



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**RIESGO DE NEONATOS GRANDES PARA EDAD GESTACIONAL EN RECIEN
NACIDOS DE MUJERES MEXICANAS CON DIABETES MELLITUS
GESTACIONAL LEVE SIN TRATAMIENTO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. KARLA PATRICIA SORIANO ORTEGA

DR. TOMÁS HERRERIAS CANEDO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS Y ASESOR CLINICO

MÉXICO D.F 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Riesgo de Neonatos Grandes para Edad Gestacional en Recién Nacidos de Mujeres Mexicanas con Diabetes Mellitus Gestacional Leve sin Tratamiento



Dr. Rodrigo Ayala Yañez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Tomás Herreras Canedo

Profesor Titular del Curso en Especialización en Ginecología y Obstetricia

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes

RESUMEN

Introducción. La relación entre diabetes mellitus gestacional (DMG) y grandes para edad gestacional (GEG) se ha confirmado por diferentes estudios. Pocos estudios han evaluado el riesgo de GEG utilizando los criterios de la Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo (IADPSG) para el diagnóstico de DMG.

Objetivo. Conocer el riesgo GEG en mujeres con DMG leve diagnosticadas por criterios de la IADPSG sin tratamiento vs mujeres sin DMG.

Material y Métodos. Estudio de cohorte histórica. Grupo 1 mujeres con DMG leve sin tratamiento, diagnosticadas por criterios de la IADPSG un valor alterado en la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) 75g-2h (ayuno 92–94. 1-h <180 y 2-h 153–154 mg/dL). Grupo 2. Mujeres sin DMG, se incluyeron mujeres con embarazo único, con resolución en nuestra institución, se excluyeron mujeres con diagnóstico de cualquier tipo de DM y/o patologías agregadas. Se calculó el riesgo relativo (RR IC 95%) para GEG.

Resultados. Se analizaron 195 mujeres por grupo. Los valores de glucosa durante la CTOG 75 g – 2h fueron: ayuno 92.1 ± 3.07 vs 81.6 ± 5.8 ($p = .0001$) 1h. 136.3 ± 25.2 vs 120.2 ± 26.7 ($p = .0001$) y 2h. 118.2 ± 19.1 vs 105.7 ± 20.2 ($p = .0001$) para grupo 1 vs grupo 2 respectivamente. El RR para recién nacidos GEG en el grupo 1 fue RR: 1.6 (IC 95% 0.79 – 3.3), $p=0.247$.

Conclusiones. El riesgo de GEG es similar en mujeres mexicanas con diagnóstico de DMG leve sin tratamiento que en aquellas sin DMG

Palabras Clave. Diabetes mellitus gestacional, desenlace perinatal adverso, grande para edad gestacional, IAPDSG.

ABSTRACT

Introduction. The relation between gestational diabetes mellitus (GDM) and large for gestational age (LGA) have been confirmed by different medical trials. Few trials have evaluated the risk of LGA using the new International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) criteria for the diagnosis of GDM.

Objective. To know the risk of LGA in women with mild GDM diagnosed by IADPSG criteria without treatment against women without GDM.

Methods. Comparative cohort study. Group 1 women with mild GDM without treatment, diagnosed by IADPSG criteria, with abnormal value in the oral glucose tolerant test (OGTT) 75g-2h (fasting 92–94. 1-h <180 y 2-h 153–154 mg/dL). Group 2 women without GDM. The inclusion criteria were women with a single pregnancy, with resolution of their pregnancy within our institution. Women with diagnostic of any type of DM and / or concomitant pathologies were excluded. The relative risk (RR) for LGA was calculated (RR CI 95%).

Results. There were 195 women per group. The glucose values during de OGTT 75 -2h were: fasting 92.1 ± 3.07 vs 81.6 ± 5.8 ($p = .0001$) 1h. 136.3 ± 25.2 vs 120.2 ± 26.7 ($p = .0001$) and 2h. 118.2 ± 19.1 vs 105.7 ± 20.2 ($p = .0001$) for group 1 vs group 2 respectively. The RR for LGA neonates in group 1 were RR: 1.6 (CI 95% 0.79 – 3.3), $p=0.247$.

Conclusion. The risk of LGA neonates is similar among mexican women with untreated mild GDM and women without GDM.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, con inicio o diagnóstico realizado por primera vez durante el embarazo. La definición aplica, ya sea si esta condición persiste aun después del embarazo. (1, 3,4)

Los criterios iniciales para el diagnóstico, fueron establecidos para identificar mujeres con alto riesgo de desarrollar diabetes después del embarazo y se derivaron de criterios usados en mujeres no embarazadas, no necesariamente identificaban embarazos con alto riesgo de desenlaces perinatales adversos. (4)

La relación entre DMG, macrosomía fetal y otros desenlaces adversos, se ha confirmado por diferentes estudios. (1)

La Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo, por sus siglas en inglés (IADPSG), propuso en 2010 nuevos criterios para el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG); basados, en los resultados del estudio de Hiperglicemia y Desenlaces Adversos en el Embarazo, por sus siglas en inglés HAPO. Estos nuevos criterios, identifican mujeres con un riesgo relativo de 1.75 para recién nacidos con peso mayor a la percentil 90 y aproximadamente 1.5 para otros efectos adversos mayores, tanto maternos como neonatales (2).

Siendo el porcentaje de Grandes para Edad Gestacional (GEG) de 5.3% en el grupo 1 (glucosa en ayuno < 75, 1h 105, 2h 90 mg/dL) y de 26.3% en el grupo 7 (glucosa en ayuno \geq 100, 1h 212, 2h >178 mg/dL) del estudio HAPO,

respectivamente. (1) El estudio demostró una relación continua entre la glicemia durante cada valor de la CTOG 75g-2h y GEG, cesárea, péptido c e hipoglucemia neonatal.

Estos nuevos criterios, incrementan la prevalencia de DMG, incluso al doble de mujeres diagnosticadas, principalmente porque únicamente un valor anormal es necesario para el diagnóstico (6,8). Sin embargo, podría ser de utilidad a largo plazo para identificar a aquellas mujeres que se encuentran en riesgo de desarrollar DM tipo 2. (8,10)

La prevalencia incrementada de DMG utilizando los criterios de IADPSG, implica no solamente el impacto psicológico en los pacientes si no también un incremento importante en el costo de manejo y seguimiento de mujeres con DMG, (pruebas de laboratorio, pruebas de vigilancia fetal, número de consultas a nutrición, obstetricia y endocrinología). (6)

La mayoría de las mujeres con recién nacidos GEG tiene niveles normales de glucemia durante el embarazo y la obesidad materna es un predictor importante para GEG. Los riesgos relativos para GEG, cesárea y péptido C incrementado en cordón, incrementan significativamente con un mayor índice de masa corporal (IMC), siendo mayor en aquellas mujeres clasificadas dentro del grupo II de la OMS; de la misma manera se observa que el IMC materno tiene un gran impacto sobre el OR de la glucosa materna en todas excepto en las categorías de mayor glucosa. (8,10)

Pocos estudios han evaluado el riesgo de GEG utilizando los criterios diagnósticos de DMG propuestos por el IADPSG

Los beneficios de la intervención en mujeres con DMG para desenlaces perinatales a corto y largo plazo; han sido analizados en un meta análisis, presentando una disminución significativa en aquellos grupos en los que se presenta una intervención. Observándose un OR de 0.48 (0.38 – 0.62) en GEG (9)

Los 2 mayores estudios de intervención mostraron una ocurrencia media de 18.25% de GEG en controles, reducida a 10.05% en pacientes con terapia. (8)

Considerando beneficioso el tratamiento intensivo, incluyendo el auto monitoreo, dieta y en algunos caso el uso con insulina.

El objetivo del presente estudio es conocer el riesgo de GEG y resultados perinatales adversos en mujeres con diagnóstico de DMG leve por los criterios de la IADPSG sin tratamiento vs mujeres sanas sin DMG.

MATERIAL Y METODOS

Estudio de cohorte histórica, realizado en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de Enero del 2010 a Diciembre del 2012. Se incluyeron mujeres con embarazo único, sin patología asociada, que acudieron a control prenatal y resolución del embarazo en nuestra institución. Se excluyeron mujeres con embarazo múltiple, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus pregestacional, hipertiroidismo, epilepsia, lupus eritematoso sistémico, síndrome anticuerpo antifosfolipido, VIH y enfermedad renal crónica.

Todas las mujeres, recibieron control prenatal en nuestra Institución. En la primera visita prenatal, se solicito biometría hemática completa, glucosa en ayuno, urea, ácido úrico, creatinina, examen general de orina, curva de tolerancia oral a la glucosa y ultrasonido. La edad gestacional fue calculada por la fecha de última menstruación y en aquellas pacientes con fecha de última menstruación desconocida o no confiable, se calculo por ultrasonido del primer trimestre.

En nuestra institución el escrutinio de DMG se realiza en forma universal, a todas las mujeres que ingresan a control prenatal, con una CTOG con 75 g de glucosa; solicitada desde la primera consulta prenatal y después de las 12 semanas de gestación (SDG). El diagnóstico de DMG se establece con 2 o más valores alterados en la CTOG 75g-2h (ayuno \geq 95mg/dl, 1h \geq 180 y 2h \geq 200 mg/dL); aquellas con diagnóstico de DMG, son enviadas a servicio de Endocrinología, Medicina Materno Fetal y Dietética para su manejo y vigilancia conjunta con servicio de Obstetricia. Se solicita HbA1c al diagnostico, glucosa en ayuno y

glucosa post prandial (GPP) cada 2 a 4 semanas, se calcula dieta en base al peso ideal para edad gestacional, se inicia auto monitoreo de glucemia y en mujeres que no logran el control glucémico en las primeras 2 semanas se valora inicio de tratamiento farmacológico. Aquellas pacientes con 1 valor alterado en CTOG 75g - 2h, son diagnosticadas como intolerantes a los carbohidratos (ICHOS); las cuales son vigiladas por su médico obstetra quien lleva el seguimiento con GPP de manera mensual, en cada consulta prenatal; no se envían a servicio de Endocrinología y Dietética ni se realiza vigilancia por Medicina Materno Fetal.

Por lo que actualmente las mujeres con valores de ayuno entre 92 y 94, 1-h <180 y 2-h de 153 y 154 mg/dL no se consideran con diagnostico de DMG, ni intolerancia a los carbohidratos, por lo tanto no reciben ningún tipo de intervención.

Procedimiento y selección de participantes.

Se identificaron a las mujeres con diagnostico de DMG leve, por medio de los registros de las CTOG del servicio de Endocrinología, durante el tiempo de estudio, se integraron dos grupos de estudio: Grupo 1 Mujeres con DMG leve sin tratamiento. Definido por un valor alterado en la CTOG 75g-2h (ayuno 92 – 94. 1-h <180 y 2-h 153 – 154 mg/dL), de acuerdo con los criterios del IADPSG. Grupo 2. Mujeres sin DMG. Definido por CTOG 75g -2h, normal, con los tres valores de la curva en parámetros normales, ayuno < 92, 1 hora < 180 y 2 h < 153.

Las mujeres seleccionadas con DMG leve fueron pareadas 1:1 por semanas de gestación al ingreso, edad e índice de masa corporal con mujeres sin DMG,

obteniendo los datos de los mismos registros y durante el mismo periodo de estudio.

La información se recabo del expediente clínico electrónico y físico. Los datos se obtuvieron en el instrumento de recolección, posteriormente se vaciaron en una hoja de Excel, se codificaron y se utilizó el programa SPSS versión 15 para el procesamiento de los datos, estadística y presentación de los resultados que se presentan en cuadro.

Tamaño de muestra

Se calculo un tamaño de muestra para encontrar un diferencia del 10% en la incidencia de neonatos GEG en mujeres con diagnóstico de DMG leve de acuerdo a los criterios de IADPSG vs mujeres sin DMG, considerando una prevalencia de GEG del 5% en mujeres sanas, con un alfa de 0.05 y poder del 90%, se calculó un tamaño de muestra de 188 mujeres por grupo.

Variables de desenlace.

Se analizó como variable principal la incidencia de GEG, definido como el peso para el sexo y edad gestacional \geq percentil 90 para niños mexicanos. Como variables secundarias se analizaron RN pequeños para edad gestacional (PEG), definido como peso para sexo y edad gestacional menor a la percentil 10 para niños mexicanos. (12) Adicionalmente se analizó la incidencia de los siguientes resultados perinatales adversos: hipertensión gestacional, la cual es definida por la ACOG como elevación de presión arterial (\geq 140 mmHg sistólica y \geq 90 mmHg diastólica) sin proteinuria que desarrolla una mujer despues de las 20 semanas de

gestación y regresa a la normalidad en el post parto; preeclampsia, definida por la ACOG como un síndrome caracterizado por hipertensión y proteinuria (presencia de 0.3 g o mas de proteína en 24 horas o 1+ de proteínas en urolabstix) que puede estar asociado con otros signos y síntomas, tales como edema, alteraciones visuales, cefalea, dolor epigástrico (13); parto pretermino, que se define como aquel nacimiento espontáneo o provocado que se presenta despues de la semana 20 de gestación y antes de la 37 semanas de gestación (14) y ruptura prematura de membranas definida por la ACOG como ruptura de membranas antes del inicio del trabajo de parto, si ocurre previa a las 37 semanas de gestación se conoce como ruptura prematura de membranas pretermino (15)

Análisis estadístico:

Se utilizo del programa SPSS, versión 15.0 (SPSS INC, Chicago, Illinois). Las variables continuas se reportaron con media y desviación estándar, las variables categóricas como frecuencias y porcentajes, se utilizó T de student para diferencias de medias y prueba de Chi cuadrada para diferencia de proporciones, se considero estadísticamente significativo una $p < 0.05$. Se elaboraron tablas de contingencia para obtener riesgo relativo con intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 390 mujeres: Grupo 1 n = 195 mujeres con diagnóstico de DMG leve sin tratamiento y grupo 2 n = 195 mujeres sin DMG.

Las características clínicas al momento de ingreso a nuestra institución, se muestran en el cuadro 1. No hubo diferencia en edad, peso, talla, IMC y SDG entre ambos grupos.

Cuadro 1			
Características clínicas de mujeres con DMG leve sin tratamiento y mujeres sanas al ingreso			
Variables	Grupo 1 DMG leve	Grupo 2 Sanas	P
Edad (años)	29.1 ± 7.7	28.9 ± 8.03	.837
Peso (kg)	68.9 ± 13.0	68.4 ± 12.9	.793
Talla (m)	1.55 ± 0.5	1.56 ± 0.6	.691
IMC (kg/m ²)	28.3 ± 4.8	27.9 ± 4.3	.463
Gestas	2.3 ± 1.2	2.4 ± 1.4	.278
SDG	19.5 ± 7.2	19.0 ± 6.3	.474
IMC. Índice de masa corporal, SDG. Semanas de gestación			

La SDG en la que se realizó la CTOG 75g – 2g, fue de 23.1 ± 6.5 y 23.2 ± 6.3 SDG para grupo 1 y grupo 2 respectivamente. Los valores de la CTOG por grupo, se presentan en el cuadro 2. El valor anormal, más frecuente encontrado fue el de ayuno, presentándose en 179 mujeres (91.7 %). El 8.2% (n =16) restante se presentó en el valor 2 horas post carga.

Cuadro 2
Valores de CTOG 75g - 2h en mujeres con DMG leve sin tratamiento y mujeres sanas

	Grupo 1 DGM leve	Grupo 2 Sanas	P
Ayuno (mg/dL)	92.1 ± 3.07	81.6 ± 5.8	.0001
1 H (mg/dL)	136.3 ± 25.2	120.2 ± 26.7	.0001
2 H (mg/dL)	118.2 ± 19.1	105.7 ± 20.2	.0001

La resolución del embarazo se presenta para grupo 1 a las 38.3 SDG ± 1.6 y en grupo 2 a las 37.9 SDG ± 2.5. En cuanto a la vía de resolución del embarazo, la cesárea fue el más frecuente en un 75% (n =147) y 73.3% (n = 143) para grupo 1 y grupo 2, respectivamente. El peso medio de RN en mujeres con DMG es de 3084 ± 433.5 g y para el grupo 2 de 2914.9 ± 596.5 g.

Los pesos en base a la edad gestacional se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3
Peso de de mujeres con DMG leve sin tratamiento y mujeres sanas , en base a la edad gestacional

	Grupo 1	Grupo 2
GEG	18 (9.2%)	11 (5.6%)
PEG	7 (3.5%)	12 (6.1%)

GEG. Grande para edad gestacional. PEG Pequeño para edad gestacional

Se calculó un RR de 1.6 (95% IC 0.79 – 3.3 P = 0.247) para GEG y de 0.58 (95% ICC 0.23 – 1.45 P = 0.347) para PEG.

Cuadro 4
Complicaciones de mujeres con DMG leve sin tratamiento y mujeres sanas

	Grupo 1	Grupo 2	RR	P
Preeclampsia	10 (5.1%)	20 (10.2%)	.473 (.215 – 1.039)	.057
RPM	26 (13.3%)	21 (10.7%)	1.275 (.691 – 2.35)	.437
HTA	3 (1.5%)	1 (0.51%)	3.03 (.313 – 29.3)	.315
Hipertensión Gestacional	4 (2.0%)	8 (4.10%)	.490 (.145 – 1.65)	.241
Pretermino	24 (12.3%)	32 (16.4%)	.715 (.404 – 1.26)	.248

RPM. Ruptura Prematura de Membranas HTA. Histerectomía Total Abdominal

DISCUSIÓN

Los nuevos criterios establecidos por la IADPSG para el diagnóstico de DMG, han sido motivo de controversia, debido al costo – beneficio que implicaría su utilización. Basado en los desenlaces perinatales adversos que se asocian a hiperglucemia diversos estudios han cuestionado el uso de estos nuevos criterios.

En nuestro estudio no observamos un incremento significativo en la incidencia de recién nacidos GEG, en mujeres diagnosticadas de DMG leve por criterios de la IADPSG que no recibieron tratamiento en relación con mujeres sin DMG. Estos resultados, son similares a los reportados con Bodmer y Cols. (2), quienes reportaron un OR de 1.58 (IC 0.79 – 3.313: P=19)

Así mismo, no observamos un incremento en la morbilidad obstétrica asociada a DMG (preeclampsia, hipertensión gestacional y nacimiento por cesárea) como se ha reportado en los dos ensayos clínicos más grandes en relación a evaluación de resultados perinatales. (16,17)

La prevalencia de recién nacidos GEG entre mujeres con DMG es mayor en mujeres hispanas y afroamericanas, como lo muestra Sridhar y Cols. (10), en su estudio. Los criterios diagnósticos establecidos por la IADPSG incrementa la prevalencia de DMG casi al triple, en una población de alto riesgo como la nuestra, en comparación con los criterios de la ADA (6).

Las pacientes incluidas en este estudio, se encontraban el grupo de 25 – 29.9 kg/m², sin mostrar una diferencia entre las mujeres con DMG leve sin tratamiento y

mujeres sin DMG. El incremento de peso corporal durante el embarazo, es un factor de riesgo, que se debe analizar para el desenlace perinatal.

La principal limitación de nuestro estudio es que solo incluimos mujeres con DMG leve que fueron las que no recibieron alguna intervención y no es posible generalizarlo a los criterios de un solo valor alterado propuesto por el IADPSG, si bien, un alto porcentaje de mujeres se diagnostican con el valor de ayuno entre 92-94mg/dL lo que podría representar cerca del 40 a 50% de mujeres con un solo valor alterado. En nuestro estudio las mujeres con DMG leve, el valor de glucemia que se encontró alterado con mayor frecuencia, fue el de ayuno en 90% de los casos.

CONCLUSIÓN

El riesgo de recién nacidos GEG en mujeres mexicanas diagnosticadas de DMG leve sin tratamiento, de acuerdo a los criterios de la IADPSG, es similar al de mujeres sanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
2. Bodmer R, Morin L, Cousineau J, Rey E. Pregnancy outcomes in women with and without gestational diabetes mellitus according to the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):746-52
3. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2011;34(1):S62-S69
4. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-682
5. Waugh N, Pearson D, Royle P. Screening for hyperglycaemia in pregnancy: Consensus and controversy. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010(24):553-571
6. Reyes Muñoz E, Parra A, Castillo Mora A, Ortega Gonzalez C. Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: A cross – sectional study. *Endocr Prac.* 2012;18(2):146 – 151
7. Agarwal M, Dhatt G, Shah S. Gestational Diabetes Mellitus. Simplifying the International Association of Diabetes and Pregnancy diagnostic

algorithm using fasting plasma glucose. *Diabetes Care*. 2010;33(18):2018-2020

8. Ryan E. A. Diagnosing gestational diabetes. *Diabetologia* 2011;54:480-6
9. Horvath K, Kocj K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, Lange S, Siebenhofer A. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395
10. Sridhar S, Ferrara A, Ehrlich S, Brown D Hedderson M. Risk of Large for Gestational Age Newborns in Women With Gestational Diabetes by Race and Ethnicity and Body Mass Index Categories. *Obstet Gynecol* 2013;121:1255-62
11. Lindsay R. Gestational diabetes: costs and consequences. *Diabetologia* 2011;54(2):2227-9
12. Flores Huerta S, Martínez Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Nacional del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(1):30 – 39
13. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. American College of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:159-167
14. Assessment of risk factor for preterm birth. ACOG Practice Bulletin No 31. American College of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001;98:709-716
15. Premature Rupture of Membranes. ACOG Practice Bulletin No. 80 American College of Obstetrician and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2007;109:1007-19

16. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989–997
17. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, 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