



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.

“DIABETES GESTACIONAL EN EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO:
PREVALENCIA Y REPERCUSIONES CLÍNICAS EN EL EMBARAZO Y EL PRODUCTO”

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. CARLOS MARÍN DE MENDIETA

DIRECTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JOSÉ BERNARDEZ ZAPATA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. JUAN MANUEL MEDINA LOMELÍ

PROFESOR ADJUNTO:
DR. DANTE CARBAJAL OCAMPO



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D.F.

JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. JUAN MANUEL MEDINA LOMELÍ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Hospital Español de México
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. FRANCISCO JOSÉ BERNADEZ ZAPATA

Asesor de tesis
Jefe de la Unidad de Obstetricia y médico adscrito al servicio de Ginecología y
Obstetricia
Hospital Español de México

Agradecimientos

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES	5
DEFINICIÓN	5
INCIDENCIA Y PREVALENCIA	5
FISIOPATOLOGÍA	6
FACTORES DE RIESGO	7
ESCRUTINIO Y DIAGNÓSTICO	7
COMPLICACIONES	8
PREVENCIÓN	9
TRATAMIENTO	9
SEGUIMIENTO Y MANEJO POSTPARTO	10
TABLAS	11
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	13
HIPÓTESIS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
VARIABLES	16
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	22
BIBLIOGRAFÍA	23

Introducción

Los problemas de salud representan grandes retos para las naciones. Cada país busca crear programas de salud con el objetivo de detectar estos problemas lo más tempranamente posible y brindarles el tratamiento adecuado, evitando así consecuencias que representan un gasto importante en los sistemas de salud y que merman la productividad de la población.

Diversas enfermedades se han convertido en retos importantes para los sistemas de salud. Epidemias como la de la obesidad, la diabetes y otras enfermedades degenerativas han prendido las alertas en diversos países y por su puesto México no podía ser la excepción.

La obesidad es una condición sistémica, crónica y multifactorial que se ha convertido en el origen común para facilitar el desarrollo de otras patologías degenerativas como la diabetes mellitus, la hipertensión o las dislipidemias. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el mundo 1.7 billones de personas padecen obesidad; desde el 2010, México junto con Estados Unidos comparten el primer lugar mundial en prevalencia de obesidad, afectando al 70% de la población entre los 30 y 60 años.

El impacto que tiene la obesidad sobre el desarrollo de otros trastornos metabólico como la diabetes es muy importante. En México 90% de los casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) son atribuibles al sobrepeso y la obesidad, convirtiéndose en otra epidemia que debe ser atendida. Según la OMS y el consenso de salud de Latinoamérica del 2010, en México la diabetes mellitus tiene una prevalencia del 14.4% y es la primera causa de defunción nacional. Por lo anterior se han creado diversos programas de salud y prevención.

Aunque se ha tratado de que las estrategias de prevención y diagnóstico de diabetes se apliquen de manera universal, las embarazadas han representado un reto importante. La Diabetes Gestacional (DG) en México tiene una prevalencia de entre el 7 y 19.6% dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados. Cada día es más aceptado que el embarazo es un detonante para el desarrollo de diabetes en mujeres con factores de riesgo. Por este motivo es de vital importancia crear un plan de salud que permita diagnosticar la diabetes en el embarazo lo más temprano posible. En el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) se demostró que los desenlaces obstétricos son directamente proporcionales al tiempo de exposición a niveles elevados de glucosa. El entender la DG, en todos sus aspectos, permite identificar a las pacientes que necesitarán de una vigilancia más estrecha durante su embarazo.

Definición

La diabetes gestacional (DG) es un trastorno metabólico que se caracteriza por defectos en la sensibilidad a la insulina o en su secreción y que se diagnostica durante el embarazo (4) Cuando se describió por primera vez en 1824 en Alemania y durante prácticamente todo el siglo XX se consideraba que la DG era una consecuencia del embarazo. (8) Ahora se sabe que la DG es una intolerancia a la glucosa, capaz de crear un daño endotelial crónico, que se reconoce por primera vez durante el embarazo pero que podía estar presente desde antes de la gestación. (7,12,26) La mayoría de las veces se resuelve de manera espontánea después del parto, pero se asocia con altas tasas de morbilidad materna y fetal tanto a corto como a largo plazo. (9)

Incidencia y prevalencia

La incidencia y prevalencia de la DG varía considerablemente dependiendo de la región en la que se estudia y de los criterios bajo los cuales se diagnostique. A nivel mundial la DG afecta 15% de las gestaciones aproximadamente. (1) En Estados Unidos se presenta en entre el 2 y 10% de los embarazos. Estudios más recientes han mostrado un aumento importante en la incidencia DG a nivel mundial afectando hasta el 15%

de los embarazo (14) Este aumento se debe básicamente a tres factores. El primero es que con los nuevos criterios diagnósticos propuestos por la IADPDSG, de acuerdo a los resultados del estudio HAPO, se espera que la incidencia aumente 2 a 3 veces, incluso se espera que la incidencia mundial llegue hasta un 20%. (22) Segundo, la evidencia muestra que la prevalencia de la DG por sí misma está en aumento, muy probablemente en paralelo con el aumento de la prevalencia de la DM2, junto con sus factores asociados, principalmente la obesidad. (15) Finalmente la incidencia de la DG aumenta conforme aumenta la edad de la gestante, actualmente la incidencia de DG es del 9.7% en mujeres de entre 46 y 50 años y sólo del 1.4% en mujeres de 16 a 20 años. (20)

Fisiopatología

Fisiológicamente las células β del páncreas liberan insulina en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en la sangre con el objetivo de mantener la euglucemia. Este sistema se puede alterar de dos maneras: Un problema con la secreción de insulina por una alteración de las células β como en la DM1 o la insulina no puede promover de manera adecuada la captación celular de glucosa debido a una resistencia a su efecto. (9) Durante todos los embarazos, afectados o no por DG, ocurre un incremento de la resistencia a la insulina habiendo una disminución uniforme del 50-60% de la sensibilidad de los tejidos a esta hormona. (5) El mecanismo de mantenimiento de la glucosa sérica materna se logra mediante diferentes vías, una de las más importantes incluye a las hormonas placentarias como la progesterona, cortisol, prolactina y lactógeno placentario que contribuyen a disminuir la sensibilidad de la insulina durante la gestación, asegurando un transporte suficiente de nutrientes al feto mientras se desarrolla y se promueve su crecimiento. La acción de estas hormonas placentarias se compensa mediante un aumento en la liberación de insulina para lograr un equilibrio en la demanda y el aporte. Las mujeres embarazadas que no compensan de manera adecuada la resistencia fisiología a la insulina del embarazo desarrollan una intolerancia a la glucosa. (9) Todos estos efectos culminan en una alteración en la eficacia de la insulina para mantener los niveles de glucosa sérica, resultando en una hiperglucemia materna. Además se ha visto que otros factores presentes antes del embarazo como la resistencia a la insulina, aumento en el tejido adiposo materno o disfunción de las células β del páncreas potencian los defectos en la acción de insulina durante la gestación. (9)

Para entender los cambios y afectaciones en fetos de embarazos con DG es importante conocer la hipótesis la Hiperglucemia-hiperinsulinemia que postuló Jorgen Pedersen en 1950, la cual expone que: “La hiperglucemia materna genera hiperglucemia fetal. En un intento por mantener la normoglicemia fetal el producto genera hipertrofia de los islotes pancreáticos de Langerhans con una hipersecreción de insulina consecuente. Este fenómeno explicaría los cambios anormales observados en el recién nacido, el más común la macrosomía”. (5) No todos los cambios fetales son secundarios a la hiperinsulinemia fetal. Hoy sabemos que la asociación entre nutrientes maternos y peso fetal no está restringido únicamente a los niveles séricos de glucosa materna; intervienen también otros factores como los triglicéridos maternos. (11)

El comportamiento de la glicemia postparto es el resultado final de la interacción entre diversos factores; la sensibilidad y secreción de la insulina materna pre y transgestacional, el estrés intraparto y el efecto que tiene el hiperinsulinismo durante la gestación sobre el tejido adiposo materno. Se ha sugerido que la función de las células β pancreáticas en las pacientes con DG continúa disminuyendo después de parto, incluso cuando el estrés de la gestación ha desaparecido. (10)

Factores de riesgo

El embarazo por sí mismo es un factor de riesgo, si tomamos en cuenta que debido a la disminución del 60% de la sensibilidad a la insulina durante la gestación el riesgo basal de predisposición a desarrollar alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos aumenta y cuando se asocia además con disfunción de las células β del páncreas resulta en hiperglucemia que se manifiesta como diabetes gestacional. (5) Otros factores de riesgo incluyen obesidad pregestacional, edad materna avanzada, historia familiar de diabetes, antecedente de diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico, antecedente de un producto macrosómico o grande para edad gestacional, aumento desmedido de peso durante el embarazo, tabaquismo e hipertensión arterial sistémica. (3,9) La Obesidad materna, ganancia excesiva de peso durante el embarazo y la diabetes gestacional previa deben de ser considerados como factores de riesgo independientes para macrosomía fetal. (9)

Escrutinio y diagnóstico

El escrutinio y diagnóstico de DG han sido objeto de múltiples debates y es el principal tema de discusión de diversos grupos y asociaciones que buscan lograr un estándar aplicable a todas las poblaciones de mujeres embarazadas.

El objetivo principal del escrutinio es detectar a las pacientes con la enfermedad. Tradicionalmente esto se realiza mediante un tamizaje poblacional donde se ofrece una prueba de medición de glucosa postcarga. Las primeras pruebas incluían la medición 60 minutos después de una carga oral de 50 gr de glucosa. Las políticas de ofrecer la prueba, dependían de la evaluación de factores de riesgo de forma individual. El periodo más aceptado para ofrecer el escrutinio era al final de segundo trimestre, entre la semana 24 y 28 de gestación, ya que durante este periodo se creía que se tenía el balance justo para realizar modificaciones en los hábitos de las pacientes e iniciar tratamiento y la habilidad para detectar la enfermedad. (9)

Durante el tiempo los criterios diagnósticos han ido evolucionando y han sido adoptados de acuerdo a las recomendaciones y estudios de cada colegio, asociación o grupo de estudio. (Tabla 1) Actualmente se le denomina como "two steps" a la metodología de escrutinio descrita previamente, y "one step" a las utilizadas por la OMS y la IADPSG. (23)

La IADSPG recomienda en que en la primera visita prenatal se realice a todas las pacientes una prueba de glucosa plasmática en ayuno, una hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) o una glucosa plasmática aleatoria con el objeto de detectar aquellas que padecen diabetes antes del embarazo. De acuerdo a los resultados se cataloga a las pacientes de la siguiente manera: (23)

- Diabetes Gestacional si la glucosa en ayuno se encuentra entre 92-126 mg/dl
- Diabetes Manifiesta o pregestacional con alguno de los siguientes:
 - Glucosa en ayuno mayor a 126 mg/dl
 - Hemoglobina glicosilada mayor a 6.5%
 - Glucosa plasmática aleatoria: mayor de 200 mg/dl y luego confirmar con glucosa en ayuno o HbA1c.

Posteriormente en la semana 24 a 28 de gestación todas las mujeres a las que no se les haya detectado DG o diabetes manifiesta se le debe de realizar una prueba de tolerancia a la glucosa de 2 hrs con una carga oral de 75 gr y se catalogan de la siguiente manera: (23)

- Diabetes manifiesta: Glucosa plasmática en ayuno mayor a 126 mg/dl
- Diabetes gestacional se diagnostica con uno de los siguientes valores:
 - Glucosa en ayuno: mayor o igual a 92 mg/dl
 - 1 hrs: Mayor o igual a 180 mg/dl
 - 2 hrs: 153 mg/dl

Otras asociaciones como la ACOG recomiendan la metodología “two steps” la cual se basa en la ya comentada prueba de escrutinio con una carga de 50 gr de glucosa y si el valor de la glucosa plasmática es mayor a 140 mg/dl entonces se realiza una segunda prueba de tolerancia a la glucosa de 3hrs con una carga de 100 gr. Los valores de corte para el diagnóstico son los propuestos por Carpenter; de acuerdo a estos se necesitan dos valores alterados para realizar el diagnóstico, utilizando los siguientes puntos de corte: (23)

- Glucosa en ayuno: <95 mg/dl
- 1 hr: <180 mg/dl
- 2 hr: <155mg/dl
- 3hr: <140mg/dl

Complicaciones

La trascendencia de un diagnóstico temprano de DG es un control metabólico materno óptimo; existe una relación entre la hiperglucemia materna y desenlaces materno-fetales adversos. (3) La macrosomía fetal es la morbilidad más común. Ocurre en entre el 15 y 45 % de los neonatos expuestos a hiperglucemia materna. Estos productos evidentemente tienen riesgo aumentado de distocia de hombros y el consecuente trauma obstétrico. Otras alteraciones metabólicas del recién nacido como consecuencia de hiperglicemia materna incluyen hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, policitemia además de estar asociado con el síndrome de microatelectasias pulmonares múltiples, y cardiomiopatía hipertrófica. (1) También durante la gestación temprana se puede presentar aumento en la incidencia de defectos congénitos del nacimiento, aborto y óbito. (22) En la madre hay un aumento en la incidencia de preeclampsia y la necesidad de realizar una cesárea. (1)

Prevención

Dado al aumento en el número de embarazos complicados por DG se ha buscado desarrollar diversas medidas que puedan disminuir el riesgo de desarrollarla. Las mujeres de alto riesgo para desarrollar DG son aquellas con IMC elevado, historia de DM en familiares de primer grado, antecedente de un producto macrosómico, antecedente de DG, producto con antecedente de polihidramnios y mujeres de razas consideradas de alto riesgo. (23) Se ha visto que modificaciones en el estilo de vida sencillas como pérdida

de peso del 5 al 7% son efectivas en prevenir o retrasar el desarrollo de diabetes gestacional en mujeres que ya tienen algún grado de alteración en el metabolismo de carbohidratos antes del embarazo. (3)

Dieta

Dietas altas en fibra se han asociado con disminución en la incidencia de DG, en particular cuando se obtiene de frutas y cereales. Un incremento de 10g/día en el consumo de fibra se asocia con un 26% de reducción en el riesgo de DG. Un incremento en el consumo de 5g/día de fibra proveniente de cereal y fruta está asociado con un 23 y 26% respectivamente de disminución de riesgo de presentar DG. La fibra disminuye el apetito y por lo tanto disminuye la ingesta calórica, además de que retrasa el vaciamiento gástrico, lo que resulta en menor absorción de glucosa y por lo tanto menor elevación en los niveles de insulina. (23)

Ejercicio

Actividades sencillas como el subir escaleras diario cuando se compara con no hacerlo está asociado con una disminución del 49-78% del riesgo de padecer DG. La cantidad de horas invertidas en realizar ejercicio durante el año previo al embarazo también está relacionado de manera significativa con una reducción en el riesgo de DG. El riesgo disminuye todavía más cuando el ejercicio se continúa durante el embarazo. En ausencia de una contraindicación médica y obstétrica la actividad física moderada por al menos 30 minutos al día se recomienda en todas las mujeres embarazadas. (23)

Tratamiento

A todas las pacientes con DG se les debe intervenir para controlar y mantener dentro de rangos normales la glucosa. Es importante que en el manejo de la paciente con diabetes gestacional participe un equipo multidisciplinario. (3) El tratamiento debe de ser escalonado y personalizado a cada paciente y sus necesidades (9) La ACOG, La Federación Internacional de Diabetes (IDF), la CDA y el Instituto Nacional de Excelencia en el Cuidado de la Salud (NICE) recomiendan empezar el tratamiento con dieta para lograr una glicemia normal. (1) Si las metas de glucosa no son alcanzadas por cambios en el estilo de vida y la dieta entonces la terapia farmacológica se debe de iniciar, en la mayoría de los casos esto significa iniciar con insulina. (3) Únicamente NICE recomienda que si el médico lo considera necesario puede ser una primera opción aceptable el uso de análogos de la insulina. (1)

Metas de tratamiento:

Las metas de tratamiento (tabla 2) propuestas por la quinta conferencia internacional de DG son glucosa capilar de:

- Glucosa preprandial: menor o igual a 96mg/dl
- 1 hr postprandial: menor o igual 140mg/dl
- 2hrs postprandial: menor o igual a 120 mg/dl

El Mig (estudio del uso de metformina en el embarazo con DG) demostró que mantener la glucosa capilar menor de 88 mg/dl tiene significativamente mejores resultados obstétricos que cuando se mantiene por arriba de este valor. (23)

Dieta y ejercicio

La intervención inicial consiste en dieta, individualizada y calculada por un nutriólogo o dietista. La dieta es la piedra angular del tratamiento de la diabetes gestacional. La meta del tratamiento nutricional es lograr la normoglicemia mientras se proveen los requerimientos necesarios para asegurar el crecimiento fetal adecuado y el bienestar materno. El objetivo secundario es evitar la ganancia de peso excesiva de la madre, particularmente en mujeres con sobrepeso antes del embarazo o con ganancias excesivas de peso durante la gestación. Diversos estudios aleatorizados han demostrado los beneficios de la terapia nutricional reportando que únicamente 24% de las pacientes manejadas sólo con dieta necesitan insulina. (3)

Insulina

Cuando las metas glicémicas no se logran en las primeras 1 a 2 semanas de dieta se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico. (23) La mayoría de las veces el fármaco de primera elección es la insulina. Los esquemas de insulina son muy variados, en general se ha comprobado que un bolo basal de insulina es más efectivo en el control glucémico y produce mejores resultados fetales que un régimen de dos dosis diarias. Siempre hay que tomar en cuenta que la dosis de insulina requerida aumenta de manera gradual durante el tercer trimestre del embarazo y hacia el final de éste pueden disminuir. (3) La insulina de acción corta, como la insulina regular, se usa para cubrir los cambios de glucosa postprandiales. Este tipo de insulina inicia su acción media a 1 hora después de su aplicación y tiene un pico de acción a las 2-4 hrs, por lo que no es capaz de controlar los picos postprandiales de glucosa. Para disminuir el riesgo de hipoglucemia de la insulina rápida se utilizan análogos que inician su acción en los primeros 15 minutos después de su aplicación, llegan a un pico en 31-70 minutos y mantienen su acción por 24 hrs. Las que están permitidas en el embarazo son la Aspart y la Lispro. (23) La insulina de acción intermedia, como la NPH, se usa para controlar la producción hepática de glucosa en los estados de ayuno y el sueño. (23) Este tipo de insulina inicia su acción 1 a 2 hrs después de su aplicación con un pico 4 a 8 hrs y una efectividad de 12 a 18 hrs. Las dosis nocturna de NPH tiene un pico de acción en la mañana y pueden producir hipoglucemia (23)

Hipoglucemiantes orales

El uso de hipoglucemiantes orales en el embarazo había estado muy limitado, sin embargo ahora se han posicionado como una pilar muy importante del tratamiento de la DG. La ACOG recientemente actualizó su posición respecto al uso de medicación oral específicamente de la glibenclamida y metformina y establece que ambas pueden ser consideradas para disminuir los niveles de glucosa sérica en el embarazo. La IDF y la CDA listan la glibenclamida y la metformina como una alternativa a la terapia con insulina. (1) Son una opción segura a la insulina, la cual se debe de considerar de segunda línea cuando las pacientes no logran un adecuado control glucémico. (23) (tabla 3) De acuerdo a la evidencia actual el uso de metformina y glibenclamida es completamente seguro tanto para la madre como para el producto y ambas son igualmente efectivos para controlar los niveles de glucosa en paciente con diabetes gestacional. (1)

Seguimiento y manejo postparto

El manejo y vigilancia de la diabetes gestacional no concluyen con el nacimiento del producto. Aunque la hiperglucemia se resuelve la mayoría de las veces con el término del embarazo, las pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollar DM2 en los siguientes años. Es importante que estas pacientes reciban asesoría y seguimiento para disminuir en la medida de lo posible su riesgo. El seguimiento postparto aun no está bien definido. Las recomendaciones de seguimiento postparto actualmente varían en cada región. (tabla 4)

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la diabetes gestacional

	Carga de glucosa	Ayuno	1 hora	2 horas	3 horas	Diagnóstico
ADA (<2011)	75g	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl		Dos o más valores alterados
ACOG	100 g	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl	140 mg/dl	Dos o más valores alterados
CDA	75 g	95mg/dl	190 mg/dl	160 mg/dl		Dos o más valores alterados =DG Uno = IGE
OMS (1999)	75 g	125mg/dl		140 mg/dl		Un valor alterado
OMS (2013)	75 g	92-125 mg/dl	180 mg/dl	153-199 mg/dl		Un valor alterado
IADSPG	75 g	92 mg/dl	180 mg/dl	153 mg/dl		Un valor alterado

ADA: Asociación Americana de Diabetes; ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos; CDA: Asociación Canadiense de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud; IADSPG: Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo; DG: Diabetes Gestacional; IGE: Intolerancia a la Glucosa en el embarazo.

Tabla 2: Metas recomendadas de glicemia

	Ayuno	1 hr Postprandial	2 hrs Postprandial
ADA	104 mg/dl	155 mg/dl	130 mg/dl
CDA	95 mg/dl	140 mg/dl	120 mg/dl
WCGDM	95 mg/dl	140 mg/dl	120 mg/dl

ADA: Asociación Americana de Diabetes; CDA: Asociación Canadiense de Diabetes; WCGDM: Quinto taller de la conferencia internacional de Diabetes Gestacional.

Tabla 3: Selección de tratamiento farmacológico de las pacientes con Diabetes Gestacional de acuerdo a sus características. DG: Diabetes Gestacional, IMC: Índice de Masa Corporal

Fármaco	Candidata Ideal	Necesidad de cambiar a insulina
Glibenclamida	Glucosa en ayuno de 110 mg/dl o menor Diagnóstico de DG después de la semana 25 de gestación Preocupación por hipoglucemia materna con tratamiento con insulina Preocupación materna de aplicarse insulina Embarazo con producto único	Glucosa en ayuno mayor de 110 mg/dl Edad materna avanzada Embarazo múltiple Múltipara Historia de DG previa Nivel educativo bajo (<9 años de estudios) Lengua materna diferente a la del médico que la atiende
Metformina	IMC normal al iniciar el tratamiento Glucosa en ayuno de 100 mg/dl o menor Diagnóstico después de la semana 25 de gestación Primer episodio de DG Preocupación por hipoglucemia materna con tratamiento con insulina Preocupación materna de aplicarse insulina	IMC >35 kg/m ² al momento del diagnóstico Glucosa en ayuno mayor de 110 mg/dl Edad gestacional temprana cuando se inicia el tratamiento farmacológico Edad materna avanzada

Tabla 4: Pruebas recomendadas para el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 postparto en mujeres con historia de diabetes gestacional

Organización	Glucosa en ayuno		2 hrs post carga de 75 gr	Glucosa al azar	Periodo
CDA, 1998	126 mg/dl	y/o	200 mg/dl	-----	6 semanas a 6 meses posparto
ACOG, 2001	126 mg/dl	y/o	200 mg/dl	-----	6-12 semanas posparto
OMS, 2006	126 mg/dl	y/o	200 mg/dl	200 mg/dl	6-12 semanas posparto
WCGDM, 2007	126 mg/dl	y/o	200 mg/dl	-----	6-12 semanas postparto y repetir cada años por 3 años
NICE, 2008	126 mg/dl		-----	-----	6 semanas posparto y posteriormente anualmente

ADA: Asociación Americana de Diabetes; ACOG: Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos; CDA: Asociación Canadiense de Diabetes; OMS: Organización Mundial de la Salud; WCGDM: Quinto taller de la conferencia internacional de Diabetes Gestacional.

JUSTIFICACIÓN

No se conoce la prevalencia de diabetes gestacional en nuestro medio. La maternidad del Hospital Español está posicionada como uno de los centros obstétricos privados con mayor número de eventos obstétricos al año en nuestro país. Se considera de vital importancia conocer esta prevalencia a fin de dictar políticas que mejoren la calidad y calidez de atención de este grupo de enfermos.

OBJETIVOS

GENERALES

1. Definir la prevalencia de diabetes gestacional en la maternidad del Hospital Español de México de noviembre del 2012 a febrero del 2015.

SECUNDARIOS

- I. Determinar el impacto del IMC pre-gestacional en el desarrollo de alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos durante la gestación.
- II. Correlacionar enfermedades pre-gestacionales con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos.
- III. Encontrar si existe una relación entre otras complicaciones del embarazo como los estados hipertensivos o hepatopatías con el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos
- IV. Establecer el principal tratamiento ofrecido en nuestras pacientes para control glucémico y si tiene algún impacto sobre el desenlace obstétrico
- V. Identificar si existe alguna relación entre alteraciones de líquido amniótico, la vía de nacimiento, peso al nacer, calificación de Apgar al minuto y cinco minutos con las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.
- VI. Establecer cuántas pacientes con antecedente de alteración del metabolismo de los carbohidratos en embarazos anteriores vuelven a desarrollar alguna alteración en los siguientes embarazos.

HIPÓTESIS

- I. Los factores de riesgo, asociación a otras enfermedades y desenlaces obstétricos de las pacientes con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo atendidas en la Unidad de Obstetricia del Hospital Español de México son similares a las reportadas en la literatura médica.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO

Es un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, comparativo.

POBLACIÓN

Se incluyeron a todas aquellas pacientes embarazadas que fueron ingresadas a la Unidad de Obstetricia del Hospital Español de México durante el periodo comprendido del 3 de noviembre de 2012 al 7 de febrero de 2015 que ya tuvieran el diagnóstico de una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, ya fuera de presentación durante el embarazo o preexistente y cuyo plan fuera la interrupción del embarazo. Se hizo la búsqueda por medio del expediente electrónico del hospital, mediante la cual se dividió a las pacientes en tres grupos:

- Pacientes con diabetes gestacional
- Pacientes con intolerancia a los carbohidratos
- Pacientes embarazadas con diabetes manifiesta antes de la gestación

Por medio de la base de datos se recopilaron todos los datos relevantes para este protocolo de cada una de las pacientes para ser analizados y comparados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo sigue los lineamientos éticos de la institución

DEFINICIONES

Diabetes gestacional

Paciente que durante la gestación presente fueron diagnosticadas bajo cualquiera de los criterios aceptados como diabéticas gestacionales

Intolerancia a los carbohidratos

Paciente que durante la gestación presente presentaron alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, pero que no cumplían con criterios para diabetes gestacional o diabetes manifiesta.

Diabetes manifiesta

Aquellas pacientes que tenían diagnóstico de cualquier alteración del metabolismo de los carbohidratos antes del embarazo y que dicho diagnóstico no se hubiera realizado durante un embarazo previo.

Embarazo de término

Pacientes con embarazo único cuyos productos nacieron de la semana 37 en adelante o con embarazo gemelar cuyos productos nacieron de la semana 35 en adelante

Aumento de peso durante el embarazo

Pacientes que aumentaron más de 10 kilogramos en gestaciones que llegaron al término

Producto macrosómico

Recién nacido con peso por arriba de la percentila 90 para la edad gestacional.

Producto con bajo peso al nacer.

Recién nacido con peso por debajo de la percentila 10 para la edad gestacional

Producto con peso adecuado al nacer

Recién nacido con peso entre la percentila 10 y 90 para la edad gestaciona

Alteraciones en el peso previas al embarazo

Se definió como sobrepeso aquellas paciente con un índice de masa corporal previo al embarazo de 25-29.9 Kg/m², obesidad grado I: 30-34.9 Kg/m², obesidad grado II: 35-39.9 Kg/m², Obesidad grado III: mayor o igual a 40 Kg/m².

Alteraciones en el peso al término del embarazo

Se calculó de acuerdo al peso preconcepcional y se definió como sobrepeso aquellas paciente con un índice de masa corporal al final del embarazo de 25-29.9 Kg/m², obesidad grado I: 30-34.9 Kg/m², obesidad grado II: 35-39.9 Kg/m², Obesidad grado III: mayor o igual a 40 Kg/m².

Alteraciones del líquido amniótico

Pacientes que en el ultrasonido más reciente previo a la interrupción del embarazo presentaran lo siguiente:

Oligohidramnios: Índice de líquido amniótico menor a 8 cm

Polihidramnios: índice de líquido amniótico mayor a 18 cm

Tratamiento a base dieta

Paciente que fueron tratadas únicamente con dieta calculada de acuerdo a las necesidades individualizadas por un especialista logrando metas adecuada de tratamiento.

Tratamiento a base de insulina

Pacientes que logran metas terapéuticas al iniciar tratamiento con insulina

Tratamiento a base de hipoglucemiantes orales

Pacientes que logran metas terapéuticas al iniciar tratamiento con cualquier hipoglucemiante oral.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de embarazadas con cualquier alteración del metabolismo de los carbohidratos
- Edad materna indistinta
- Número de gestaciones previas indistinto
- Presencia de otras patologías propias o ajenas del embarazo indistintas.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes cuyos datos clínicos no estuvieran asentados de manera correcta en el expediente
- Pacientes cuyo tratamiento se desconociera.
- Paciente cuyo embarazo no se interrumpió durante el periodo de internamiento
- Expedientes clínicos no disponibles en forma electrónica ni física, o con información incompleta.

VARIABLES

INDEPENDIENTES:

- Índice de masa corporal antes del embarazo
- Peso al nacimiento de los producto
- Vía de nacimiento
- Calificaciones de Apgar
- Aumento de peso durante el embarazo
- Presencia de otras complicaciones obstétricas como preclampsia o hepatopatías
- Alteraciones del líquido amniótico
- Presencia de otras enfermedades maternas como hipertensión

DEPENDIENTES:

- Presencia de diabetes gestacional

- Presencia de intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo
- Presencia de diabetes manifiesta antes del embarazo

RESULTADOS

En total 4697 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio. Dentro de este grupo se buscaron aquellas que tuvieran alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y se dividieron de la siguiente manera: (Tabla 5)

- Diabetes gestacional: 106 pacientes
- Intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo: 23 pacientes
- Diabetes manifiesta previa al embarazo: 14 pacientes

La mediana de edad de las pacientes con diabetes gestacional fue de 35 años con una desviación estándar (DE) de 4.62; para las pacientes con intolerancia a los carbohidratos fue de 35 años (DE de 3.99); y para las pacientes con DM2 fue de 37 años (DE) de 3.91.

Tabla 4: Edad y semanas de gestación promedio

	Edad promedio	Semanas promedio de gestación
Diabetes gestacional	35 años	37.3
Intolerancia a los carbohidratos	35 años	36.5
Diabetes manifiesta	37 años	36.4

La prevalencia de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo en el Hospital Español es de 3.04%. De DG específicamente es de 2.26%, de intolerancia a los carbohidratos durante el embarazo es de 0.49% y de paciente con DM2 embarazadas es de 0.298%.

Se calculó el IMC previo al embarazo y al final de este en todas las pacientes y se buscó su relación como factor de riesgo para presentar alguna alteración del metabolismo de los carbohidratos durante el embarazo. Los resultados se integran en la siguiente tabla:

		Media (DE)	P (IC 95%)
IMC preconcepcional	Diabetes Gestacional	23.14 (±3.58)	0.000
	Intolerancia a los carbohidratos	25.16 (±4.77)	0.033
	DM2	26.92 (±7.26)	0.001
IMC al final del embarazo	Diabetes Gestacional	29.96 (±4.86)	0.000
	Intolerancia a los carbohidratos	29.44 (±4.77)	0.125
	DM2	30.70 (±6.52)	0.019

Se encontró que el IMC de masa corporal previo al embarazo es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos. También se evidenció que el aumento excesivo de

peso durante el embarazo también es un factor de riesgo para el desarrollo de Diabetes Gestacional específicamente.

De todas las pacientes con DG el 4.7% (*n*:5) tenían diagnóstico de hipertensión arterial sistémica (HAS) y el 14.2% (*n*:15) padecían hipotiroidismo; realizando la prueba de chi-cuadrada no se encontró que alguna de estas dos enfermedades tuvieran relación para el desarrollo de DG.

Tabla 7: Relación entre HAS e hipotiroidismo con el riesgo de desarrollar DG o ICHOS

	HAS		
	Si	No	
Diabetes gestacional	95.3% (<i>n</i> :101)	4.7% (<i>n</i> :5)	<i>P</i> :0.278
Intolerancia a los carbohidratos en el embarazo	95.8% (<i>n</i> :23)	4.2% (<i>n</i> :1)	
	Hipotiroidismo		
	Si	No	
Diabetes gestacional	85.8% (<i>n</i> :91)	14.2% (<i>n</i> :15)	<i>P</i> :0.753
Intolerancia a los carbohidratos en el embarazo	83.3% (<i>n</i> :20)	16.7% (<i>n</i> :4)	

En cuanto al antecedente de DG en embarazos previos, se encontró que las 24.5% (*n*:26) de las pacientes con DG en la gestación actual habían padecido esta condición en algún embarazo previo mientras que el 4.2% (*n*:1) de las pacientes con intolerancia a los carbohidratos lo había presentado; ninguna paciente con DM2 había tenido antecedente de un embarazo, previo al diagnóstico de diabetes, con alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos.

Mediante la prueba de chi-cuadrada se evidenció que el antecedente de DG en un embarazo previo es factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones del metabolismo de los carbohidratos durante embarazos siguientes. (Tabla 8)

Tabla 8: Riesgo de DG con antecedente en embarazos previos

	Antecedente de DG		
	Si	No	
Diabetes gestacional	75.5% (<i>n</i> :80)	24.5% (<i>n</i> :26)	<i>P</i> :0.026
Intolerancia a los carbohidratos en el embarazo	95.8% (<i>n</i> :22)	4.2% (<i>n</i> :1)	

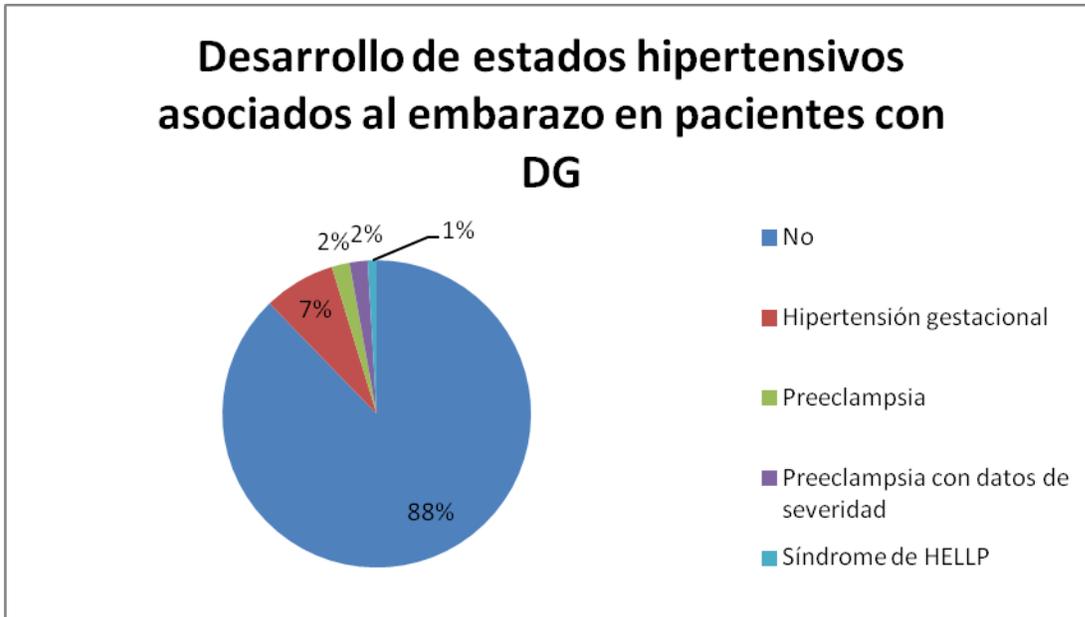
Se buscó el peso que tenía el antecedente de familiar en primer grado de diabetes mellitus para el desarrollo de alguna alteración del metabolismo de la glucosa en el embarazo y no se encontró que hubiera una asociación entre ambas variables. (Tabla 9)

Tabla 9: Asociación con AHF de DM

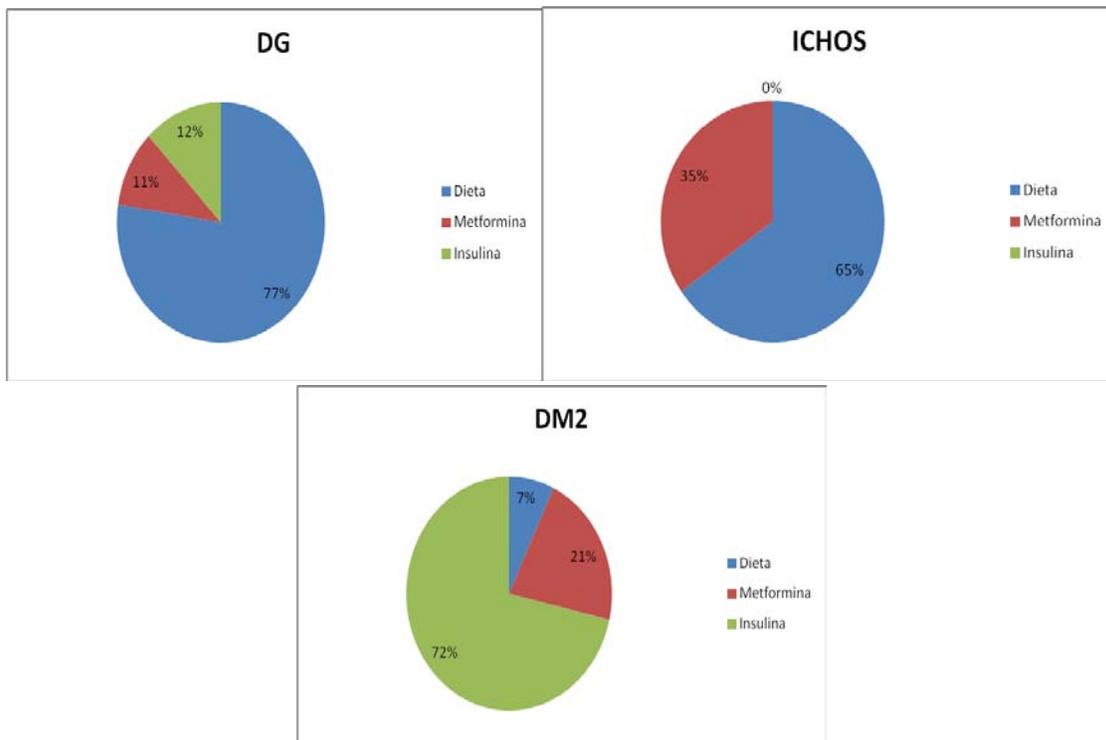
	AHF DM		
	Si	No	
Diabetes gestacional	55.7% (<i>n</i> :59)	44.3% (<i>n</i> :47)	<i>P</i> :0.383
Intolerancia a los carbohidratos en el embarazo	45.8% (<i>n</i> :11)	54.2% (<i>n</i> :12)	

De las 106 pacientes con diabetes gestacional el 7.1% (*n*:8) desarrolló hipertensión gestacional, el 1.8% (*n*:2) preeclampsia, el 1.8% (*n*:2) preeclampsia con datos de severidad 0.9% (*n*:1) síndrome de HELLP. (Gráfica 1)

Gráfica 1

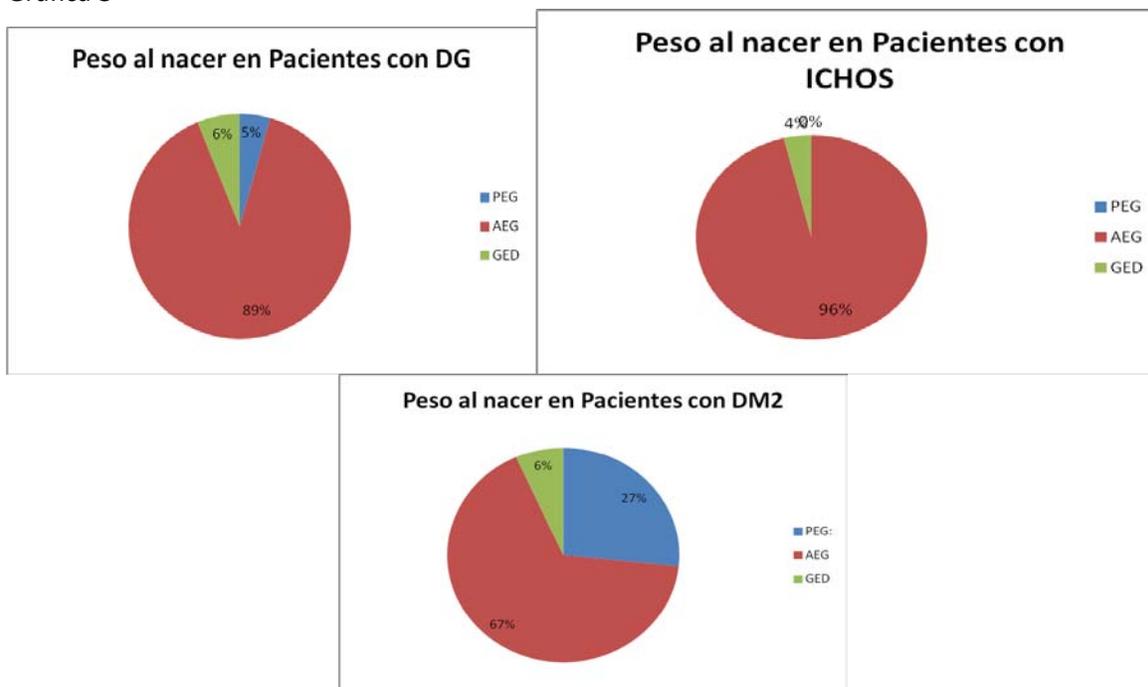


En todas las pacientes el tratamiento se basó en dieta, insulina o metformina. En la gráfica 2 se muestra la distribución del tratamiento en cada grupo de estudio. Gráfica 2:



Se valoraron los pesos al nacer de los productos y se catalogaron según si eran pequeños, adecuados o grandes para la edad gestacional, obteniendo los siguientes resultados:

Gráfica 3



DISCUSIÓN

La prevalencia de la DG en países en vías de desarrollo se ha reportando es de entre 2.2 y 8.8% (3); específicamente en México la prevalencia varía entre el 7 y el 19.6%, por lo que la prevalencia obtenida de nuestro hospital está por debajo de la media nacional, siendo del 2.26%. Lo anterior probablemente se deba al medio en el que nos encontramos. Al ser un medio privado el número de pacientes es menor en comparación con el medio institucional y por lo tanto las intervenciones de prevención, escrutinio y diagnóstico son más efectivas.

El peso que tiene el sobrepeso y la obesidad como factor de riesgo de DG e intolerancia a los carbohidratos quedó demostrado en este estudio. El impacto de la obesidad materna, especialmente antes del embarazo tiene repercusiones grandes sobre la evolución de la gestación. En múltiples metaanálisis se ha demostrado que el IMC previo al embarazo es el principal factor de riesgo para desarrollar DG. (4) De acuerdo a Ravi et al. las mujeres con IMC por arriba de 25 antes del embarazo tienen niveles más altos de glucosa en ayuno, insulina y triglicéridos, así como niveles más bajos de adiponectina. (11) Mujeres con IMC de entre 20 y 24.9 Kg/m² tienen casi el doble de riesgo de desarrollar diabetes gestacional, mientras las que tienen IMC de 30-34.9 tienen 3 veces más riesgo y las que tienen IMC de >35Kg/M² tienen 5 veces más riesgo. Además del peso materno previo al embarazo, la ganancia de peso durante la gestación también impacta en el riesgo de desarrollar DG. El peso ganado durante el embarazo puede incrementar el riesgo de diabetes gestacional, independientemente del IMC previo del embarazo. (4) Por lo anterior es que se hace tan importante la vigilancia de peso en la embarazada, siempre tomando que la contribución fetal (peso fetal, placenta, líquido amniótico) representa el 30-40% de la ganancia de peso, mientras que los factores maternos (expansión del volumen plasmático, crecimiento de mamas y útero, aumento de los depósitos de grasa para la lactancia y el volumen extracelular) representan del 60-70%. (14)

Se encontró también que el antecedente de DG en embarazos previos es un factor de riesgo para el desarrollo de alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos en siguientes embarazo. De acuerdo a la literatura las mujeres con diabetes gestacional en un su primer embarazo tienen un 41% de posibilidad de desarrollar DG en el segundo, comparado con el 4% que tienen las mujeres que no tuvieron un antecedente de DG en el embarazo anterior. (10)

Aunque en este estudio ninguna paciente con DM2 tuvo antecedentes de DG en embarazos previos, es bien sabido que el hecho de haber padecido diabetes gestacional lleva a un riesgo del 60% de progresión de DM2 a lo largo de la vida.(8) El antecedente de DG confiere un riesgo de 4 a 7 veces mayor de padecer diabetes (22) El diagnóstico de DG y tolerancia anormal los carbohidratos en el embarazo ayuda a los médicos a identificar a las mujeres que están en riesgo de padecer DM2, lo cual tiene mucha importancia considerando que la DG confiere un riesgo 7 veces mayor de desarrollar DM2. (12)

CONCLUSIONES

La prevalencia de DG del Hospital Español se encuentra por debajo de lo reportado para todo el país, sin embargo se encuentra dentro del rango de la prevalencia mundial. Este estudio pone de manifiesto los alcances que tiene actualmente la epidemia de sobrepeso y obesidad a nivel mundial. Al igual que lo que se reporte en la literatura, se encontró en este estudio que el sobrepeso, la obesidad y la ganancia de peso excesiva durante el embarazo son factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones metabólicas relacionadas a la gestación; lo mismo sucede para el antecedente de DG en embarazos previos.

Este estudio demuestra que las medidas empleadas de prevención, escrutinio y diagnóstico de DG en nuestro medio están teniendo un impacto positivo sobre nuestras pacientes. El Hospital Español mantiene la prevalencia de DG por debajo de lo reportado para el país; sin embargo es importante que se unifiquen las metodologías de escrutinio y diagnóstico de estas entidades para que se puedan aplicar de manera universal y con este ofrecer un mejor cuidado de las pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carroll DG, Kelley KW. Review of metformin and glyburide in the management of gestational diabetes. *PharmPract* 2014;12(4):528
2. Archambault C, Arel R, Filion KB. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease: a scoping review. *Open Med* 2014;8(1):e1–e9.
3. Cheung N. The management of gestational diabetes. *Vasc H Risk Manag.* 2009;5 153–164
4. Kim C. Gestational Diabetes Mellitus in Korean Women: Similarities and Differences from Other Racial/Ethnic Groups. *Diabetes Metab J* 2014;38:1-12
5. Catalano, P. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.* 2014 March ; 31(3): 273–281
6. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus Position Statement. *Diabetes Care.* 2003; 26: S103-S105.
7. Nielsen K, Kapur A, Damm P, De Courten M, Bygbjerg C. From screening to postpartum follow-up the determinants and barriers for gestational diabetes mellitus (GDM) services, a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014 14:41.
8. Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 234-244
9. Tieu J, McPhee AJ, Crowther CA, Middleton P. Screening and subsequent management for gestational diabetes for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD007222.
10. Kim C- Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2014 March ; 31(3): 292–301
11. Retnakaran R, Ye C, Hanley A, Connelly P, Sermer M, Zinman B, Hamilton J. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. *CMAJ*, 2012, 184(12): 1352-1360
12. McGovern A, Butler L, Jones S, Van Vlymen J, Sadek K, Munro N, Carr H, De Lusignan S. Diabetes screening after gestational diabetes in England: a quantitative retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2014; DOI:10.3399/bjgp14X676410
13. Tovar A, Chasan-Taber L, Eggleston E, Oken E. Postpartum screening for diabetes among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Prev Chronic Dis* 2011;8(6):A124
14. Alberico S, Montico M, Barresi V, Monasta L, Businelli C, Soini V, Erenbourg A, Ronfani L, Maso G, Giulia F. The role of gestational diabetes, prepregnancy body mass index and gestational weight gain on the risk of newborn macrosomia: results from a prospective multicentre study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14(23): 1-8
15. Ziegler A, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen M, Lachmann L, Maier J, Winkler C, Hummel S. Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2012; 61: 3167-3171
16. Olesen C, Nielsen J, Hyldgaard J, Mortensen R, Boggild H, Torp-Pedersen C, Overgaard C. Associations between follow-up screening after gestational diabetes and early detection of diabetes a register based study. *BMC Public Health* 2014 14:841.
17. Freathy R, Hayes M, Urbanek M, Lowe L, Lee H, Ackerman C, Frayling T, Cox N, Dunger D, Dyer A, Hattersley A, Metzger B, Lowe W. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: Common Genetic Variants in GCK and TCF7L2 Are Associated With Fasting and Postchallenge Glucose Levels in Pregnancy and With the New Consensus Definition of Gestational Diabetes Mellitus From the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes* 2010; 59: 2682-2688

18. Bennett W, Bolen S, Wilson L, Bass E, Nicholson W. Performance Characteristics of Postpartum Screening Tests for Type 2 Diabetes Mellitus in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Of W Health* 2009; 18(7): 979-987
19. Girgis C, Gunton J, Cheung N. The Influence of Ethnicity on the Development of Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Gestational Diabetes: A Prospective Study and Review of the Literature. *ISRN Endocrinology* 2012; Article ID 341638.
20. Feig D, Zinman B, Wang X, Hux J. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179(3):229-234
21. Barrett H, Gatford K, Houda C, De Blasio M, McIntyre D, Callaway L, Nitert M, Coat S, Owens J, Hague W, Rowan J. Maternal and Neonatal Circulating Markers of Metabolic and Cardiovascular Risk in the Metformin in Gestational Diabetes (MiG) Trial: Responses to maternal metformin versus insulin treatment. *Diabetes Care* 2013 36:529–536
22. Gunderson P. Impact of Breastfeeding on Maternal Metabolism: Implications for Women with Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2014 February ; 14(2): 460
23. Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 284-295
24. Liu H, Shao-Gang Ma, Cheng L, Feng Bai, Wei Xu. Surrogate Markers of the Kidney and Liver in the Assessment of Gestational Diabetes Mellitus and Fetal Outcome. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2015 Jan, Vol-9(1): 14-17
25. Aires M, Santos A. Effects of maternal diabetes on trophoblast cells. *World J Diabetes* 2015; 6(2): 338-344
26. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002
27. Catalano P, McIntyre D, Cruickshank K, Mccance D, Dyer A, Metzger B, Lowe L, Trimble E, Coustan D, Hadden D, Persson B, Oats J. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study: Associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 2012 35:780–786
28. Coustan D, Lowe L, Metzger B, Dyer A. The HAPO Study: Paving The Way For New Diagnostic Criteria For GDM. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(6): 654
29. Jones CJ, Hartmann M, Blaschitz A, Desoye G. Ultrastructural localization of insulin receptors in human placenta. *Am J Reprod Immunol.* 1993; 30:136–145
30. Feig DS, Zinman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *Can Med Assoc J* 2008;179:229–234.
31. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt D. Effect of diabetes in pregnancy on offspring: Follow-up research in the Pima Indians. *J Mat Fet Med.* 1993;9:83–88.
32. Innes KE, Byers TE, Marshall JA, Baron A, Orleans M, Hamman RF. Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes. *JAMA* 2002;287:2534-41.
33. Baptiste-Roberts K, Barone B, Gary T, Golden S, Wilson L, Bass E, et al. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med.* 2009; 122:207–214.
34. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005;294:2601–2610
35. Freibert SM, Mannino DM, Bush H, Crofford LJ. The association of adverse pregnancy events and cardiovascular disease in women 50 years of age and older. *J Womens Health* 2011;20(2):287–293.

36. Ehrlich S, Hedderson M, Feng J, Davenport E, Gunderson E, Ferrara A. Change in body mass index between pregnancies and the risk of gestational diabetes in a second pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:1323–1330.
37. Laitinen K, Poussa T, Isolauri E. Probiotics and dietary counselling contribute to glucose regulation during and after pregnancy: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2009; 101: 1679-1687
38. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2000;343(16):1134-1138.
39. Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(1):118-124.
40. Ecker JL, Greene MF. Gestational diabetes – Setting limits, exploring treatments. *N Eng J Med.* 2008;358:2061–2062.