, et al. Increased adipose tissue PC-1 protein content, but not tumor necrosis factor- $\alpha$  gene expression, is associated with a reduction of both whole body insulin receptor tyrosine-kinase activity. *Diabetologia*. 1997;40:282-9.
- Abate N, Chandalia M, Satija P, Adams-Huet B, Grundy SM, Sandeep S, et al. ENPP1/PC-1 K121Q polymorphism and genetic susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:1207-13.
- González-Sánchez JL, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Kubaszek A, Laakso M, Serrano Ríos M. K121Q PC-1 gene polymorphism is not associated with insulin resistance in a Spanish population. *Obes Res*. 2003;11:603-5.