

---

TESIS DOCTORAL

**EL IMPACTO DE LA DIABETES GESTACIONAL SOBRE EL  
DESARROLLO FETAL: MÁS ALLÁ DE LA GLUCEMIA**

**WIFREDO RICART ENGEL**

Unitat de Diabetes, Endocrinologia i Nutrició  
Hospital Universitari de Girona, Dr Josep Trueta  
Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IdIbGi)

**Directores de la Tesis:**

Juan Soler Ramon (Profesor titular de la *Universitat de Barcelona*)  
José Manuel Fernández-Real Lemos (Profesor asociado de la *Universitat de Girona*)

**Programa doctorado *Universitat de Barcelona***

*"Investigació en Fisiopatologia General de la Malaltia"*  
Departamento: *Ciències Clíniques*  
Coordinador: Juan Soler Ramon

---



---

# ÍNDICE

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b>  | <b>5</b>  |
| <b>La diabetes gestacional</b>   | <b>9</b>  |
| Etiopatogenia  | 11        |
| Cribado y diagnóstico  | 14        |
| Prevalencia  | 18        |
| Complicaciones   | 22        |
| Tratamiento  | 26        |
| Más allá de la glucemia  | 29        |
| <b>Hipótesis y objetivos</b>   | <b>35</b> |
| Hipótesis de investigación   | 36        |
| Objetivos  | 37        |
| <b>Población y métodos</b>   | <b>39</b> |
| Características generales del estudio y entorno  | 40        |
| Criterios de inclusión y de exclusión  | 42        |
| Métodos  | 43        |
| Cálculo de la muestra y estadística  | 46        |
| <b>Resultados</b>  | <b>49</b> |
| Resumen  | 50        |
| Publicación primera:   |           |
| Potencial impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain<br><i>Diabetologia</i> 2005; 48:1135-1141      | 54        |
| Publicación segunda  |           |
| Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational diabetes hyperglycaemia.<br><i>Diabetología</i> 2005; 48:1736-1742                           | 62        |
| Publicación tercera  |           |
| Maternal glucosa tolerante status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses.<br><i>Journal of Epidemiology and Community Health</i> , in press | 71        |

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| <b>Discusión general</b>              | <b>89</b>  |
| La población estudiada                | 91         |
| La hiperglucemia leve                 | 92         |
| La obesidad materna pregestacional    | 98         |
| El sexo fetal                         | 99         |
| La prevalencia de la DG               | 102        |
| Otras consideraciones                 | 103        |
| <b>Conclusiones</b>                   | <b>107</b> |
| <b>Bibliografía</b>                   | <b>109</b> |
| <b>Acrónimos</b>                      | <b>129</b> |
| <b>Dedicatorias y Agradecimientos</b> | <b>131</b> |

---

# INTRODUCCIÓN

La diabetes gestacional (DG) se define como la intolerancia a los hidratos de carbono que aparece o se diagnostica durante la gestación (Metzger et al 1998). Esta definición encierra diferentes patologías y, como se discutirá más adelante, clínicamente es un tema controvertido tanto en el campo de la obstetricia como en el de la diabetes (Berger 2002, Brody et al 2003, Diabetes in pregnancy 1985, Huntler & Milner 1985, Jarret 1993, Scott et al 2002, Stephenson 1993, Tamas & Kerény 2002, Turok et al 2003, Vidaeff et al 2003). Hay que reconocer que la DG fue reconocida y tratada como entidad clínica mucho antes de que se desarrollara la medicina basada en la evidencia (Coustan 1996). De hecho, la DG es el resultado de investigar la tolerancia de la glucosa en mujeres gestantes por otro lado sanas. En un metanálisis reciente de la *Cochrane Database* se puso de manifiesto que, a pesar de una larga tradición de investigación epidemiológica, clínica y experimental de más de 40 años, todavía no existe un consenso en cuestiones tan importantes como son la incidencia de la DG, cómo diagnosticarla, cómo tratarla y cuáles son los efectos de esta entidad clínica sobre la salud de la madre y del feto (Tuffnell et al 2005). Existen diferentes explicaciones que ayudan a entender esta situación. Por un lado acaece el hecho de que algunas de las complicaciones más importantes, como por ejemplo la mortalidad fetal y las malformaciones mayores, son muy poco prevalentes. Esto dificulta la realización de estudios clínicos al requerirse un diseño con tamaño muestral muy elevado. Además, el cribado y el tratamiento de la DG se han asumido por la mayor parte de los profesionales imprescindibles y universales, por lo que cualquier aproximación de perpetrar un ensayo con un grupo control no cribado o no tratado resulta casi siempre cuestionado. Asimismo, existen dudas de que la hiperglucemia leve, problema metabólico más común de esta entidad, sea responsable de los problemas en el desarrollo fetal atribuidos tradicionalmente a la DG. De esta manera en la práctica clínica es difícil encontrar el patrón oro del diagnóstico y del tratamiento. Existen muchas preguntas por contestar. Preguntas que atañen directamente al control clínico de las mujeres gestantes y que plantean cuestiones muy básicas del tratamiento. La falta de evidencias cuestiona la posibilidad de que en la práctica clínica habitual exista un tratamiento excesivo y se medicalicen personas sanas, o, por el contrario, que el tratamiento sea insuficiente para prevenir las complicaciones

maternas y fetales, y que obliguen a aproximaciones clínicas más rigurosas. A pesar de la falta de evidencias definitivas es precisamente este último el posicionamiento más defendido en la actualidad.

El propósito de este proyecto, inicialmente denominado **“Estudio Intol”** era dar respuesta a algunos de los interrogantes que se han planteado durante los últimos años en relación a datos epidemiológicos de la DG y sus complicaciones. Inicialmente se diseñó para poder evaluar en nuestro entorno el impacto real de la hiperglucemia leve producido al cambiarse los criterios diagnósticos sobre las complicaciones gestacionales. Posteriormente, tras comprobarse que la muestra estudiada era suficiente, se utilizó la base de datos para evaluar el efecto de la obesidad y el sexo fetal en el desarrollo de las mismas. El proyecto surgió de una reunión promovida por la *Associació Catalana de Diabetis* y la *Societat Catalana de Ginecologia i Obstèrcia*, donde distintos profesionales mostraron su preocupación por el tema, en base a la experiencia presentada por diferentes grupos, especialmente del Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta y del Hospital Universitari de Sant Pau. Estos grupos presentaron resultados similares, pero los datos obtenidos eran de análisis retrospectivos de poblaciones por otro lado insuficientes, por lo que se decidió crear un estudio multicéntrico y prospectivo en Cataluña. Una vez elaborado el protocolo de actuación y desarrollado el programa informático de recogida de datos, al conocerse el número tan importante de casos a controlar, se decidió extenderlo a toda la comunidad científica y asistencial dedicada a la DG del Estado Español. Sin duda, en un ejemplo de colaboración entre diferentes colectivos profesionales, distintos hospitales públicos y diversas sociedades científicas, fue la colaboración decidida de los clínicos investigadores de 16 centros hospitalarios con el apoyo de la Sociedad Española de Diabetes (SED) y de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) lo que hizo factible este proyecto.

En el momento de redactar este trabajo, y de acuerdo con los directores de la tesis, se decidió titularlo **“El impacto de la DG sobre el desarrollo fetal: más allá de la glucemia”**, inspirado en una editorial de la revista *Diabetologia*, revista oficial de la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), dedicada a uno de los trabajos

publicados y presentados en esta tesis doctoral. Editorial donde, en base a los datos aportados en este estudio y también de otro artículo publicado en el mismo número de la revista, se recogió la necesidad de ampliar el conocimiento etiopatogénico sobre aquellos aspectos de las complicaciones fetales no relacionadas con la hiperglucemia observadas tanto en la diabetes pregestacional, en concreto tipo I, como en la gestacional (Mathieu 2005).

En definitiva este estudio intentó dar respuestas a algunos de los interrogantes planteados, con el valor añadido de que se trata de un análisis realizado en una muestra poblacional que representa a la población de mujeres gestantes atendidas hospitalariamente de nuestro entorno.

---

# LA DIABETES GESTACIONAL

**Maternal hyperglycemia led to fetal hyperglycemia**

Jørgen Pedersen, 1952

**It will be very difficult to show that treating lesser degrees of carbohydrate intolerance will provide meaningful improvements in clinical outcomes**

Jeffrey L. Ecker & Michael F. Greene, 2008

---

## ETIOPATOGENIA

La DG, como otras formas de hiperglucemia, se caracteriza por una disminución de la función pancreática  $\beta$ -celular, que resulta insuficiente para las necesidades de la acción insulínica durante la gestación. Las causas son las mismas que producen hiperglucemia independientemente de que exista o no una gestación. Si bien se incluyen la enfermedad autoinmune y las diabetes monogénicas, en la mayoría de los casos se debe al aumento de la resistencia a la insulina, a la que se asocia un déficit relativo de la función celular- $\beta$ . Por lo tanto, la DG representa a menudo una diabetes en evolución y debe considerarse como una condición en la cual es necesario estudiar su patogénesis y desarrollar estrategias para evitar su progresión.

Durante la gestación se produce de manera fisiológica un aumento de la resistencia a la insulina que se normaliza tras la gestación. Sin embargo, este aumento de la resistencia a la insulina es significativamente mayor en aquellas mujeres con DG y además la sensibilidad a la insulina no se recupera totalmente tras finalizar la gestación. De lo que se deduce que en las mujeres con DG existe una resistencia a la insulina crónica que se suma a la fisiológica (Catalano et al 1986, Catalano et al 1993, Catalano et al 1999, Damm et al 1996, Kautzky-Willer et al 1997, Osei et al 1998, Ryan et al 1995, Ward et al 1985 a, Ward et al 1985 b). Las causas probables de esta resistencia a la insulina son las mismas que las observadas en la población general afectada por este problema. Cabe destacar la presencia de obesidad como un antecedente muy frecuente de la DG. En concordancia, también se han identificado los mismos cambios en la concentración de los mediadores bioquímicos relacionados con la inflamación de bajo grado, resistencia a la insulina y obesidad (Fernández-Real & Ricart 2003). En concreto, en la DG se ha observado un aumento de la concentración de los factores inflamatorios, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la leptina y la proteína C reactiva, una disminución en la concentración de factores antiinflamatorios, como son la adiponectina y la *mannosa binding lectin* (MBL), y también un aumento del depósito

graso en el hígado y en el músculo (Kautzky-Willer et al 2001, Kautzky-Willer et al 2003, López-Bermejo et al 2004, Megia et al 2004, Retnakaran et al 2003, Retnakaran et al 2004, Tiikkainen et al 2002, Williams et al 2004, Winkler et al 2002). Estudios *in vitro* han revelado alteraciones en la señal de insulina, anomalías en la localización del transportador GLUT4, disminución en la expresión del receptor PPAR $\gamma$  y una sobreexpresión de la glicoproteína de membrana tipo 1 (Catalano et al 2002, Friedman et al 1999, Garvey et al 1993, Shao et al 2000). No obstante, estos datos son insuficientes para conocer con exactitud cuáles son los mecanismos celulares y moleculares por los que se produce la resistencia a la insulina en la DG. Asimismo, en estudios clínicos se ha demostrado cambios en la secreción de insulina, que, en el contexto de la resistencia a la insulina, son los que en última instancia provocan la hiperglucemia (Buchanan et al 2002). A pesar de los conocimientos expuestos la etiopatogenia del fallo celular- $\beta$  es también desconocida. Al igual que en la diabetes *mellitus* tipo 2, en el desarrollo de la DG se ha planteado una predisposición genética. Estudios genéticos a pequeña escala han encontrado diferencias en genes relacionados con el metabolismo de la glucosa entre las mujeres afectas de DG y mujeres con un metabolismo de la glucosa conservado. En concreto se han descrito cambios en el gen de la glucoquinasa, en el gen Calpaina-10, en el gen del receptor de la sulfonilurea y en el gen del adrenoreceptor  $\beta$ -3 (Leipold et al 2004, Rissanen et al 2000, Zaidi et al 1997). Hay que destacar que en ninguno de estos estudios se caracterizó de manera adecuada la resistencia a la insulina ni la función beta, por lo que se desconoce su papel fisiopatológico. En una población de mujeres hispánicas se ha observado como el progresivo deterioro de la función celular- $\beta$  es el resultado de las elevadas demandas secretoras de insulina (Buchanan et al 2002). El conocimiento que se posee actualmente sobre las causas biológicas de este fenómeno es por el momento especulativo, pero podría estar en relación con el aumento de la apoptosis celular- $\beta$  inducida por el estrés oxidativo, el estrés del retículo endoplásmico y el depósito de amiloide relacionado con la hipersecreción de insulina (Cnop et al 2005, Fridlyand & Philipson 2004, Janson et al 1999, Verchere et al 1996).

La diabetes autoinmune supone menos del 10% de todas las DG. Se presume que son mujeres que están en un primer estadio de su enfermedad con un déficit relativo de la función celular- $\beta$ , que se acentúa con la resistencia a la insulina fisiológica de la gestación y que se pone de manifiesto durante la investigación rutinaria de la tolerancia a la glucosa durante el embarazo. Se desconoce si la gestación por si misma tiene un papel directo sobre la autoinmunidad celular- $\beta$ , aunque la frecuencia de anticuerpos propios de la DM-1 es similar a la encontrada en la población de referencia. Habitualmente se trata de mujeres con un fenotipo no obeso y pueden tener un curso evolutivo postgestacional rápidamente progresivo hacia una diabetes manifiesta (Catalano et al 1990, Jarvela et al 2006, Lobner et al 2006, Mauricio et al 1992, Petersen et al 1996, Weng et al 2002).

También las formas monogénicas, como son los diferentes tipos de MODY (*maturity onset diabetes of the young*) o las relacionadas con las variantes en el ADN mitocondrial (diabetes mitocondrial) se han descrito como formas de DG. Asimismo, representan formas de diabetes preexistentes a la gestación, que se detectan por primera vez durante la gestación. En realidad suponen un porcentaje bajo del total de las DG. Las formas descritas más frecuentemente como DG son las alteraciones del gen de la glucoquinasa (MODY2), del factor nuclear hepático-1 $\alpha$  (MODY3) y del factor promotor de insulina tipo 1 (MODY4). Se trata de diferentes alteraciones que tienen en común la presencia de anomalías en la regulación de la masa celular- $\beta$  y/o en su función, que provocan hiperglucemia en ausencia de resistencia a la insulina (Chen et al 2000, Ellard et al 2000, Kousta et al 2001, Saker et al 1996, Weng et al 2002).

## CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

Durante las últimas décadas se han descrito diferentes pruebas para la detección precoz (cribado) y diagnóstico de la DG. Estas pruebas pueden realizarse universalmente en todas las mujeres gestantes o exclusivamente en aquellas definidas de mayor riesgo. Este punto se discutirá en el próximo capítulo (“Prevalencia”). Aquellas mujeres que presentan un cribado positivo se someten a una prueba diagnóstica. Esta prueba se realiza entre las semanas 24 y 28 de la gestación, ya que se considera que es durante este tiempo cuando se manifiestan los efectos diabetogénicos de la gestación y existe tiempo suficiente para establecer un tratamiento que evite las complicaciones propias de la DG (Benjamin et al 1986).

El cribado realizado exclusivamente mediante factores de riesgo sin la práctica de una sobrecarga oral de glucosa se ha demostrado ineficiente. La probabilidad de presentar una DG con un resultado positivo es tan solo 1,75 veces superior respecto a no tener la DG (Marquette et al 1985 a, Stephenson et al 1993). Resultado que queda lejos de lo que se considera una prueba de cribado excelente que requiere una ratio de probabilidad positiva como mínimo de 6. La prueba de cribado utilizada con mayor frecuencia es la sobrecarga oral con 50 g de glucosa (SOG<sub>50</sub>) con determinación de la concentración de glucosa plasmática a los 60 minutos, conocida como la prueba de O’Sullivan (Berger et al 2002, Brody et al 2003, O’Sullivan et al 1973 a, Scott et al 2002, Stephenson et al 1993, Turok et al 2003). El punto de corte utilizado para considerar la prueba positiva es una concentración de glucosa plasmática de 140 mg/dl (7,8 mmol/l), aunque también se utiliza una concentración de 130 mg/dl (7,2 mmol/l). Esta prueba tiene con cualquiera de los puntos de corte mencionados falsos positivos y presenta en el mejor de los casos, utilizando el nivel más bajo de glucemia, una sensibilidad del 86% (Brody et al 2003, McElduff et al 1994, Weiner et al 1986).

Otras formas de cribado utilizadas son la determinación de la glucemia basal y de la glucemia al azar. Potencialmente son muy sencillas de realizar, pero no existen datos concluyentes sobre su reproducibilidad, sensibilidad y especificidad (Berger et al 2002).

Hay que recordar que la glucemia basal no predice la aparición de un infante macrosoma en la diabetes *mellitus* tipo 1 ni tampoco en la tipo 2 (Jovanovic-Peterson et al 1991). Los puntos de corte utilizados para considerar la glucemia basal o al azar como positiva son los mismos que los utilizados para el diagnóstico de diabetes en la población general no gestante. Sin embargo, cabe destacar que es con una concentración normal de glucosa, en concreto de 85 mg/dl (3,9 mmol/l), cuando se consigue el nivel óptimo de sensibilidad y especificidad, del 76% y del 81% respectivamente (Perucchini et al 1999).

Otras pruebas defendidas como útiles para el cribado de la DG son la determinación de la concentración de la hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), la concentración de glucosa en sangre capilar, la concentración de glucosa plasmática tras una ingesta estandarizada, la determinación de la glucosuria, la determinación de la concentración plasmática de fructosamina y la medición de la circunferencia abdominal fetal mediante ultrasonografía. A pesar de que alguna de estas pruebas, como es la concentración de la glucemia tras una ingesta estandarizada, puedan ser razonables, no se utilizan por considerarse en general inadecuadas (Carr et al 1989, Cousins et al 1984, Grandjean et al 1980, Nasrat et al 1990, Scott et al 2002).

La prueba diagnóstica de la DG considerada el patrón oro es la sobrecarga oral de 100 g de glucosa (SOG<sub>100</sub>) con determinación de la glucemia plasmática cada hora durante 3 horas. Esta prueba fue diseñada y validada para el diagnóstico de la diabetes *mellitus* tipo 2. De hecho fue introducida en las mujeres gestantes con el objetivo de identificar aquellas mujeres susceptibles de desarrollar una diabetes *mellitus* tipo 2 a lo largo de la vida y así poder iniciar un tratamiento precoz. Inicialmente no se planteó este diagnóstico para prevenir las complicaciones desarrolladas durante la gestación (National Diabetes Data Group 1979). Los criterios diagnósticos iniciales fueron descritos para la determinación de la concentración de glucosa en sangre venosa (O'Sullivan & Mahan 1964). Posteriormente fueron modificados para su medición en plasma. Se desarrollaron 2 modificaciones diferentes y ambas se encuentran en uso clínico. La descrita por Carpenter y Coustan y la propia de la *National Diabetes Data Group* (NDDG)

(Carpenter & Coustan 1982, National Diabetes Data Group 1979) (Tabla 1). Para el diagnóstico de la DG se requieren 2 valores por encima del definido como de referencia. A pesar de que está considerada el patrón oro, la SOG<sub>100</sub> sólo presenta un 78% de reproducibilidad debido a la estricta metodología que exige su realización y que no siempre se cumple (Harlass et al 1991).

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la DG**

| CRITERIOS         | BASAL      | 1 HORA      | 2 HORAS    | 3 HORAS    |
|-------------------|------------|-------------|------------|------------|
| <b>NDDG</b>       | 105 mg/dl  | 190 mg/dl   | 165 mg/dl  | 145 mg/dl  |
| <b>(SOG 100g)</b> | 5,8 mmol/l | 10,6 mmol/l | 9,2 mmol/l | 8.0 mmol/l |
| <b>C &amp; C</b>  | 95 mg/dl   | 180 mg/dl   | 155 mg/dl  | 140 mg/dl  |
| <b>(SOG 100g)</b> | 5,3 mmol/l | 10 mmol/l   | 8,6 mmol/l | 7,8 mmol/l |
| <b>OMS</b>        | 126 mg/dl  | -           | 140 mg/dl  | -          |
| <b>(SOG 75g)</b>  | 7 mmol/l   | -           | 7,8 mmol/l | -          |
| <b>ADA</b>        | 95 mg/dl   | 180 mg/dl   | 155 mg/dl  | -          |
| <b>(SOG 75g)</b>  | 5,3 mmol/l | 10 mmol/l   | 8,6 mmol/l | -          |

ADA: American Diabetes Association; C&C: Carpenter y Coustan; NDDG: National Diabetes Data Group; OMS: Organización Mundial de la Salud.;

La aplicación de unos criterios u otros no es indiferente. Durante muchos años la mayoría de sociedades científicas recomendaban el uso de los criterios menos estrictos

de la NDDG. Pero, tal y como se explicará más adelante, en un intento de mejorar la sensibilidad de la prueba y así presuntamente mejorar la prevención de las complicaciones asociadas, desde el año 2000 la *American Diabetes Association* (ADA) recomendó sustituir los criterios en uso por los más estrictos definidos por Carpenter y Coustan. De hecho la introducción de la hiperglucemia leve en el concepto de DG, provocada por la instauración de estos criterios fue el motivo de una gran controversia y ha sido la causa por el que se planteó el proyecto que se presenta en esta tesis.

En nuestro entorno la SOG<sub>100</sub> es la prueba recomendada y la más utilizada. Sin embargo, la más empleada internacionalmente es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y que consiste en una sobrecarga oral con 75 g de glucosa (SOG<sub>75</sub>) (Alberti & Zimmet 1998). Desafortunadamente adolece de los mismos problemas de reproducibilidad que la SOG<sub>100</sub> y también para su interpretación existen diferentes criterios diagnósticos, como puede observarse en la tabla 1 (Scott et al 2002).

---

## PREVALENCIA

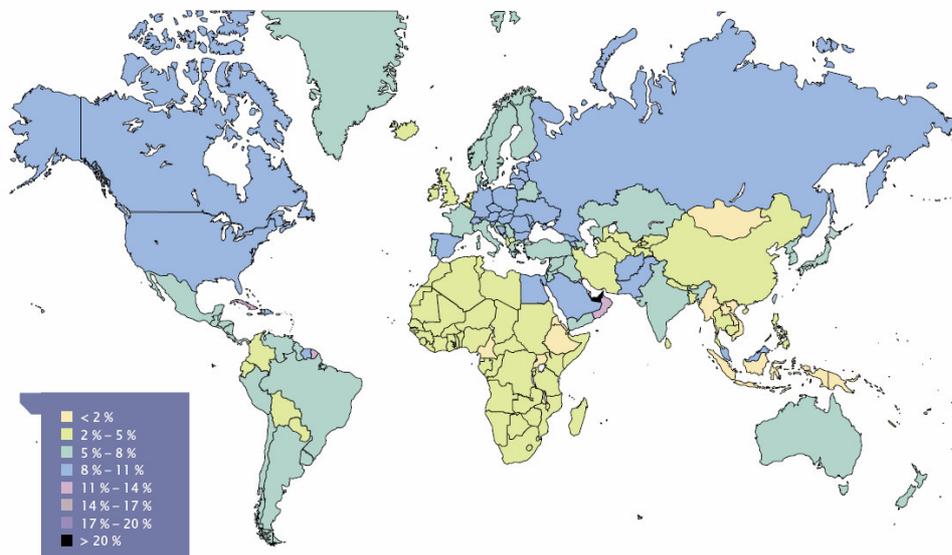
La prevalencia descrita de la DG es muy variable, aunque muy probablemente esté relacionada con la prevalencia descrita para la diabetes *mellitus* tipo 2. Los porcentajes publicados en la literatura son muy variables y dependen de las características de la población estudiada y de los criterios utilizados. La presencia o ausencia de una serie de factores de riesgo determinan una mayor o menor incidencia de esta entidad. La etnia y la edad materna parecen ser los factores más importantes que la definen. En la población caucásica se calcula una prevalencia del 2-3% y aumenta de una manera notable entre otras poblaciones no caucásicas (American College of Obstetricians and Gynecologists 2001, Dooley et al 1991, Dornhorst et al 1992, Koukkou et al 1995, Scott et al 2002, Weijers et al 2002). En una población americana cuando se clasificó a las mujeres por grupos en relación a su origen étnico se observó una incidencia de DG del 0,4% en las mujeres caucásicas, 1,5% en las mujeres afro americanas, 3,5-7,3% en las mujeres asiáticas, 4,4% en las mujeres del subcontinente indio y un 16% en las mujeres nativas americanas (Dooley et al 1991). En la población española existen diferentes estudios sobre cohortes que adolecen de diferentes tipos de sesgos, pero la mayoría de ellos apuntan hacia una prevalencia similar e incluso superior a la encontrada entre las poblaciones americanas no caucásicas, en concreto entre el 3 y el 15% (Corcoy et al 1988, Diez et al 1989, Gorgojo Martínez et al 2002, Jiménez-Moleon et al 2002, Ricart et al 1999).

Es un hecho conocido desde hace muchos años que la edad de la mujer gestante es un factor importante en el riesgo de desarrollar la DG. Estudios clásicos ya objetivaron prevalencias muy bajas en mujeres menores de 25 años (0,4-0,8%) y muy superiores en mujeres mayores de esta edad (4,3-5,5%) (Marquette et al 1985 a, Marquette et al 1985 b, O'Sullivan et al 1973 a). Además de la etnia y de la edad materna, existen otros factores de riesgo que favorecen la aparición de la DG y que conjuntamente se han utilizado para detectar aquellas mujeres de mayor riesgo. Se han añadido como factores

de riesgo principales la existencia de antecedentes familiares de diabetes *mellitus* tipo 2, antecedentes personales de DG previa y de sobrepeso materno (Berger et al 2002, Brody et al 2003, Coustan et al 1989, Egeland et al 2000, Khine et al 1999, Moses 1996, Scott et al 2002, Solomon et al 1997, Vidaeff et al 2003). Otros factores de riesgo relacionados con la aparición de DG y que no siempre se mencionan, son los antecedentes de recién nacido de bajo peso ajustado por la edad gestacional y sexo (*small for gestational age* o SGA), de peso elevado ajustado por la edad gestacional y sexo (*large for gestational age* o LGA), macrosoma (peso del recién nacido > 4 Kg), aborto espontáneo, polihidramnios y muerte perinatal (Berger H et al 2002, Egeland et al 2000, Plante 1998).

Todavía hoy es un tema controvertido la eficacia de aplicar el cribado de la DG de manera universal o sólo en aquellas mujeres definidas como de riesgo elevado. Dependiendo de la serie, con la aplicación del cribado sólo en mujeres de riesgo el porcentaje de mujeres afectas de DG no diagnosticadas varía entre el 0,4% y el 43% (Brody et al 2003, Davey & Hamblin 2001, O'Sullivan et al 1973 a, Weeks et al 1994). En nuestro entorno si se aplican los criterios de cribado de la ADA, quedan sin diagnosticar entre el 1,3 y el 3,5% de las DG. Dada la alta prevalencia de DG significa que un número absoluto de mujeres muy elevado quedan sin ser diagnosticadas (Corcoy et al 2004, Jiménez-Moleon et al 2000, Jiménez-Moleon et al 2002, Ricart et al 1999). En la actualidad la opinión mayoritaria es que clasificar a las mujeres por factores de riesgo es de poca utilidad. En especial si se tiene en cuenta que la edad media de las mujeres gestantes se ha ido retardando durante los últimos años, por encima de la edad considerada de bajo riesgo (25 años), y que el índice de masa corporal (IMC) medio también ha ido aumentando con un 50% de la población femenina por encima del umbral del sobrepeso. Es interesante destacar que las mujeres definidas como de no riesgo, no parecen presentar las complicaciones maternas o fetales relacionadas con la DG (Ricart et al 1999). Este dato apunta hacia la posible interacción de la glucemia con diferentes factores de riesgo asociados a la DG como la causa de estas complicaciones, que se comentará en el capítulo "Más allá de la hiperglucemia".

**Mapa 1.1**  
**La prevalencia de diabetes, 2003**



**Grafico 1. La prevalencia de diabetes *mellitus* en el mundo en el año 2003 (Fuente: e-Atlas: IDF <http://www.idf.org/e-atlas/home>)**

Obviamente, la prevalencia de la DG depende de los criterios diagnósticos utilizados. En 1998 se publicó el estudio de Toronto (*Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project*), donde se defendió un aumento de algunas de las complicaciones fetales y obstétricas en aquellas mujeres con unas concentraciones de glucemia en el límite considerado como normal (Sermer et al 1998). En el año 2000 la ADA asumió los resultados de este estudio. Con la intención de evitar las complicaciones relacionadas con la hiperglucemia leve, decidió sustituir los criterios diagnósticos recomendados por la NDDG por los más exigentes descritos por Carpenter y Coustan (American Diabetes Association 2000, Carpenter & Coustan 1982, National Diabetes Data Group 1979). La implantación de unas concentraciones de glucemia más bajas para diagnosticar la DG, dio lugar a que la frecuencia de la DG aumentara en la población multiétnica

norteamericana en un 50% de promedio (Ferrara et al 2002). Como ocurre frecuentemente diferentes colectivos profesionales de otros países y con etnias diferentes empezaron a asumir estos nuevos criterios para diagnosticar la DG, sin tener en cuenta que la capacidad de estos criterios para discriminar el riesgo de las diferentes complicaciones fetales y obstétricas debe ser demostrada para cada población (Dooley et al 1991, Magee et al 1993). Admitir sin más lo que ocurre en la población americana, en este caso canadiense, puede ser un error, como lo sugiere la menor prevalencia de macrosomía y de hipertensión inducida durante la gestación en las mujeres gestantes españolas que en las canadienses (Comino-Delgado 1986, González et al 2002, Sermer et al 1998). Esto supondría, que incluso aceptando que los riesgos relativos para la población española fueran los mismos que para la población canadiense, el riesgo absoluto sería inferior. Por lo tanto, antes de asumir un cambio en los criterios diagnósticos es preciso evaluar su potencial impacto en relación con el cambio en la prevalencia y la morbilidad en las mujeres diagnosticadas de DG con los criterios de la ADA pero que no cumplen los criterios clásicos de la NDDG. De esta manera, en base a unas evidencias científicas pueden asentarse estrategias de prevención y políticas de tratamiento de acuerdo con la realidad de nuestro entorno.

---

## COMPLICACIONES

La DG se relaciona con un mayor riesgo de diferentes complicaciones tanto para la madre como para su hijo (Metzger et al 1998). A pesar de ello, durante décadas diversos autores han cuestionado la suficiente identidad clínica de DG y por lo tanto la necesidad de ser tratada, especialmente cuando la hiperglucemia no es muy manifiesta (Berger 2002, Brody 2003, Diabetes in pregnancy 1985, Hunter & Milner 1985, Jarret 1993, Langer et al 1989 a, Scott et al 2002, Stephenson 1993, Tamas & Kerény 2002, Turok et al 2003, Vidaeff et al 2003). No obstante, existen evidencias epidemiológicas y de intervención terapéutica de que el control óptimo de la glucemia previamente a la concepción y durante la gestación reduce la frecuencia de complicaciones, especialmente las malformaciones fetales, la morbilidad y la mortalidad fetal (Buchanan 1999; Kitzmiller et al 1996, Ray et al 2001). Redundando en este concepto, recientemente en un estudio aleatorizado y otro de cohorte, se ha defendido que la falta de tratamiento en la DG se relaciona con un aumento de la morbilidad perinatal (Crowther et al 2005, Langer et al 2005). Este hecho es evidente cuando la hiperglucemia es franca independientemente del tipo de diabetes. Incluso en el estudio *Diabetes Complication Control Trial* (DCCT), por otra parte no diseñado para dar respuesta al problema que se plantea, se recogieron 270 mujeres gestantes diabéticas tipo 1 y se observó una mayor frecuencia de malformaciones fetales entre aquellas no tratadas intensivamente respecto a las que sí lo fueron (5,9% vs. 0,7%) (DCCT investigators, 1996). Estas evidencias tienen un amplio soporte experimental que demuestran el carácter glucotóxico de la hiperglucemia en el desarrollo fetal (Chang & Loeken 1999, Dobaldo 2007, Moley 1999, Moley 2001). Al igual que en otras experiencias, un estudio realizado hace unos años en el Hospital Universitari Dr. Josep Trueta en mujeres gestantes afectas de diabetes *mellitus* tipo 1 se objetivó como sólo un nivel normal de la concentración de la HbA<sub>1c</sub> aseguraba la ausencia de complicaciones fetales mayores (Ricart et al 2000). Por todo ello, se ha consolidado el paradigma de que durante la gestación, desde la concepción hasta el parto, la glucemia ha de estar lo más

próxima a la normalidad (Kovilam et al 2002). El problema es la falta de evidencias del rol de la hiperglucemia leve en la etiopatogenia de las complicaciones fetales, que es la situación más habitual de la DG. En especial si se aplican los criterios más exigentes descritos por Carpenter y Coustan y promovidos por la ADA (American Diabetes Association 2000, Carpenter & Coustan 1982).

Entre las complicaciones fetales relacionadas con la hiperglucemia destacan por su gravedad las malformaciones fetales. Numerosos estudios experimentales han aportado pruebas del efecto teratogénico de la hiperglucemia, que afecta especialmente el sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida), cardiovascular (transposición de los grandes vasos), esquelético (disginesias sacras), y también en el sistema urogenital y tracto digestivo. Corroborando los hallazgos experimentales, diferentes estudios de cohortes retrospectivos y prospectivos han demostrado un aumento del riesgo de malformaciones congénitas en todas las formas de diabetes pregestacional. En la DG se ha descrito una prevalencia de malformaciones mayores de casi el 3%. No obstante, el riesgo real de la aparición de malformaciones depende del grado de hiperglucemia. Un mayor hiperglucemia en el diagnóstico y una mayor concentración de la glucemia basal durante la embriogénesis se asocian con un mayor riesgo de malformaciones en general y afectan a los mismos órganos descritos previamente en la diabetes *mellitus* tipo 1 (Schaefer et al 1997, Schaefer-Graf et al 2000). Sin embargo, existen datos que sugieren que la relación existente entre la DG y las malformaciones fetales se debe probablemente a la inclusión en este grupo de casos de diabetes pregestacional no diagnosticadas y también existen evidencias de que otros factores relacionados con la diabetes, entre los que destaca la obesidad materna, pueden afectar el desarrollo embrionario y fetal (Akazawa 2005, Chang & Loeken 1999, Eriksson et al 1987, Eriksson et al 2003, Moley 2001, Reece et al 1996, Schaefer et al 1997, Zhao & Reece 2005).

Las malformaciones fetales mayores pueden ser las complicaciones más graves, pero la complicación con mayor impacto en la DG es la macrosomía fetal. Impacto debido su elevada frecuencia, al riesgo obstétrico que significa, especialmente la distocia de hombro y la necesidad de realizar un parto por cesárea (Hudelist et al 2005, Langer et

al 1991). También porque predispone a un riesgo posterior para el desarrollo de un síndrome metabólico (Boney et al 2005). La distocia del hombro es la causa más frecuente de lesión del plexo braquial muy especialmente en mujeres diabéticas tipo 1. En concreto la incidencia de lesión del plexo en mujeres diabéticas con macrosoma (> 4 Kg) y tras un parto vaginal es del 2 al 5%. (Bryant et al 1998, Ecker et al 1997, Kolderup et al 1997). Afortunadamente, menos del 7% de estas lesiones son permanentes (Rouse & Owen 1999). Además, hay que recalcar que sólo en un 6% de las lesiones del plexo braquial existe una DG (Perlow et al 1996). Es importante destacar que, a pesar de que la macrosomía es una complicación que por si misma no es lesiva de forma inmediata ni para la madre ni para el feto, salvo que exista una clara desproporción pelvifetal. Sin embargo, la macrosomía es causa de un aumento de la indicación de parto instrumentalizado y de cesáreas electivas. Se ha descrito una tasa de cesáreas del 30% en mujeres con DG respecto a un 20% en mujeres no diabéticas a pesar de que presentaran un peso fetal normal (Naylor et al 1996). Todo ello pese a que no existen datos clínicos ni teóricos que avalen la cesárea profiláctica para prevenir la distocia del hombro y así evitar la lesión del plexo braquial (Ouzounian & Gherman 2005). Es el llamado “efecto etiqueta”, posiblemente inducido por el miedo a las alegaciones judiciales de mala praxis que desencadena la lesión del plexo braquial, que obviamente no es un índice de una buena praxis obstétrica. En los EUA se calculó que para prevenir una lesión del plexo braquial con fetos macrosomas con un peso superior a 4,5 Kg deben realizarse casi 459 cesáreas y con un peso superior a 4 Kg unas 500 cesáreas, con un coste en el año 1996 de 900.000 \$ (Rouse et al 1996).

Otras complicaciones que se presentan con una mayor frecuencia en la DG son la hipoglucemia, la hiperbilirrubinemia, la hipocalcemia y la policitemia que aparecen en el periodo neonatal (Ogata 1995). Muchos de los estudios que avalan estos datos están realizados retrospectivamente, lo que supone un sesgo importante y probablemente las prevalencias son menores. Parece ser que estas complicaciones del recién nacido no suelen tener secuelas importantes, con la excepción de aquellas hipoglucemias graves que han causado crisis comiciales o que son persistentes (Dixon 1984, Fluge 1975).

El aumento de la mortalidad perinatal en hijos de mujeres afectas de DG se consideró durante muchos años el problema fundamental y más grave de esta entidad (O'Sullivan 1973 b). Sin embargo, en estudios recientes no parece que la DG por si misma sea la causa y se relaciona con otras causas concomitantes (Casey et al 1997). Una vez más, se echan a faltar estudios prospectivos con un número suficiente de mujeres gestantes incluidas que permitan conocer de una manera concluyente cual es la mortalidad perinatal y las malformaciones relacionadas con la DG, y más concretamente aquélla con hiperglucemia leve.

---

## EL TRATAMIENTO

A diferencia de la falta de consenso en relación al diagnóstico de la DG, una vez realizado este, sí que existe un consenso respecto al tratamiento a realizar. Se aconseja una prescripción de una dieta que limita la ingesta de los hidratos de carbono entre el 40% y el 45% del total de calorías y la práctica de ejercicio físico (Allen 2003). En el caso de que exista una obesidad concomitante también se limita la ingesta calórica a 25 Kcal por Kg de peso. Estas limitaciones no deben sobrepasarse por el riesgo de que se desarrolle una cetosis en la madre, problema que se ha asociado con alteraciones en el desarrollo intelectual del feto (Rizzo et al 1991). Si tras establecerse estas medidas terapéuticas la concentración de glucosa no fuera aceptable se procede a la insulinización de la gestante. En la definición de estas concentraciones de glucosa no aceptables el consenso no es completo. La tendencia actual es seguir las recomendaciones realizadas por la ADA: glucosa basal 105 mg/dl (5,8 mmol/l), 1 hora posprandial 155 mg/dl (8,6 mmol/l) y 2 horas posprandial 130 mg/dl (7,2 mmol/l) (Gestational Diabetes Mellitus 2003). También se ha recomendado iniciar la insulinización cuando la circunferencia abdominal fetal es mayor al percentil 75 para la edad gestacional (Buchanan et al 1994). Un problema del tratamiento con insulina es el estrecho margen de la concentración de la glucosa para evitar la aparición de macrosomía, ya descrita con glucemias alrededor de 104 mg/dl (5,7 mmol/l), y de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional (*small for gestational age* o SGA), descrita con glucemias inferiores a 87 mg/dl (4,9 mmol/l) (Langer et al 1989 a). Durante los últimos años han ido apareciendo diferentes estudios sobre la posibilidad de utilizar hipoglucemiantes orales. La mayoría de estos preparados atraviesan la placenta por lo que su indicación se había prescrito (Gestational Diabetes Mellitus 2003). Sin embargo, se ha podido demostrar que algunas sulfonilureas, como por ejemplo la glibenclamida, no atraviesa esta barrera, y se ha defendido como segura en el tratamiento de la DG (Elliot et al 1994, Langer et al 2000). Por el momento, hasta que no existan otras

evidencias que confirmen esta experiencia, parece razonable no normalizar esta indicación.

En cuanto a la evaluación del tratamiento cabe destacar un metanálisis que valoró los trabajos donde se comparaba el tratamiento exclusivamente con dieta respecto al tratamiento combinado con dieta e insulina en la diabetes gestacional y también en la hiperglucemia leve (Tuffnell et al 2005). En esta revisión sistematizada en relación a la hiperglucemia leve no se pudo encontrar diferencias entre ambos tratamientos respecto a una mayor disminución del porcentaje de cesáreas, ni de prevalencia de macrosomía. La única diferencia encontrada fue una menor incidencia de hipoglucemias neonatales en el grupo dieta e insulina. En un estudio previo considerado clásico, pero irrepetible por consideraciones éticas, sí que se objetivó además de la disminución de hipoglucemias neonatales, una disminución de la incidencia de macrosomas entre tratar con insulina y no tratar de ninguna manera. A pesar de este proceder no se consiguió una disminución en el porcentaje de cesáreas (Langer et al 1989 b). En otros estudios tampoco se ha podido observar una reducción en la aparición de la preeclampsia ni en la mortalidad perinatal (Berger et al 2002, Tuffnell et al 2005). En un trabajo realizado en población australiana y diseñado para conocer si el tratamiento de las hiperglucemias leves suponía alguna ventaja, pareció darse una respuesta positiva (Crowther et al 2005). No obstante, la metodología desarrollada ha sido muy criticada al carecer el estudio de un auténtico grupo control (Ecker & Greene 2008). En esta investigación la única diferencia encontrada fue la de una menor incidencia de distocia del hombro. Esta diferencia fue mínima con un valor de  $P$  igual a 0,04. De todas maneras, hay que enfatizar que si se retiraba esta complicación del análisis y se introducía en el análisis variables objetivas relacionadas con las complicaciones clínicamente importantes de la distocia del hombro (fractura ósea o parálisis del plexo braquial) no existía diferencia entre los grupos. Tampoco se apreciaron diferencias en la incidencia de otras complicaciones graves ni de muerte perinatal. Por el contrario en el grupo tratado se observó una mayor admisión en la unidad de cuidados neonatales (71% vs. 61%) y una mayor incidencia de inducción del parto (39% vs. 29%), posiblemente reflejo de un estilo de práctica clínica que conlleva el

diagnóstico de la DG (“efecto etiqueta”). Por lo tanto el único beneficio demostrado con claridad hasta el momento de realizar un tratamiento con dieta e insulina respecto a dieta sola es la disminución de las hipoglucemias neonatales. Hacen falta estudios prospectivos, aleatorizados, con suficiente número de casos para conocer de una manera definitiva cual es el tratamiento mejor para el pronóstico a corto y largo plazo del feto.

Obviamente el final de la gestación es el parto. Ya se han comentado diferentes aspectos relacionados con el mismo. Durante años se ha defendido la inducción del parto en la DG en aquellas mujeres insulinizadas alrededor de las semanas 38 – 39 de la gestación. El objetivo defendido era la disminución de la distocia del hombro (Lurie et al 1996). No obstante, se ha demostrado que este riesgo no es menor entre los partos inducidos respecto a aquéllos que siguen un manejo expectante e individualizado, por lo que debe evitarse esta conducta terapéutica (Irion & Bouvian 2004). En la misma línea intervencionista, históricamente también se ha recomendado la práctica de cesárea electiva cuando se estima un peso fetal superior a los 4 Kg, 4,5 Kg o 5 Kg (Rouse et al 1996, Spellacy et al 1985). Sin embargo, es el manejo individualizado que tenga en cuenta todos los factores que influyen en el desarrollo del parto, incluso independientemente del peso fetal, el que se ha demostrado que posee un mayor coste-efectividad (Herbst 2005). Estas usanzas terapéuticas se han ido manteniendo y han creado en muchos casos un estilo de práctica obstétrica intervencionista que realiza una cesárea electiva durante las semanas 38 – 39 en un elevado porcentaje de mujeres afectas de DG, sin que exista en muchos casos una indicación objetiva para ello.

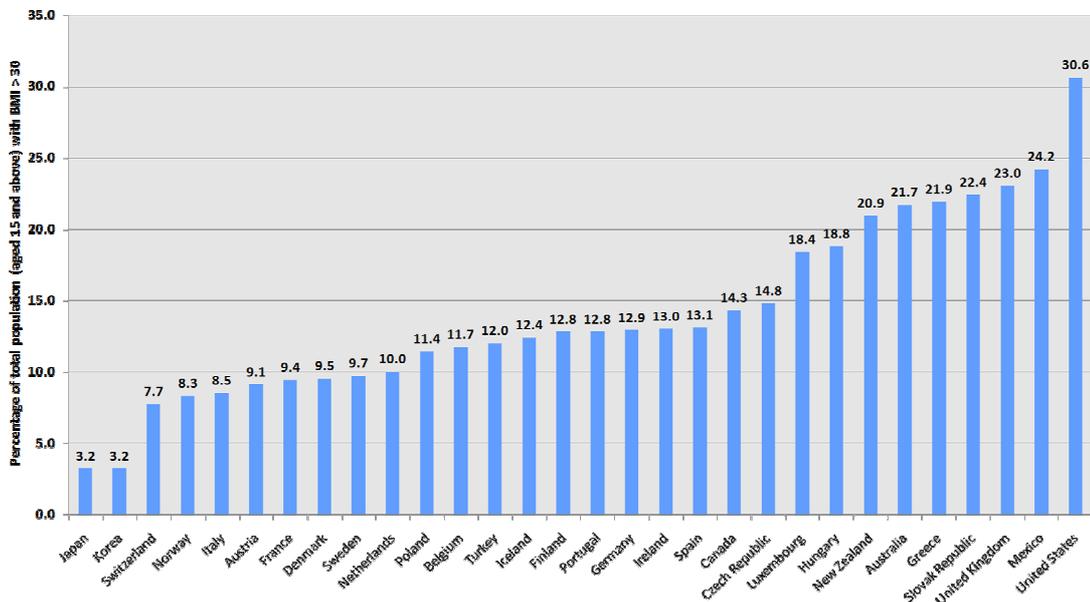
---

## MÁS ALLÁ DE LA GLUCEMIA

El concepto de que la concentración de glucosa debe situarse estrechamente dentro de la normalidad durante la gestación está muy enraizado, tanto en la comunidad clínica como en la científica. Paradigma que ha llevado a la necesidad de crear clínicas específicas multidisciplinares como son las Unidades de Diabetes y Gestación. Unidades que tienen el objetivo de desarrollar estrategias de tratamiento intensificado preconcepcional y gestacional de la diabetes que permitan el control óptimo de la glucemia. Sin embargo, una experiencia clínica frecuente en la DG es el nacimiento de un recién nacido macrosoma. Al aplicar los posicionamientos comentados, el sentir inmediato por parte del clínico es la revisión de la concentración de la HbA<sub>1c</sub> y no es una sorpresa el encontrar una concentración controlada e incluso excelente, reflejo de un control glucémico que podría considerarse como óptimo. Existe la posibilidad de que haya una hiperglucemia leve, especialmente posprandial, no recogido por la concentración de HbA<sub>1c</sub> (Combs et al 1992; Penney et al 2003). Esta causa está defendida por diversos autores y ha motivado el desarrollo de estrategias cada vez más estrictas tanto en la definición del diagnóstico como en los objetivos terapéuticos, y que culminó con el comentado cambio de los criterios diagnósticos realizados por la ADA (American Diabetes Association 2000). No obstante, como alternativa a esta explicación se establece la sospecha de que deben existir otros factores que determinan el desarrollo fetal.

Durante los últimos años han surgido indicios de como otras entidades pueden ser por sí mismas, independientemente de la DG, un factor de riesgo de las complicaciones atribuidas a la DG. Entre estos factores destaca de una forma evidente la obesidad materna (Baeten et al 2001, Cedergren 2004, Brost et al 1997, Cnattingius et al 1998, Crane et al 1997, Garbaciack et al 1985, Jensen et al 2003, Kumari 2001, Linné et al 2004, Lu et al 2001, O'Brien et al 2003, Sebire et al 2001, Sheiner et al 2004 a, Weiss et al 2004, Witter et al 1995). Este hecho cobra especial importancia desde el momento en

que la frecuencia del sobrepeso y de la obesidad ha ido aumentando de forma imparable durante los últimos 20 años y afecta a todos los grupos de edad incluidas las mujeres en edad reproductiva (Kopelman 2000, World Health Organization 2000). Hecho que también se produce en nuestro entorno (Aranceta-Bartrina J et al 2005, Fernández-Real et al 2003, Gutiérrez-Fisac et al 2005, Martínez et al 2004, Sáez et al 2001). Es importante destacar que la prevalencia actual del sobrepeso y de obesidad supera entre 3 y 5 veces la propia de la DG. Por este motivo la tasa de morbilidad asociada a la obesidad ha de ser muy superior a la ocasionada por la DG. La presencia de obesidad materna y de DG concurre frecuentemente en la misma persona. La circunstancia de presentar un sobrepeso aumenta el riesgo entre 2 y 3 veces de padecer DG, y la obesidad entre 3 y 3,5 veces (Lu et al 2001, Sebire et al 2001, Solomon et al 1997). En la población caucásica no mediterránea la presencia de DG entre la población obesa es del 17% y entre la población obesa mórbida supera el 24%, cuando entre la población no obesa es del 1 al 3% (Kumari 2001, Linné et al 2004).



**Grafico 2. La prevalencia de obesidad en los países de la OCDE en el año 2003 (Fuente: Anon (2005). OECD Factbook: Economic, Environmental and Social Statistics. Organization for Economic Co-operation and Development.**

La obesidad materna se asocia con un aumento del riesgo de aparición de malformaciones congénitas, que pueden afectar cualquier órgano como el SNC, los grandes vasos, la pared ventral y el intestino, pero en particular dominan los defectos de tubo neural (Andreasen et al 2004, Castro & Avina 2002, Martínez-Frías et al 2005, Naeye et al 1990, Shaw et al 1996, Tabor et al 2003, Waller et al 1994, Watkins et al 2003, Werler et al 1996). En estos estudios se demuestra como el riesgo ajustado por diferentes factores de confusión de presentar malformaciones en general es casi el doble respecto a las poblaciones no obesas y más de 3 veces para las lesiones del tubo neural. Como dato curioso cabe señalar que la protección sobre las malformaciones de tubo neural obtenido con el recomendado suplemento de ácido fólico durante la gestación (reducción del 40%) no se obtiene entre las mujeres gestantes obesas (Werler et al 1996). Asimismo, se ha descrito una dificultad en el diagnóstico fetal de estas malformaciones en las mujeres obesas por problemas en la visualización de las mismas con la ultrasonografía y la falta de ajuste por peso de los marcadores bioquímicos (Tabor et al 2003). La obesidad materna se ha relacionado con un mayor riesgo de macrosomía (peso del neonato  $\geq 4$ kg) o de peso ajustado por la edad gestacional superior al 90 percentil (LGA). Se han publicado diferentes estudios que valoran el papel independiente de la obesidad sobre el desarrollo fetal ajustado por otros factores de confusión. Aunque la mayoría de estos estudios adolecen de diferentes sesgos en su metodología, se ha observado como el sobrepeso, la obesidad y la obesidad mórbida pregestacional respecto a la población de mujeres gestantes no obesas se relacionan de manera independiente con un riesgo de macrosomía de 1,5, casi 2 veces y más de 3 veces mayor respectivamente (Baeten et al 2001, Cedergren 2004, Kumari 2001, Sebire et al 2001, Weiss et al 2004). También el aumento excesivo de peso durante la gestación se ha relacionado con un mayor riesgo de macrosomía fetal (Cedergren et al 2004, Sebire et al 2001, Weiss et al 2004). El sobrepeso y la obesidad materna durante la gestación también se han asociado de manera independiente con la presencia de hipertensión inducida durante la gestación y de preeclampsia / eclampsia (Baeten et al 2001, Edwards et al 1996, Sebire et al 2001, Thadani et al 1999, Tomoda et al 1996). A pesar de que la mayoría de los estudios publicados han confirmado esta asociación,

también se han publicado experiencias donde no se encontró ninguna relación (Murai et al 1997, Roberts et al 1998). No fue hasta que se publicó un estudio sistemático en el año 2003, que se objetivó de una manera definitiva el mayor riesgo de las mujeres obesas de padecer este problema (O'Brien et al 2003). En concreto, el riesgo de preeclampsia se doblaba por cada 5-7 Kg/m<sup>2</sup> de aumento en el IMC. Asimismo, la obesidad materna se ha asociado de manera independiente con la aparición de tromboembolismo pulmonar, asma bronquial y síndrome de apnea obstructiva del sueño (Andreasen et al 2004, Sahota et al 2003). No ha de sorprender que si la obesidad se asocia con tanta morbilidad materna durante la gestación también sea causa de mortalidad materna. De hecho se calcula que la obesidad es responsable directa o indirecta del 35% de las muertes maternas relacionadas con la gestación (CEMACH 2004).

Es obvio que para evitar muchas de estas complicaciones existe una mayor frecuencia de indicación de cesáreas electivas entre las mujeres obesas que entre aquellas no obesas (Kaiser & Kirbi 2001, Kumari et al 2001, Sebire et al 2001, Weiss et al 2004). El riesgo es 2 veces mayor, aunque si se analizan las cesáreas indicadas por fallo en la progresión del parto y por desproporción pélvico-fetal el riesgo se multiplica por 6 veces. Hay que destacar que la realización de una cesárea en las mujeres obesas y en especial si son mórbidas tanto desde el punto de vista anestesiológico como quirúrgico son de mayor dificultad y riesgo por lo que requieren unas técnicas concretas (Andreasen et al 2004).

Sin embargo, a pesar de todas estas observaciones y evidencias no existen estudios que evalúen en un mismo grupo de mujeres gestantes la contribución relativa del sobrepeso-obesidad y de la hiperglucemia en el desarrollo de las complicaciones maternas y fetales (Cnattingius et al 1998, Lu et al 2001, Weiss et al 2004). Tampoco ha sido evaluado el valor de la obesidad materna y de la DG en términos de proporción de la población afectada. Este dato es especialmente importante dada la alta prevalencia de la obesidad en nuestro entorno, muy superior a la de la DG.

Otro factor que aparece relacionado con el desarrollo fetal es el sexo del mismo feto. Existen pruebas de que el feto masculino es más frágil respecto al femenino y soporta peor las exposiciones a enfermedades maternas y a agentes tóxicos. Es un hecho sobradamente conocido que el sexo masculino condiciona un mayor peso fetal. El peso del neonato está claramente influenciado por el sexo, de tal manera que todas las tablas de crecimiento y desarrollo están ajustadas por la edad gestacional y por el sexo. A pesar de ello, cuando se buscan los predictores de LGA el sexo masculino aparece de forma consistente como un predictor positivo (Ehrenberg et al 2004). El desarrollo fetal depende de su genética y de una serie de factores que actúan en el entorno uterino. Estos factores genéticos y ambientales se interrelacionan de una forma muy compleja, y contribuyen tanto en el desarrollo fetal como en el postnatal y también en la morbilidad neonatal y enfermedades futuras (Ong et al 2004). Factores maternos muy importantes que van a condicionar el entorno uterino y por lo tanto el desarrollo fetal son la obesidad materna y la tolerancia a la glucosa materna. A pesar de los indicios de que la influencia no es igual para ambos sexos, no se ha establecido si el sexo fetal realmente modifica el riesgo de macrosomía y otras complicaciones en la DG y en la obesidad materna (Catalano et al 1995, Catalano et al 1998, Catalano et al 2003). En la literatura se encuentran evidencias de diferencias entre ambos sexos en relación con la morbilidad relacionada con la diabetes, parto prematuro, parto distócico y cesárea, problemas de cordón umbilical, distrés fetal relacionado con una menor maduración pulmonar, menor índice Apgar, prolongación de la gestación, tasa de parto por cesárea y mortalidad perinatal (Bekedam et al 2002, Bracero et al 1996, Cooperstock & Campbell 1996, Cui et al 2005, Divon et al 2002, Eogan et al 2003, Feinsetin et al 2002, Hershkovitz et al 2001, Khoury et al 1985, Lieberman et al 1997, Perelman et al 1986, Sheiner et al 2002, Sheiner et al 2004 b, Tan et al 2000). Incluso cuando se ajusta el análisis por potenciales factores de confusión el sexo masculino persiste como un factor de riesgo independiente. Sin embargo, la contribución del sexo fetal en la morbilidad relacionada con la diabetes ha sido mínimamente considerada. De una manera casi anecdótica se ha publicado una peor evolución de los fetos masculinos de madre con diabetes, relacionado con una mayor frecuencia de hipoglicemias neonatales (Bracero et al 1996).

Se ha sugerido que la mayor frecuencia de estas complicaciones en el feto masculino se relaciona directamente con el mayor peso fetal. No obstante, el aumento del riesgo de cesáreas en el feto masculino podría atribuirse a este hecho, pero no sería la causa que justificara el distrés respiratorio (Lieberman et al 1997).

La existencia de distintos factores diferentes a la hiperglucemia que se relacionan con las complicaciones atribuidas a la DG crea dudas sobre el papel fisiopatológico de la hiperglucemia leve en el desarrollo de dichas complicaciones, lo que dificulta la definición de los criterios de actuación. En este contexto la ADA acordó responsabilizar de manera exclusiva a la hiperglucemia leve de la persistencia de las complicaciones como la macrosomía y de los partos por cesáreas en la DG tratada de manera convencional. De manera coherente con este análisis esta influyente sociedad científica recomendó incluir la hiperglucemia leve en el concepto de DG, mediante la disminución de las cifras de la concentración de glucemia que tras una sobrecarga oral de glucosa definían los criterios diagnósticos. Ya se ha comentado como adoptó los criterios más estrictos definidos por Carpenter y Coustan, que puso en marcha un importante efecto mimético sobre otras sociedades científicas y los profesionales. Y que fue causa de un aumento espectacular de la prevalencia de esta enfermedad con el subsiguiente impacto en los costes sanitarios y en el bienestar de las mujeres gestantes. El motivo de desarrollar este trabajo fue precisamente el intentar conocer cuál era el impacto de todos estos hechos sobre la población de las mujeres gestantes españolas, concretamente el papel de la hiperglucemia leve y de otros factores como la obesidad materna pregestacional y el sexo fetal

---

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

---

## **HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

En el desarrollo de las complicaciones gestacionales maternas y fetales características de la DG la hiperglucemia leve tiene una repercusión limitada y la existencia e intensidad de dichas complicaciones se relacionan con la presencia de otros factores independientes de la concentración plasmática de glucosa, como son la obesidad materna pregestacional y el sexo fetal.

---

## OBJETIVOS

### A. Primarios

1. Conocer si las mujeres gestantes afectas de una DG con hiperglucemia leve, (definida por aquella que cumple los criterios diagnósticos definidos por Carpenter y Coustan pero no los de la NDDG), presentan un mayor riesgo macrosomía, de parto por cesárea y otras complicaciones fetales y maternas que las mujeres gestantes sin DG. Por lo tanto, conocer si la aplicación de los criterios diagnósticos definidos por Carpenter y Coustan y propuestos por la ADA pueden tener aplicabilidad en la población gestante española.
2. Conocer cuál es el rol de la obesidad materna pregestacional independientemente de la concentración de la glucemia materna en el desarrollo fetal y las complicaciones atribuidas a la DG.
3. Conocer cuál es el rol del sexo fetal en el desarrollo del propio feto en relación a la presencia de DG y obesidad materna pregestacional

### B. Secundario

1. Conocer la prevalencia de la DG según los criterios de la NDDG en el medio hospitalario español y qué impacto tiene la incorporación de los criterios de Carpenter y Coustan sobre esta prevalencia.



---

## **POBLACIÓN Y MÉTODOS**

---

## CARACTERÍSTICAS GENERALES Y EL ENTORNO

Estudio prospectivo multicéntrico, desarrollado en 16 hospitales del Sistema Nacional de Salud del Estado Español.

### Hospitales

- Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes, Vigo
- Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona
- Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
- Hospital de Cruces, Barakaldo
- Hospital General Universitario de Alicante, Alicante
- Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa
- Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona
- Hospital Universitari de Sant Pau, Barcelona
- Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia
- Hospital Universitario Clínico de Valencia, Valencia
- Hospital Universitario de Canarias, Tenerife
- Hospital Universitario de Getafe, Getafe
- Hospital Universitario de La Paz, Madrid
- Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada
- Hospital Virgen de la Salud, Toledo

**Coordinación del estudio:**

Wifredo Ricart (Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta) y Rosa Corcoy  
(Hospital Universitari de Sant Pau)

**Aspectos éticos:**

El desarrollo de todo el proyecto se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki revisada en el año 2000.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

### **Criterios de inclusión:**

- Se incluyeron prospectivamente todas las mujeres gestantes de un solo feto que acudieron a la consulta hospitalaria de ginecología y obstetricia.
- Consentimiento informado

### **Criterios de exclusión:**

- Se excluyeron las mujeres gestantes afectas de diabetes *mellitus* pregestacional y enfermedades crónicas que pudieran afectar el desarrollo fetal.
- Se excluyeron las mujeres gestantes sujetas a tratamientos farmacológicos concomitantes que pudieran afectar el desarrollo fetal.
- Se excluyeron retrospectivamente del análisis aquellas gestaciones con parto prematuro (definido como inferior a las 28 semanas).

---

## MÉTODOS

### 1. Estudio del metabolismo de la glucosa y definición de la DG

- Todas las mujeres se sometieron a una sobrecarga oral con 50 g de glucosa o prueba de O'Sullivan (SOG<sub>50</sub>) durante la 24-28 semana de gestación. Si la concentración de glucosa plasmática 60 minutos después fue superior a 7,8 mmol se realizó una sobrecarga oral de 100 g de glucosa (SOG<sub>100</sub>).
- La respuesta se valoró según los criterios de la NDDG: ayunas 105 mg/dl (5,8 mmol/l), 1 h: 190 mg/dl (10,6 mmol/l), 2 h: 165 mg/dl (9,2 mmol/l), 3 h: 145 mg/dl (8,1 mmol/l) y de la ADA (criterios de Carpenter y Coustan): ayunas 95 mg/dl (5,3 mmol/l), 1 h: 180 mg/dl (10 mmol/l), 2 h 155 mg/dl (8,6 mmol/l), 3 h: 140 mg/dl (7,8 mmol/l) de la concentración de la glucosa plasmática (Carpenter & Coustan 1982, National Diabetes Data Group 1999).
- Se definió la presencia de DG cuando existían dos determinaciones de la concentración de la glucosa plasmática igual o por encima de las concentraciones previamente señaladas.
- De acuerdo con los criterios NDDG y el tratamiento, las mujeres gestantes se clasificaron en 4 grupos (Magee et al 1993, Schwartz et al 1999):
  - Grupo con cribado negativo: SOG<sub>50</sub> <140 mg/dl (<7,8 mmol) y no sometido a tratamiento.
  - Grupo con cribado falsamente positivo: SOG<sub>50</sub> ≥140 mg/dl (≥7,8 mmol) y SOG<sub>100</sub> normal, según criterios ADA y no sometido a tratamiento.
  - Grupo definido con el término *ADA-only gestational diabetes* (DG solo ADA) para referirse a aquellas mujeres gestantes que cumplían

los criterios ADA pero no los criterios NDDG, y no sometido a tratamiento. Es el grupo que presenta la hiperglucemia leve.

- Grupo NDDG-GDM: Mujeres que cumplían criterios NDDG de DG y que fueron sometidas a tratamiento: dieta, controles de glucemia capilar e insulinización cuando se requiera según el protocolo local, pero respetando como mínimo las recomendaciones de la ADA (American Diabetes Association 2000).

## 2. Recogida de datos.

La recogida de datos se realizó a través de un programa informático desarrollado para el estudio (Diabgest® Wifredo Ricart y Manel Borrego) y que permitió enviar electrónicamente a una base de datos central. En la base de datos se incluyeron variables clínicas maternas y fetales, así como las características del parto y las variables de laboratorio señaladas.

- **Variables maternas:** edad, peso y altura, índice de masa corporal (IMC), tratamientos hipoglucemiantes (dieta, insulina), presencia de hipertensión arterial crónica (definida como aquella diagnosticada previamente a la gestación o antes de la vigésima semana de gestación), hipertensión inducida durante la gestación (definida como aquella diagnosticada a partir de la vigésima semana de gestación, independientemente de la presencia de proteinuria por lo que en este concepto se incluyó la preeclampsia).

La categoría del IMC se realizó por cuartiles y también de acuerdo con la clasificación de Quetelet modificada (Bajo peso:  $<18,5 \text{ Kg/m}^2$ ; normopeso:  $18,5\text{-}24,9 \text{ Kg/m}^2$ ; sobrepeso:  $25\text{-}29,9 \text{ Kg/m}^2$ ; obesidad:  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ).

- **Variables del parto:** edad gestacional (definida como semanas completas y basada en la fecha de la última regla o si existía discordancia por cálculo ecográfico), inducción del parto, vía del parto y causas de cesárea.

- **Variables fetales:** sexo, peso, índice Apgar al minuto y a los 5 minutos, mortalidad perinatal y malformaciones mayores (definido como toda aquella malformación que cause una alteración funcional o cosmética que requiera cirugía o limite el bienestar). Se utilizaron dos formas de clasificar el recién nacido según el peso:
  - Macrosoma / no macrosoma: cuando el peso estaba por encima o debajo de los 4 Kg.
  - Peso ajustado para la edad gestacional y sexo en referencia al estándar de la población española (Santamaría et al 1998):
    1. SGA, o bajo peso para la edad gestacional y sexo: cuando el peso se encontraba por debajo del percentil 10 del estándar de la población de referencia.
    2. Normopeso para la edad gestacional y sexo: cuando el peso se encontraba entre el percentil 10 y el percentil 90 del estándar de la población de referencia.
    3. LGA, o alto peso para la edad gestacional y sexo: cuando el peso se encontraba por encima del percentil 90 del estándar de la población de referencia.

---

## CÁLCULO DE LA MUESTRA Y ESTADÍSTICA

### Cálculo de la muestra.

Se establecieron las frecuencias de macrosomía y de parto por cesárea como las variables principales. El cálculo se basó en la detección de un aumento del 100% en la frecuencia de macrosomías y un aumento del 40% en la tasa de cesáreas en el subgrupo de mujeres con hiperglucemia leve (aquellas que cumplían los criterios diagnósticos de Carpenter y Coustan, pero no los de la NDDG) y asumiendo unas frecuencias basales del 4 y del 12% respectivamente ( $\alpha=0,05$  y  $\beta=0,80$ ). Las frecuencias escogidas fueron los riesgos observados en el estudio Toronto Tri-Hospital (Sermer et al 1998). El tamaño de la muestra se escogió entre la cifra más elevada de las dos posibilidades y se sumó un 5% de posibles pérdidas, estableciéndose en 9.741 casos.

### Estadística

Los contrastes de independencia entre variables cualitativas se realizaron con el test de  $\chi^2$  o el test de exacto de Fisher. Los tests de T-Student y el análisis de la varianza (con las comparaciones *a posteriori* pertinentes) se utilizaron para contrastar la igualdad de medias entre grupos para las variables continuas con distribución normal. Para las variables continuas no normales se utilizó el test de U-Mann Whitney.

Para analizar la asociación entre las variables explicativas y las variables de interés (desarrollo de complicaciones neonatales) se construyeron modelos de regresión logística, que estimaron el efecto de las variables mediante las razones de *odds* (OR) correspondientes. Todas las variables potencialmente explicativas que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado y las variables de alto interés clínico, aunque no fueran significativas, se introdujeron en los modelos.

Se calculó la fracción atribuible de la población para los factores de riesgo (AFp) y la fracción de prevención de la población para los factores protectores (PFp) (Miettinen 1974). AFp se define como el exceso de casos que resultan de una exposición a un factor

de riesgo dividido por el número total de casos en una población definida. La ecuación es  $AFp = \text{proporción de casos expuestos} \times (OR-1)/OR$ . PFp se define como el número de casos prevenidos en la población como resultado de una exposición a un factor protector. La ecuación es  $PFp = \text{proporción de casos expuestos} (1-OR)/\text{proporción de casos expuestos} (1-OR) + OR$ .

El nivel de significación estadística se situó en una  $p < 0,05$ .



---

## RESULTADOS

---

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS

### 1. Población estudiada:

El estudio reclutó de manera consecutiva 9.513 mujeres gestantes, con una edad comprendida entre 14 y 45 años. Se excluyeron 206 mujeres (2,2%) que no fueron sometidas al cribado y otras 37 con resultados no interpretables. El estudio se realizó sobre la población restante de 9.270 mujeres gestantes (97,4% de la población reclutada).

### 2. Resumen de los resultados (por objetivos):

#### a. Objetivos primarios:

1. Las mujeres gestantes con hiperglucemia leve, definida como aquellas que cumplían los criterios más estrictos de Carpenter y Coustan, pero que no cumplían los definidos por la NDDG, presentaron unas características fenotípicas intermedias entre aquellas mujeres gestantes con un cribado falsamente positivo y las diagnosticadas de DG por los criterios de la NDDG. En este grupo de mujeres con hiperglucemia leve el riesgo de complicaciones asociadas a la diabetes no fue estadísticamente diferente que la población control. Tan sólo existía un aumento del riesgo de LGA y un aumento de la frecuencia de hipertensión inducida durante la gestación. Estos riesgos no se asociaron con un aumento de la frecuencia de partos por cesárea, de distocia del hombro, de malformaciones mayores, de mortalidad perinatal o menor índice Apgar.
2. La obesidad materna pregestacional y el estado del metabolismo hidrocarbonado fueron importantes factores independientes de la morbilidad fetal y obstétrica. Las mujeres afectas de una DG por criterios NDDG o un IMC en el cuartil superior confería un mayor riesgo de macrosomía (OR de 1,47 y

2,58 respectivamente), de hipertensión inducida durante la gestación (OR de 2,03 y 5,77) o de parto por cesárea (OR de 1,21 y 1,44). Como puede observarse fue la obesidad materna pregestacional la que presentó un mayor riesgo. Además, en términos poblacionales, también fue la obesidad materna la que sin duda presentó una mayor importancia. En concreto la exposición al cuartil superior de IMC provocó de manera significativa que el 23% de la población expuesta presentara macrosomías, el 9,4% cesáreas, el 50% hipertensión inducida durante la gestación y el 17,6% de los recién nacidos LGA. La exposición a la DG definida con criterios clásicos (y tratada) dio lugar a que el 3,8% de la población expuesta presentara macrosomías, el 9,1% hipertensión inducida durante la gestación, el 3,4% partos prematuros y un escaso 2% no significativo de cesáreas. La exposición a la hiperglucemia leve no tratada tan solo tuvo un efecto significativo sobre la población en la presencia de hipertensión inducida durante la gestación (2,8%) y de LGA (1%). Es importante destacar que existió una interesante interacción entre la presencia de DG definida por criterios NDDG y la presencia de obesidad, definida como  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ . La presencia de ambas entidades, la DG y la obesidad materna pregestacional, supuso el máximo riesgo de macrosomía, de LGA, de hipertensión inducida durante la gestación y cesárea, aunque en términos de población afectada fue la exposición exclusiva a la obesidad materna, la que presentó la mayor parte de los casos de forma independiente.

3. El sexo fetal condicionó asimismo la repercusión de los factores de riesgo. Es conocida la mayor fragilidad y el mayor peso del feto masculino respecto al femenino. A pesar del tratamiento realizado, la presencia de DG afectó el desarrollo fetal masculino, pero no el femenino. Sin embargo, la presencia de obesidad materna pregestacional afectó de forma similar al desarrollo fetal de ambos sexos.

b. **Objetivo secundario:**

1. La prevalencia de DG en el medio hospitalario del estado Español es del 8,8% con los criterios estándar de la NDDG. La aplicación de los criterios más estrictos de Carpenter y Coustan añadiría un 2,8%, lo que supondría una prevalencia del 11,6% (aumento relativo del 31,8%).

Estos resultados confirman la hipótesis planteada en esta tesis doctoral. A pesar de que existe un continuum entre la presencia de las complicaciones gestacionales y el grado de alteración en la tolerancia a la glucosa, la hiperglucemia leve no tiene en la población estudiada una asociación destacable con las distintas complicaciones evaluadas. Además, el desarrollo fetal no depende únicamente del metabolismo de la glucosa, sino que se relaciona de forma muy evidente con diferentes factores independientes del grado de tolerancia a la glucosa. Entre estos factores la obesidad materna pregestacional parece ser uno de los más relevantes, con un claro gradiente: a mayor peso materno pregestacional mayor es la asociación con las complicaciones gestacionales, como la macrosomía, LGA, hipertensión inducida durante la gestación y tasa de cesáreas. Asimismo el sexo fetal condiciona la repercusión que tiene la presencia de una diabetes gestacional en el desarrollo de las complicaciones, afectándose especialmente el sexo masculino.

**3. Publicaciones realizadas:**

El análisis de los resultados principales de este proyecto ha sido publicado en 3 artículos originales en revistas de diabetes (\*) y de epidemiología (\*\*). El total de factor de impacto obtenido es de 13,749 puntos.

- **Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna, R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R; Spanish Group for the Study of the**

**Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds** (2005) Potential impact of American Diabetes Association -2000- criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 48 (6):1135-41

- **Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández A, Ampudia J, Fernández-Real JM, Corcoy R; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds** (2005) Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 48 (9):1736-42

Este artículo fue distinguido por su interés clínico con un comentario – editorial en el mismo número de la revista: **Mathieu C** (2005) Diabetes and pregnancy: beyond glucose? *Diabetologia* 48 (9): 1714-15

- **Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N, Balsells M, Luna R, Cortázar A, Navarro P, Ramírez O, Flández B, Pallardo LF, Hernández-Mijas A, Ampudia J, Hernández I, Fernández-Real JM, Corcoy R** (2008) Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *Journal of Epidemiology and Community Health*, in press

(\*) “**Diabetologia**” es la revista oficial de la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Se dedica a la publicación de investigación clínica y experimental en el campo de la diabetes. Se encuentra en el primer cuartil de su especialidad. Tiene una tasa de aceptación del 20% y un factor de impacto en el año 2005 de 5,337 puntos (ISI Web of Science)

(\*\*) “**Journal of Epidemiology and Community Health**” es una revista médica internacional dedicada a todos los aspectos de la epidemiología y de la salud pública. Se encuentra en el primer cuartil de su especialidad. Tiene una tasa de aceptación del 20% y un factor de impacto en el año 2006 de 2.805 (ISI Web of Science).

**PUBLICACIÓN PRIMERA:**

POTENTIAL IMPACT OF AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2000)  
CRITERIA FOR DIAGNOSIS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN  
SPAIN.

***DIABETOLOGIA*** (2005) 48: 1135–1141

Diabetologia (2005) 48: 1135–1141  
 DOI 10.1007/s00125-005-1756-9

ARTICLE

W. Ricart · J. López · J. Mozas · A. Pericot · M. A. Sancho · N. González ·  
 M. Balsells · R. Luna · A. Cortázar · P. Navarro · O. Ramírez · B. Flández ·  
 L. F. Pallardo · A. Hernández · J. Ampudia · J. M. Fernández-Real · R. Corcoy ·  
 Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDM  
 thresholds

## Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain

Received: 21 July 2004 / Accepted: 28 January 2005 / Published online: 12 May 2005  
 © Springer-Verlag 2005

**Abstract** *Aims/hypothesis:* This study was carried out to determine the impact of American Diabetes Association (ADA) 2000 criteria for the diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM) in the Spanish population. *Methods:* Pregnant women were assigned to one of four categories: negative screenees, false-positive screenees, ADA-only-GDM (untreated) and GDM according to National Diabetes Data Group (NDDG) criteria (treated). Fetal macrosomia and Caesarean section were defined as primary outcomes, with

seven additional secondary outcomes. *Results:* Of 9,270 pregnant women screened for GDM, 819 (8.8%) met NDDG criteria. If the threshold for defining GDM had been lowered to ADA criteria, an additional 2.8% of women would have been defined as having the condition (relative increase of 31.8%). Maternal characteristics of women with ADA-only-GDM were between those of false-positive screenees and women with NDDG-GDM. The risk of diabetes-associated complications was slightly elevated in the individuals who

W. Ricart (✉) · J. M. Fernández-Real  
 Unit of Diabetes,  
 Endocrinology and Nutrition,  
 Hospital Universitari  
 de Girona Doctor Josep Trueta,  
 Avda. de França s.n.,  
 17007 Girona, Spain  
 e-mail: uden.wricart@htneta.scs.es  
 Tel.: +34-972-940225  
 Fax: +34-972-227443

J. López  
 Hospital Virgen de la Salud,  
 Toledo, Spain

J. Mozas  
 Hospital Universitario Virgen  
 de las Nieves,  
 Granada, Spain

A. Pericot  
 Hospital Clínic Universitari de Barcelona,  
 Barcelona, Spain

M. A. Sancho  
 Hospital Clínico Universitario  
 Lozano Blesa,  
 Zaragoza, Spain

N. González  
 Hospital Universitario de Canarias,  
 Tenerife, Spain

M. Balsells  
 Hospital Mutua de Terrassa,  
 Terrassa, Spain

R. Luna  
 Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cies de Vigo,  
 Vigo, Spain

A. Cortázar  
 Hospital de Cruces,  
 Barakaldo, Spain

P. Navarro  
 Hospital General Universitario,  
 Alicante, Spain

O. Ramírez  
 Hospital Universitario  
 Materno-Infantil de Canarias,  
 Las Palmas de Gran Canaria, Spain

B. Flández  
 Hospital Universitario de Getafe,  
 Getafe, Spain

L. F. Pallardo  
 Hospital La Paz,  
 Madrid, Spain

A. Hernández  
 Hospital Universitario Dr Peset,  
 Valencia, Spain

J. Ampudia  
 Hospital Clínico de Valencia,  
 Valencia, Spain

R. Corcoy  
 Hospital de Sant Pau,  
 Barcelona, Spain

1136

would have been classified as abnormal only after the adoption of ADA criteria. In addition, the ADA-only-GDM contribution to morbidity was lower than that of other variables, especially BMI. *Conclusions/interpretation:* Use of the ADA criteria to identify GDM would result in a 31.8% increase in prevalence compared with NDDG criteria. However, as the contribution of these additionally diagnosed cases to adverse GDM outcomes is not substantial, a change in diagnostic criteria is not warranted in our setting.

**Keywords** Body mass index · Caesarean section · Fetal macrosomia · Gestational diabetes

**Abbreviations** ADA: American Diabetes Association · GCT: glucose challenge test · GDM: gestational diabetes mellitus · LGA: large for gestational age · MCM: major congenital malformation · NDDG: National Diabetes Data Group · OR: odds ratio · PIH: pregnancy-induced hypertension · SGA: small for gestational age

## Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as carbohydrate intolerance with onset or first recognition during pregnancy [1]. It increases the risk of adverse complications for both mother and child [1], a risk that can be reduced with appropriate diagnosis and treatment [2, 3]. In 1998, the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [4] reported an increased rate of pre-eclampsia, Caesarean section and macrosomia in women with untreated borderline GDM who fulfilled the more stringent Carpenter and Coustan criteria [5], but not the National Diabetes Data Group (NDDG) criteria [6]. In 2000, the American Diabetes Association (ADA) shifted from NDDG to Carpenter and Coustan thresholds [7], and with these criteria, GDM prevalence increased by an average of 50% in the multi-ethnic American population [8–10]. However, the predictive ability of these criteria in terms of pregnancy outcome has not been fully investigated in non-American populations. As the prevalence of macrosomia and pregnancy-induced hypertension (PIH)/pre-eclampsia is lower in Spanish women than in their Canadian counterparts [4, 11, 12], even if Spanish women with GDM according to ADA but not NDDG criteria had relative risks similar to those of Canadian women, their absolute risks would be lower. Thus, before deciding whether or not to adopt new criteria in the Spanish population, we evaluated the potential impact of a change from NDDG to ADA criteria on GDM prevalence, and the morbidity in women diagnosed as having GDM according to ADA but not NDDG criteria.

## Subjects, materials and methods

This prospective study was conducted in 16 general hospitals of the Spanish National Health Service in 2002. All women with singleton pregnancies and without a former

diagnosis of diabetes mellitus were considered for GDM screening at 24–28 weeks of gestation with a 50-g glucose challenge test (GCT). Women who had a venous plasma glucose >7.8 mmol/l were scheduled for a diagnostic, 100-g, 3-h OGTT. Both NDDG (fasting: 5.8 mmol/l, 1 h: 10.6 mmol/l, 2 h: 9.2 mmol/l, 3 h: 8.1 mmol/l) [6] and ADA criteria (fasting: 5.3 mmol/l, 1 h: 10 mmol/l, 2 h: 8.6 mmol/l, 3 h: 7.8 mmol/l) were considered [5]. With both criteria, GDM was defined when more than two plasma glucose measurements were equal to or higher than the cut-off points. The term ‘ADA only gestational diabetes’ (ADA-only-GDM) was used to refer to pregnant women who would be diagnosed as having GDM by ADA but not by NDDG criteria [13].

Following the method of Magee et al. [9], four glucose tolerance groups were defined: women with GDM according to NDDG criteria receiving usual care (NDDG-GDM group) and three untreated groups, representing a gradient of carbohydrate tolerance. Negative screenees had a glucose value below 7.8 mmol/l on GCT. False-positive screenees had a positive GCT but a normal OGTT by ADA criteria and did not receive specific treatment [5]. Women with NDDG-GDM were managed with diet and self-monitoring of blood glucose. Insulin was added when required according to the local protocol (ADA recommendations [7], or lower thresholds in some centres [14]). All women received routine prenatal care.

Data collected included: maternal age, prepregnancy BMI, metabolic therapy during pregnancy, chronic hypertension (prior to pregnancy or diagnosed before 20 weeks of gestational age), PIH (when diagnosed after 20 weeks of gestational age, irrespective of proteinuria so that it also included pre-eclampsia), delivery (gestational age, spontaneous/induced, vaginal/Caesarean section), reason for Caesarean section (elective/dystocia/fetal distress/others) and newborn characteristics (birthweight, sex, Apgar score, perinatal mortality). Newborns were defined as large for gestational age (LGA) when sex-specific birthweight for gestational age was above the 90th percentile of Spanish fetal growth curves [15]. Gestational age was defined as completed weeks, based on last menstrual period or on the earliest ultrasound assessment if discordant. Before hospital discharge, newborns were examined for major congenital malformations (MCMs), defined as those causing significant functional or cosmetic impairment, requiring surgery, or being life-limiting.

Macrosomia (defined as a birthweight at or above 4 kg) and Caesarean section were defined as primary outcomes. Sample size ( $n=9,741$ ) was calculated to detect a two-fold increase in the rate of macrosomia and a 40% increase in the rate of Caesarean section in the subgroup of women fulfilling ADA-only-GDM criteria, assuming baseline rates of 4 and 12% respectively ( $\alpha=0.05$  and  $\beta=0.80$ ). These figures were chosen because they are the relative risks observed in the Toronto Tri-Hospital Study [4]. Secondary outcomes were the rate of LGA newborns, preterm birth, PIH, Apgar score <7 at 1 and 5 min, MCM and perinatal mortality. The projected sample size was calculated to be

insufficient to detect a 70% increase in the risk of PIH in the ADA-only-GDM group (observed for pre-eclampsia in the Toronto Tri-Hospital Study) assuming a baseline rate of 2%.

Glucose tolerance groups were compared using a chi square test for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables. When overall analyses were significant, all possible intergroup comparisons were made. Multiple logistic regression analysis with a backward method was used to calculate adjusted odds ratios (ORs) for developing complications and 95% CIs. All potentially predictive variables were fed into the model; BMI was modelled as a categorical variable and maternal age as a continuous variable. Significance was set at a two-tailed  $p < 0.05$ .

## Results

The study recruited 9,513 consecutive women aged 14–45 years. Ethnicity was 91.8% Caucasian, 0.7% African, 0.7%

Asian, 2.5% Arab, 2.7% Caribbean and 1.6% other. We excluded 206 women (2.2%) who did not undergo screening and 37 with non-available results. The final study group was therefore made up of the remaining 9,270 (97.4%) pregnant women.

Table 1 shows maternal characteristics and plasma glucose levels in the screening and diagnostic tests. A total of 819 (8.8%) women met NDDG criteria and 263 (2.8%) also met ADA-only-GDM criteria. Applying ADA thresholds to this population, GDM prevalence increased by 31.8%. Glucose tolerance was not related to non-Caucasian ethnicity. Prevalence of chronic hypertension and mean age, weight and BMI were higher in women with worse glucose tolerance, whereas mean height was lower in these women (overall  $p < 0.001$ ). As expected, the rates of fetal macrosomia and Caesarean section were higher in women with lower glucose tolerance. The rate of fetal macrosomia differed between negative screenees and the groups with worse glucose tolerance (overall  $p < 0.001$ ), but the differ-

**Table 1** Maternal characteristics and clinical outcomes according to the glucose tolerance status

|                                      | Negative screenees | False-positive screenees | ADA-only-GDM (untreated) | NDDG-GDM (treated) | Overall <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|
| No. (%)                              | 6,350 (68.5)       | 1,838 (19.8)             | 263 (2.8)                | 819 (8.8)          | –                |
| <b>Maternal characteristics</b>      |                    |                          |                          |                    |                  |
| Age (years)                          | 28.8±5.3           | 30.5±4.9*                | 31.7±4.6**,**            | 31.9±4.7**,**      | <0.0001          |
| Weight (kg)                          | 61.8±10.9          | 63.9±12.3*               | 65.5±12.7**,**           | 66.5±14.3**,**     | <0.0001          |
| Height (cm)                          | 161.9±6.3          | 161.5±6.1*               | 161.2±6.0**,**           | 160.1±6.1**,**     | <0.0001          |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )             | 23.5±3.9           | 24.5±4.5*                | 25.2±4.7*                | 25.9±5.2**,**      | <0.0001          |
| Chronic hypertension (%)             | 0.6                | 0.7                      | 1.9*                     | 2.3**,**           | <0.0001          |
| <b>50-g, 1-h OGTT</b>                |                    |                          |                          |                    |                  |
| Glucose (mmol/l)                     | 5.7±1.4            | 8.7±0.8*                 | 8.9±1.2*                 | 9.9±1.7**,**,*     | <0.0001          |
| <b>100-g, 3-h OGTT</b>               |                    |                          |                          |                    |                  |
| Fasting glucose                      | –                  | 4.6±0.6                  | 4.8±0.5*                 | 5.0±0.9**,**,*     | <0.0001          |
| 1-h glucose (mmol/l)                 | –                  | 8.5±1.6                  | 8.9±1.2*                 | 9.9±1.7**,**,*     | <0.0001          |
| 2-h glucose (mmol/l)                 | –                  | 6.9±1.2                  | 8.6±0.9*                 | 9.9±1.8**,**,*     | <0.0001          |
| 3-h glucose (mmol/l)                 | –                  | 5.7±1.3                  | 6.9±1.3*                 | 7.5±2.1**,**,*     | <0.0001          |
| Insulin therapy (%)                  | –                  | –                        | –                        | 26                 | –                |
| <b>Primary outcomes</b>              |                    |                          |                          |                    |                  |
| Macrosomia (%)                       | 4.6                | 7.1*                     | 8*                       | 7.4*               | <0.0001          |
| Caesarean section (%)                | 19.2               | 21.4                     | 22.5                     | 24.8*              | 0.02             |
| <b>Secondary outcomes</b>            |                    |                          |                          |                    |                  |
| PIH (%)                              | 1.7                | 2.3                      | 3.8*                     | 4.2**,**           | <0.0001          |
| Gestational age (weeks) <sup>‡</sup> | 39.5±1.8           | 39.5±1.7                 | 39.6±1.4                 | 39.2±1.9           | <0.0001          |
| Preterm birth (%)                    | 5.3                | 5.0                      | 2.7*                     | 7**,**,*           | 0.019            |
| LGA (%)                              | 13.3               | 16.5*                    | 20.5*                    | 16.5*              | <0.0001          |
| SGA (%) <sup>‡</sup>                 | 7.0                | 5.7                      | 6.5                      | 7.2                | NS               |
| <b>Apgar score</b>                   |                    |                          |                          |                    |                  |
| Apgar 1' < 7 (%)                     | 4                  | 3.4                      | 4.6                      | 4.8                | NS               |
| Apgar 5' < 7 (%)                     | 1.3                | 1                        | 0.8                      | 1.6                | NS               |
| Perinatal mortality (%)              | 0.4                | 0.4                      | 0.0                      | 0.6                | NS               |
| Major malformations (%)              | 1.6                | 1.6                      | 0.8                      | 2.1                | NS               |

Data are means±SD or percentages

ADA-only-GDM American Diabetes Association-only gestational diabetes mellitus, NDDG-GDM NDDG gestational diabetes mellitus, LGA large for gestational age, SGA small for gestational age, PIH pregnancy-induced hypertension

\* $p < 0.05$  or lower vs negative screenees; \*\* $p < 0.05$  or lower vs false-positive screenees; \*\*\* $p < 0.05$  or lower vs ADA-only GDM

<sup>‡</sup>Related variable, not considered as an outcome variable in the study design

1138

ences among the latter were not significant. Women with GDM according to NDDG criteria had a higher rate of Caesarean section than negative screenees (24.8 vs 19.2%,  $p=0.002$ ), but this was not the case for women with ADA-only-GDM (22.5 vs 19.2%, NS). No differences in the reason for Caesarean section were seen between groups (data not shown). As to secondary outcomes, only the rates of PIH and LGA were higher in women with lower glucose tolerance (see Table 1 for details). In relation to negative screenees, preterm birth was less frequent in ADA-only-GDM and more frequent in NDDG-GDM. There were no differences among glucose tolerance groups in low Apgar score at 1 and 5 min, perinatal mortality, or MCM. Nor

were differences observed among groups regarding the rate of small-for-gestational-age (SGA) newborns, a variable which was not included as an outcome, but is nevertheless related to glucose tolerance and hyperglycaemia.

Age and BMI were categorised in quartiles. As expected, GDM prevalence increased with age and BMI quartiles ( $p<0.0001$  for trend in both). Each woman received a score for age and BMI corresponding to the quartile of the variable, and a combined score was constructed with the sum of the former. The lowest possible combined score was 2, corresponding to women in the 1st quartile of age and BMI, whereas the highest possible combined score was 8, corresponding to women in the 4th quartile for both age and

**Table 2** Multivariate analysis for prediction of primary (macrosomia, Caesarean section) and secondary (PIH, LGA, preterm birth, Apgar 1'<7) outcomes

| Predictive variables            | Macrosomia |           |          | PIH  |           |          | LGA  |           |          |
|---------------------------------|------------|-----------|----------|------|-----------|----------|------|-----------|----------|
|                                 | OR         | 95% CI    | <i>p</i> | OR   | 95% CI    | <i>p</i> | OR   | 95% CI    | <i>p</i> |
| Glucose tolerance               |            |           | 0.029    |      |           | 0.004    |      |           | NS       |
| Negative screenees              | 1          |           |          | 1    |           |          | 1    |           |          |
| False+screenees                 | 1.33       | 1.04–1.72 | 0.026    | 1.25 | 0.83–1.90 | NS       | 1.15 | 0.97–1.35 | NS       |
| ADA-only-GDM                    | 1.45       | 0.83–2.52 | NS       | 2.34 | 1.15–4.77 | 0.019    | 1.44 | 1.02–2.03 | 0.036    |
| NDDG-GDM                        | 1.47       | 1.06–2.06 | 0.022    | 2.03 | 1.30–3.16 | 0.002    | 1.10 | 0.87–1.35 | NS       |
| Maternal BMI                    |            |           | <0.0001  |      |           | <0.0001  |      |           | <0.0001  |
| Q1: <21.5 kg/m <sup>2</sup>     | 1          |           |          | 1    |           |          | 1    |           |          |
| Q2: 21.5–23.6 kg/m <sup>2</sup> | 1.51       | 1.08–2.10 | 0.016    | 2.69 | 1.45–5.01 | 0.020    | 1.24 | 1.02–1.51 | 0.030    |
| Q3: 23.7–26.1 kg/m <sup>2</sup> | 1.66       | 1.20–2.30 | 0.002    | 2.21 | 1.17–4.19 | 0.014    | 1.44 | 1.19–1.74 | <0.0001  |
| Q4: >26.1 kg/m <sup>2</sup>     | 2.52       | 1.85–3.43 | <0.0001  | 5.77 | 3.24–10.3 | <0.0001  | 2.08 | 1.73–2.50 | <0.0001  |
| Fetal sex (male)                | 2.58       | 2.07–3.22 | <0.0001  | 1.27 | 0.93–1.75 | NS       | 1.16 | 1.02–1.32 | 0.02     |
| Gestational age                 | 1.62       | 1.49–1.75 | <0.0001  | 0.82 | 0.77–0.87 | <0.0001  | 0.89 | 0.87–0.92 | <0.0001  |
| Maternal age                    | 1.00       | 0.99–1.03 | NS       | 0.98 | 0.95–1.01 | NS       | 1.01 | 0.99–1.02 | NS       |
| Macrosomia (yes)                | –          | –         | –        | 0.32 | 0.10–1.02 | 0.053    | –    | –         | –        |
| PIH (yes)                       | 0.32       | 0.10–1.02 | NS       | –    | –         | –        | 0.43 | 0.25–0.74 | 0.002    |

| Predictive variables            | Caesarean section |           |          | Preterm birth |           |          | Apgar 1'<7 |           |          |
|---------------------------------|-------------------|-----------|----------|---------------|-----------|----------|------------|-----------|----------|
|                                 | OR                | 95% CI    | <i>p</i> | OR            | 95% CI    | <i>p</i> | OR         | 95% CI    | <i>p</i> |
| Glucose tolerance               |                   |           | NS       |               |           | 0.052    |            |           | NS       |
| Negative screenees              | 1                 |           |          | 1             |           |          | 1          |           |          |
| False+screenees                 | 1.06              | 0.91–1.23 | NS       | 1.02          | 0.77–1.34 | NS       | 0.83       | 0.60–1.14 | NS       |
| ADA-only-GDM                    | 0.95              | 0.67–1.35 | NS       | 0.53          | 0.23–1.21 | NS       | 1.22       | 0.65–2.29 | NS       |
| NDDG-GDM                        | 1.21              | 0.99–1.47 | 0.054    | 1.44          | 1.04–2.00 | 0.028    | 0.89       | 0.65–1.17 | NS       |
| Maternal BMI                    |                   |           | <0.0001  |               |           | NS       |            |           | NS       |
| Q1: <21.5 kg/m <sup>2</sup>     | 1                 |           |          | 1             |           |          | 1          |           |          |
| Q2: 21.5–23.6 kg/m <sup>2</sup> | 1.08              | 0.91–1.28 | NS       | 0.83          | 0.62–1.12 | NS       | 1.18       | 0.85–1.64 | NS       |
| Q3: 23.7–26.1 kg/m <sup>2</sup> | 1.14              | 0.97–1.35 | NS       | 1.00          | 0.75–1.33 | NS       | 1.06       | 0.76–1.48 | NS       |
| Q4: >26.1 kg/m <sup>2</sup>     | 1.44              | 1.23–1.70 | <0.0001  | 0.86          | 0.64–1.16 | NS       | 1.26       | 0.91–1.75 | NS       |
| Fetal sex (male)                | 1.06              | 0.94–1.19 | NS       | 1.10          | 0.89–1.35 | NS       | 0.86       | 0.68–1.08 | NS       |
| Gestational age                 | 0.89              | 0.87–0.92 | <0.0001  | 0.99          | 0.97–1.02 | NS       | 0.88       | 0.83–0.93 | <0.0001  |
| Maternal age                    | 1.02              | 1.01–1.03 | 0.004    | –             | –         | –        | 0.99       | 0.97–1.01 | NS       |
| Macrosomia (yes)                | 1.86              | 1.48–2.34 | <0.0001  | 5.35          | 2.01–14.3 | NS       | 1.68       | 1.08–2.61 | 0.02     |
| PIH (yes)                       | 1.78              | 1.26–2.49 | 0.001    | 2.83          | 1.74–4.63 | NS       | 1.26       | 0.63–2.52 | NS       |

Maternal BMI was modelled as a categorical variable (quartiles), and maternal age as a continuous variable

ADA-only-GDM American

Diabetes Association-only

gestational diabetes mellitus, NDDG-GDM NDDG gestational diabetes mellitus, LGA large for gestational age, PIH pregnancy-induced hypertension, OR odds ratio

BMI. The categories of very low, low, intermediate and high risk were defined as corresponding to a sum of 2, 3–4, 5–6 or 7–8 in this scale respectively. In the lower quartile for age (<26 years) we observed a 4.3 and 1.5% prevalence of GDM according to NDDG and ADA criteria. Except for the category with the lowest risk according to BMI and the combined score, the relative increase in GDM prevalence with ADA criteria displayed an inverse relationship with the risk category according to age (34.8–34.7–31.7–27.2%,  $p<0.001$ ), BMI (33.9–41.8–32.1–25%,  $p<0.001$ ) and the combined score (20–40–34.3–22.5%,  $p<0.001$ ).

Significantly predictive models were constructed for the two primary outcome variables (macrosomia and Caesarean section). Glucose tolerance was a significant predictor in both models (Table 2). Nevertheless, ADA-only-GDM category (untreated) was not associated with a significantly different risk, whereas NDDG-GDM (treated) had an increased risk of macrosomia (OR 1.47, CI 1.06–2.06) and borderline risk of Caesarean section (OR 1.21, CI 0.99–1.47). Predictive models were also constructed for four secondary outcomes (PIH, preterm birth, LGA and Apgar 1<7) with glucose tolerance being included in the four models (Table 2). Women with ADA-only-GDM had a significantly increased risk of PIH (OR 2.34, CI 1.15–4.77) and LGA newborns (OR 1.44, CI 1.02–2.03), whereas women with NDDG-GDM had a significant increase in the frequency of PIH (OR 2.03, CI 1.30–3.16) and preterm birth (OR 1.44, CI 1.04–2.00). No significant predictors were found for MCM, perinatal mortality or Apgar 5<7.

## Discussion

This study was designed to determine the potential impact of adopting ADA criteria for GDM diagnosis on prevalence and morbidity in the Spanish population. The 8.8% prevalence of GDM according to the NDDG criteria was in the middle range of Spanish [16–20] and worldwide rates. There are unquestionable ethnic differences in GDM prevalence, with non-Caucasian women being at higher risk [8, 21–23], but in our study the high GDM prevalence was not related to non-Caucasian ethnicity. As in previous reports [21, 24, 25], higher maternal age and BMI were associated with GDM. The relatively older age of this cohort could partially explain the high GDM prevalence. However, ethnicity could be another factor. People from European Mediterranean countries define themselves as Caucasian, but in terms of diabetes mellitus prevalence, the risk differs between European Mediterranean and non-Mediterranean countries [26]. Furthermore, in their classic paper on GDM prevalence according to country of birth, Beischer et al. [27] reported the risk as being 37% higher in women from European Mediterranean countries than in those from Northern Europe.

The 11.6% overall prevalence of GDM using ADA criteria was higher than previously reported in a small Spanish study [16]. This prevalence implies a 31.8% relative increase in GDM diagnosis according to NDDG criteria. Although the increment in prevalence with ADA

criteria (2.8%) was higher than that found in previous studies (0.5–1.5%), the relative increase was lower [10, 13]. Ferrara et al. [10] reported that proportional increases in prevalence were higher in subgroups at low risk according to age or ethnicity, and the present study would extend this feature to populations.

If ADA criteria were to replace NDDG criteria, the number of pregnant women diagnosed with GDM would greatly increase, thus raising the burden of prenatal care. However, the decision to use ADA thresholds should only be made to prevent maternal and perinatal complications. The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project [4, 28] showed that women with untreated ADA-only-GDM had higher rates of Caesarean section and macrosomia than both normoglycaemic women and women with more severe NDDG-GDM who had received specific treatment. Additional studies have also justified shifting from NDDG to ADA criteria [9, 29–31], but this is not a unanimous conclusion [13].

According to multiple regression analysis, women with ADA-only-GDM differ from negative screenees in two secondary outcome variables (LGA and PIH) but no primary variables. Again, according to multiple regression analysis and vs negative screenees, women with NDDG-GDM had a higher risk of macrosomia, Caesarean section (borderline), PIH and prematurity, but not of LGA. Predictors of analysed outcome variables are consistent with current knowledge for macrosomia/LGA [32, 33], Caesarean section [34, 35], PIH [4, 36], preterm birth [37] and low Apgar score [38, 39], but we found neither increased BMI nor abnormal glucose tolerance to be predictors for MCM. With regard to Caesarean section, we should emphasise that some authors found no increased risk in ADA-only-GDM [31, 40]. The rate of PIH in the present study was similar to that found in a Spanish study published 17 years ago [13] and is within the lower range of published reports. In the negative screenees group we observed 1.7% PIH including pre-eclampsia, vs 4.9% pre-eclampsia only in the corresponding group of the Toronto Tri-Hospital Study [4], or 3.7% PIH including pre-eclampsia in the normal weight group in a study of glucose-tolerant women [41]. The rate of PIH including pre-eclampsia that we observed in the ADA-only-GDM group (3.8%) was lower than the aforementioned rate of pre-eclampsia only in the negative screenees group of the Toronto Tri-Hospital study.

We can presume that if women with ADA-only-GDM received the same metabolic therapy as those with NDDG-GDM, the risk of LGA and PIH in the former would be similar to or better than that in women with NDDG-GDM. Nevertheless, we are concerned that with tight metabolic control, the rate of SGA newborns in the ADA-only-GDM group could increase to a figure similar to or higher than that in NDDG-GDM women [42], cancelling out some of the benefits of reducing the rate of LGA newborns.

This study has two theoretical weaknesses. In contrast with Sermer et al. [4], the diagnostic strategy did not include an OGTT in every pregnant woman. We must therefore assume that we have included some women with GDM in the negative screenees group. Consequently, as we

1140

may have underestimated the overall prevalence of GDM, and particularly that of ADA-only-GDM, the relative increase in GDM prevalence with ADA criteria should be somewhat higher. In addition, as this study was not blinded, a higher risk of Caesarean section in women with ADA-only-GDM could have been attributed to a biased obstetric practice. However, this was not the case. The strength of the study is that it was adequately powered to detect a different outcome in the ADA-only-GDM group. The first column in Table 1 indicates that baseline assumptions were correct for macrosomia and PIH, but not for Caesarean section. Nevertheless, additional calculations indicate that the estimated sample size should also be sufficient to detect a 40% increase in the rate of Caesarean sections with the baseline rate observed in the study. The rate of Caesarean section was higher in women with NDDG GDM (a 5.6% increase in crude rates and borderline significance in multivariate analysis). This higher rate could be accounted for by the 2.8% increase in macrosomia and the 2.5% increase in PIH in this group. Even when this study was not specifically designed to analyse the 'practice style effect' [28] towards an increased rate of Caesarean section in women with a diagnosis of GDM, these figures do not support a substantial effect.

According to our data, adoption of ADA criteria would increase the prevalence of GDM by 31.8%. However, we do not consider that a change in diagnostic criteria is warranted in our setting as the contribution of these additionally diagnosed cases to adverse GDM outcomes is not substantial.

#### Collaborators

Additional members of the Spanish Group for the study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds were: C. Bach, Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona; M. D. Maldonado, O. Rodríguez, I. Díaz, O. Gutiérrez, A. Carazo and M. Martín, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; M. Navarro, P. Velasco and J. Sancho-Miñano, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; L. Blesa, M. Sánchez-Dehesa and E. Faure, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; M. N. Suárez, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; A. Santcalpe, Hospital Mutua de Terrassa; I. Rodríguez, Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cies de Vigo; J. C. Martínez, S. Regel and A. Picó, Hospital General Universitario, Alicante; W. Plasencia and R. García, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria; T. Montoya and S. Monereo, Hospital Universitario de Getafe; P. Martín-Vaquero, L. Herranz, M. Jañez and M. J. Delgado, Hospital La Paz, Madrid; I. Mascarell, P. Cubells and R. Casañ, Hospital Universitario Dr Peset, Valencia; R. Gironés, Hospital Clínico de Valencia; and J. M. Adelantado and G. Ginovart, Hospital de Sant Pau, Barcelona.

**Acknowledgements** The views expressed in the article are those of the authors. We thank M. García (Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona) and I. Janin (Universidad Miguel Hernández) for statistical support. This work was sponsored by an unrestricted grant from Lilly Laboratories in Spain and supported by the Catalan Association of Diabetes, the Catalan Society of Gynaecology and Obstetrics, the Spanish Society of Diabetes and the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics. This work was supported by research grants from the Instituto de Salud Carlos III (RCMN C03/08, RGDM G03/212, RGTO G03/028).

#### References

- Metzger BE (1991) Summary and recommendations of the third international workshop-conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 40[Suppl 2]:197-201
- Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, McFarland MB, Berkus MD, Arrendondo F (1994) Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 170:1036-1046; discussion 1046-1037
- Kjos SL, Buchanan TA (1999) Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341:1749-1756
- Semer M, Naylor CD, Farine D et al (1998) The Toronto tri-hospital gestational diabetes project. A preliminary review. *Diabetes Care* 21[Suppl 2]:B33-B42
- Carpenter MW, Coustan DR (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773
- National Diabetes Data Group (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057
- American Diabetes Association (2000) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23:S77-S79
- Dooley SL, Metzger BE, Cho NH (1991) Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a US population. *Diabetes* 40[Suppl 2]:25-29
- Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH (1993) Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269:609-615
- Ferrara A, Hedderon MM, Quesenberry CP, Selby JV (2002) Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 25:1625-1630
- González NL, Medina V, Suárez MN, Clemente C, Seral E (2002) Base de datos perinatales nacionales del año 2000. *Prog Obstet Gynecol* 45:510-516
- Comino-Delgado R (1986) Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Clin Exp Hyper B* 5:217-230
- Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL (1999) The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 180:1560-1571
- García-Patterson A, Martín E, Ubeda J et al (2003) Nurse-based management in patients with gestational diabetes. *Diabetes Care* 26:998-1001
- Santamaria Lozano R, Verdú Martín L, Martín Caballero C, García López G (1998) Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed Artes Gráficas Beatulo, Badalona
- Gorgojo Martínez JJ, Almodovar Ruiz F, Lopez Hernandez E, Donnay Candil S (2002) Incidence of gestational diabetes mellitus according to different diagnostic criteria in the south-east Madrid area. Influence of diagnosis on materno-fetal parameters. *Rev Clin Esp* 202:136-141
- Diez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT (1989) Detection of gestational diabetes with the 50-gram glucose test: prevalence and relationship with to factors. *Med Clin (Barc)* 93:41-45

18. Corcoy R, Cerqueira MJ, Codina M, Ordoñez J, de Leiva A, Cabero L (1988) Diagnóstico de la diabetes gestacional: importancia del screening matutino y utilidad relacionada con los factores de riesgo. *Avances Diabetología* 1:90-94
19. Ricart W, Bach C, Fernandez-Real JM, Biarnes J, Sabria J (1999) Impacto del screening selectivo para diabetes gestacional en una población española. *Med Clin (Barc)* 113:331-333
20. Jimenez-Moleon JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-Del-Castillo JD, Garcia-Martin M, Lardelli-Claret P, Galvez-Vargas R (2002) Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 146:831-837
21. Weijers RNM, Bekedam DJ, Smulders YM (2002) Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 25:72-77
22. Koukoku E, Taub N, Jackson P, Metcalfe G, Cameron M, Lowy C (1995) Difference in prevalence of gestational diabetes and perinatal outcome in an innercity multiethnic London population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 59:153-157
23. Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS et al (1992) High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 9:820-825
24. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP et al (2001) Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:1175-1182
25. Aberg A, Rydhstroem H, Frid A (2001) Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome: a population-based study in southern Sweden. *Am J Obstet Gynecol* 184:77-83
26. e-Atlas. IDF (2003) <http://www.idf.org/e-atlas/home>, accessed in December 2003
27. Beischer NA, Wein P, Sheddy MT, Steffen B (1996) Identification and treatment of women with hyperglycemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 36:239-247
28. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K (1996) Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto trihospital gestational diabetes investigators. *JAMA* 275:1165-1170
29. Deerochanawong C, Putiyanum C, Wongsuryat M, Serirat S, Jinayon P (1996) Comparison of national diabetes data group and world health organization criteria for detecting gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 39:1070-1073
30. Pettitt DJ, Bennett PH, Hanson RL, Narayan KM, Knowler WC (1994) Comparison of World Health Organization and National Diabetes Data Group procedures to detect abnormalities of glucose tolerance during pregnancy. *Diabetes Care* 17:1264-1268
31. Rust OA, Bofill JA, Andrew ME et al (1996) Lowering the threshold for the diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 175:961-965
32. Okun N, Verma A, Mitchell BF, Flowerdew G (1997) Relative importance of maternal constitutional factors and glucose intolerance of pregnancy in the development of newborn macrosomia. *J Matern Fetal Med* 6:157-162
33. Xiao R, Sorensen TK, Williams MA, Luthy DA (2003) Influence of pre-eclampsia on fetal growth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 13:157-162
34. Sims CJ, Meyn L, Caruana R, Rao RB, Mitchell T, Krohn M (2000) Predicting cesarean delivery with decision tree models. *Am J Obstet Gynecol* 183:1198-1206
35. Michlin R, Oettinger M, Odeh M et al (2000) Maternal obesity and pregnancy outcome. *Isr Med Assoc J* 2:10-13
36. Parazzini F, Bortolus R, Chatenoud L et al (1996) Risk factors for pregnancy-induced hypertension in women at high risk for the condition. Italian study of aspirin in pregnancy group. *Epidemiology* 7:306-308
37. Heddersson MM, Ferraro A, Sacks DA (2003) Gestational diabetes mellitus and lesser degrees of pregnancy hyperglycemia: association with increased risk of spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 102:850-856
38. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ (1985) Macrosomia—maternal characteristics and infant complications. *Am J Obstet Gynecol* 66:158-161
39. Catlin EA, Carpenter MW, Brann BS et al (1986) The apgar score revisited: influence of gestational age. *J Pediatr* 109:865-868
40. Pennison EH, Egerman RS (2001) Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 184:1118-1121
41. Jensen DM, Damm P, Soensen B et al (2003) Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2,459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 189:239-244
42. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M (1989) Glycemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161: 646-653

---

**PUBLICACIÓN SEGUNDA:**

**BODY MASS INDEX HAS GREATER IMPACT ON PREGNANCY OUTCOMES  
THAN GESTATIONAL DIABETES HYPERGLYCAEMIA**

***Diabetologia* (2005) 48: 1736–1742**

Diabetologia (2005) 48: 1736–1742  
 DOI 10.1007/s00125-005-1877-1

ARTICLE

W. Ricart · J. López · J. Mozas · A. Pericot · M. A. Sancho · N. González ·  
 M. Balsells · R. Luna · A. Cortázar · P. Navarro · O. Ramírez · B. Flández ·  
 L. F. Pallardo · A. Hernández-Mijas · J. Ampudia · J. M. Fernández-Real ·  
 R. Corcoy · For the Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and  
 Coustan GDM Thresholds

## Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia

Received: 18 March 2005 / Accepted: 20 June 2005 / Published online: 29 July 2005  
 © Springer-Verlag 2005

**Abstract** *Aims/hypothesis:* We evaluated diabetes-related pregnancy outcomes in a cohort of Spanish women in relation to their glucose tolerance status, prepregnancy BMI and other predictive variables. *Methods:* The present paper is part of a prospective study to evaluate the impact of American Diabetes Association (2000) criteria in the Spanish population. A total of 9,270 pregnant women were studied and categorised as follows according to prepregnancy BMI quartiles and glucose tolerance status: (1) negative screenees; (2) false-positive screenees; (3) gestational diabetes mellitus (GDM) according to American Diabetes Association criteria only; and (4) GDM according to

National Diabetes Data Group criteria (NDDG). We evaluated fetal macrosomia, Caesarean section and seven secondary outcomes as diabetes-related pregnancy outcomes. The population-attributable and population-prevented fractions of predictor variables were calculated after binary logistic regression analysis with multiple predictors. *Results:* Both prepregnancy BMI and abnormal glucose tolerance categories were independent predictors of pregnancy outcomes. The upper quartile of BMI accounted for 23% of macrosomia, 9.4% of Caesarean section, 50% of pregnancy-induced hypertension and 17.6% of large-for-gestational-age newborns. In contrast, NDDG GDM accounted

W. Ricart (✉) · J. M. Fernández-Real  
 Unit of Diabetes,  
 Endocrinology and Nutrition,  
 University Hospital Doctor Josep Trueta,  
 Avda. de França s.n.,  
 17007 Girona, Spain  
 e-mail: uden.wricart@httrueta.scs.es  
 Tel.: +34-972-940200  
 Fax: +34-972-227443

J. López  
 Hospital Virgen de la Salud,  
 Toledo, Spain

J. Mozas  
 University Hospital Virgen de las Nieves,  
 Granada, Spain

A. Pericot  
 Hospital Clinic,  
 Barcelona, Spain

M. A. Sancho  
 University Hospital Lozano Blesa,  
 Zaragoza, Spain

N. González  
 University Hospital of Canarias,  
 Tenerife, Spain

M. Balsells  
 Hospital Mutua de Terrassa,  
 Terrassa, Spain

R. Luna  
 University Hospital Xeral-Cies,  
 Vigo, Spain

A. Cortázar  
 Cruces Hospital, Barakaldo, Spain

P. Navarro  
 University General Hospital,  
 Alicante, Spain

O. Ramírez  
 University Hospital of Canarias,  
 Las Palmas de Gran Canaria, Spain

B. Flández  
 University Hospital of Getafe,  
 Getafe, Spain

L. F. Pallardo  
 University Hospital La Paz,  
 Madrid, Spain

A. Hernández-Mijas  
 University Hospital Dr. Peset,  
 Valencia, Spain

J. Ampudia  
 Clinic Hospital, Valencia, Spain

R. Corcoy  
 University Hospital Sant Pau,  
 Barcelona, Spain

for 3.8% of macrosomia, 9.1% of pregnancy-induced hypertension and 3.4% of preterm births. *Conclusions/interpretation:* In terms of population impact, prepregnancy maternal BMI exhibits a much stronger influence than abnormal blood glucose tolerance on macrosomia, Caesarean section, pregnancy-induced hypertension and large-for-gestational-age newborns.

**Keywords** Body mass index · Caesarean section · Fetal macrosomia · Gestational diabetes

**Abbreviations** ADA: American Diabetes Association · AFp: population-attributable fraction · GCT: glucose challenge test · GDM: gestational diabetes mellitus · LGA: large for gestational age · NDDG: National Diabetes Data Group · OR: odds ratio · Pf: prevention fraction in the population · PIH: pregnancy-induced hypertension · SGA: small for gestational age

## Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM) increases the risk of adverse complications for both mother and child [1]. The same is true for obesity, for which the risks include higher rates of GDM, hypertension, pre-eclampsia and macrosomia [2–12]. The rate of overweight and obesity has increased steadily around the world over the past 20 years, affecting all age groups and including women of reproductive age [13, 14]. In addition, increased BMI and GDM often occur in the same patient. However, less is known about the relative contributions of maternal overweight and GDM to the increased risk of adverse pregnancy outcomes. The purpose of this study was to evaluate the independent influence of prepregnancy BMI and glucose tolerance status on the presentation of diabetes-related adverse pregnancy outcomes.

## Subjects, materials and methods

This prospective study was conducted in 16 general hospitals of the Spanish National Health Service in 2002 and the research design and methods are reported in [15]. The research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki as revised in 2000 and informed consent was obtained from patients where appropriate. All women with singleton pregnancies and without a former diagnosis of diabetes mellitus were included. Pregnancies with preterm delivery (at less than 28 weeks) and the second pregnancy of women with two pregnancies in the same year were excluded. After a 50 g glucose challenge test (GCT), women who had a venous plasma glucose  $\geq 7.8$  mmol/l were scheduled for a diagnostic, 100 g, 3 h OGTT. Criteria of both the National Diabetes Data Group (NDDG) (fasting, 5.8 mmol/l; 1 h, 10.6 mmol/l; 2 h, 9.2 mmol/l; 3 h, 8.1 mmol/l) [16] and the American Diabetes Association (ADA) (fasting, 5.3 mmol/l; 1 h, 10 mmol/l; 2 h, 8.6 mmol/l;

3 h, 7.8 mmol/l) [17] were considered. With both criteria, GDM was defined when at least two plasma glucose measurements were equal to or higher than the cut-off points. The term 'ADA-only GDM' was used to refer to pregnant women who would be diagnosed with GDM by the ADA but not by the NDDG criteria [18].

Data collected included maternal age, prepregnancy BMI, chronic arterial hypertension, pregnancy-induced hypertension (PIH) (including pre-eclampsia), gestational age at delivery, delivery characteristics (spontaneous/induced, vaginal/Caesarean section), reason for Caesarean section (elective, dystocia, fetal distress, others) and newborn characteristics (birth weight, sex, Apgar score, perinatal mortality, major congenital malformations). Gestational age was defined as number of completed weeks, based on the last menstrual period or on the earliest ultrasound assessment if discordant. Pregestational weight was self-reported and trained nurses measured height at the first prenatal visit. Chronic hypertension was defined as treated hypertension before pregnancy or arterial blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg in the first 20 weeks of pregnancy.

Macrosomia and Caesarean section were defined as primary outcomes, and the rate of large for gestational age (LGA), preterm birth, PIH, Apgar score  $< 7$  at 1 and 5 min, major congenital malformations and perinatal mortality as secondary outcomes. Macrosomia was defined as a birthweight at or above 4 kg. Newborns were defined as LGA when sex-specific birthweight for gestational age was above the 90th percentile of Spanish fetal growth curves [19] and small for gestational age (SGA) when under the 10th percentile. Major congenital malformations were defined as malformations that cause significant functional or cosmetic impairment, require surgery or are life-limiting.

Four glucose tolerance groups were defined [15, 20]: women with GDM according to NDDG criteria receiving usual care (NDDG GDM), and three untreated groups, representing a gradient of carbohydrate tolerance. Negative screenees had a glucose value below 7.8 mmol/l after a 50 g glucose oral challenge (GCT). False-positive screenees had a positive GCT but a negative OGTT by ADA criteria and did not receive specific treatment [17]. As described before, women with ADA-only GDM were those women that would be diagnosed with GDM by ADA but not by NDDG criteria. BMI was categorised in quartiles (quartile 1,  $< 21.5$  kg/m<sup>2</sup>; quartile 2, 21.5–23.6 kg/m<sup>2</sup>; quartile 3, 23.7–26.1 kg/m<sup>2</sup>; quartile 4,  $> 26.1$  kg/m<sup>2</sup>).

Binary logistic regression analysis with multiple predictors with a backward method was used to calculate adjusted odds ratios (OR) for developing complications and 95% CIs. All potentially predictive variables (glucose tolerance category, prepregnancy BMI quartiles, fetal sex, maternal age, gestational age at delivery, macrosomia and PIH in current pregnancy) were fed in to the models when applicable (i.e. macrosomia was not included as a potential predictor of LGA). The stopping criterion was set at a  $p$  value of  $\geq 0.10$ .

We calculated the population-attributable fraction (AFp) for risk factors and the prevented fraction in the population

1738

(PFp) for protective factors [21]. AFp is defined as the excess number of cases resulting from an exposure divided by the total number of cases in a defined population, and is calculated as:

$$\text{AFp} = \text{proportion of exposed cases} \times (\text{OR} - 1) / \text{OR}$$

PFp is defined as the number of cases prevented in the population resulting from an exposure to a protective factor and is calculated as:

$$\text{PFp} = \text{proportion of exposed cases} (1 - \text{OR}) / \text{proportion of exposed cases} (1 - \text{OR}) + \text{OR}$$

## Results

A total of 9,270 pregnant women were included. Table 1 summarises maternal, pregnancy and delivery characteristics. Table 2 shows the predictive models for macrosomia, Caesarean section, PIH, preterm birth, LGA and Apgar 1 min <7. The upper quartile of BMI accounted for 23% of

**Table 1** Maternal characteristics and clinical outcomes ( $n=9,270$ )

| Characteristic or outcome          |              |
|------------------------------------|--------------|
| <b>Maternal characteristics</b>    |              |
| Age (years)                        | 29.2±5.3     |
| Weight (kg)                        | 62.6±11.7    |
| Height (cm)                        | 161.6±6.3    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )           | 24.0±4.3     |
| Quartile 1: <21.5                  | 19.7±1.0     |
| Quartile 2: 21.5–23.6              | 22.1±0.6     |
| Quartile 3: 23.7–26.1              | 24.3±0.7     |
| Quartile 4: >26.1                  | 29.7±4.0     |
| Chronic hypertension (%)           | 74 (0.8)     |
| <b>Glucose tolerance</b>           |              |
| Negative screenees (%)             | 6,350 (68.5) |
| False positive (%)                 | 1,838 (19.8) |
| ADA-only GDM (%)                   | 263 (2.8)    |
| NDDG GDM (%)                       | 819 (8.8)    |
| <b>Pregnancy outcomes</b>          |              |
| Macrosomia (%)                     | 501 (5.4)    |
| Caesarean section (%)              | 1,854 (20)   |
| Pregnancy-induced hypertension (%) | 185 (2)      |
| Gestational age (weeks)            | 39.5±1.8     |
| Preterm birth (%)                  | 491 (5.3)    |
| Large for gestational age (%)      | 1,344 (14.5) |
| Small for gestational age (%)      | 630 (6.8)    |
| <b>Apgar score</b>                 |              |
| Apgar 1 min <7 (%)                 | 371 (4)      |
| Apgar 5 min <7 (%)                 | 121 (1.3)    |
| Major malformations (%)            | 148 (1.6)    |
| Perinatal mortality (%)            | 37 (0.4)     |

Data are mean±SD or %  
 ADA-only GDM American Diabetes Association-only gestational diabetes mellitus; NDDG GDM NDDG gestational diabetes mellitus

macrosomia, 9.4% of Caesarean sections, 50% of PIH and 17.6% of LGA. In contrast, NDDG GDM accounted for 3.8% of macrosomia, 9.1% of PIH and 3.4% of preterm births. Fetal sex contributed to the prediction of macrosomia and LGA, maternal age to that of Caesarean section and macrosomia to that of Apgar score 1 min <7. Additional variables were retained by the models, although with borderline significance (Table 2). No significant predictors were found for major congenital malformations, Apgar 5 min <7 or perinatal mortality.

To explore further the role of BMI and GDM in the prediction of outcome variables, we investigated the OR and AFp of overweight (BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup>) and gestational diabetes mellitus (NDDG GDM) both alone and in combination. This analytical model considered four groups: group 1, non-overweight women without NDDG GDM; group 2, non-overweight women with NDDG GDM; group 3, overweight women without NDDG GDM; and group 4, overweight women with NDDG GDM. Results are displayed in Table 3. Overweight women, both with and without GDM, had significantly higher ORs for macrosomia, Caesarean section, LGA and PIH, whereas non-overweight women with NDDG GDM did not. Furthermore, as overweight women without NDDG GDM formed the more prevalent category, differences among groups turned out to be more apparent when expressed in terms of AFp: the highest AFp of macrosomia, Caesarean section, LGA and PIH corresponded to the overweight non-GDM group, preterm birth being the only exception.

## Discussion

There is ample consensus that GDM and obesity/overweight have a negative effect on pregnancy outcome [2–12]. However, few studies have attempted to discern the relative influences of overweight and GDM [22–27]. Obesity and hyperglycaemia have been reported to be independent predictors of different obstetric and perinatal complications, but obesity was a stronger risk factor for macrosomia, Caesarean section and hypertension than hyperglycaemia [24–27]. Glucose tolerance status, and especially obesity, acted in a dose-dependent manner, increasing the risk of perinatal complications as glucose intolerance and BMI increased. Glucose intolerance or obesity was not significantly associated with PIH or macrosomia in an Australian cohort [22]. The present study, partially reported in [15], identifies pregestational BMI and abnormal glucose tolerance categories as independent predictors of perinatal outcome with similar ORs for abnormal glucose tolerance categories and upper BMI quartiles. In addition, it is important to note that upper BMI quartiles in this study do not represent extreme obesity; in fact, the cut-off for the fourth quartile is close to that of overweight.

AFPs and PFp represent the proportion of an adverse outcome that can be attributed to or is prevented by exposure to a given predictor. This differs from the concept of OR, which indicates how much more often an outcome occurs in those with or without a given predictive variable.

**Table 2** Multivariate analysis for prediction of pregnancy outcomes, and population-attributable fractions for risk factors (applicable if OR >1) and prevented fractions in the population for protective factors (applicable if OR <1)

| Predictive variables                    | Macrosomia        |                                      |                   |     | PIH               |                                      |                   |      | LGA               |                                      |                   |                  |
|---|-------------------|--------------------------------------|-------------------|-----|-------------------|--------------------------------------|-------------------|------|-------------------|--------------------------------------|-------------------|------------------|
|   | OR                | 95% CI                               | AFp               | PFp | OR                | 95% CI                               | AFp               | PFp  | OR                | 95% CI                               | AFp               | PFp              |
| <b>Glucose tolerance</b>                |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| Negative screenees                      | 1                 |                                      |                   |     | 1                 |                                      |                   |      | 1                 |                                      |                   |                  |
| False-positive screenees                | 1.33 <sup>a</sup> | 1.04 <sup>a</sup> –1.72 <sup>a</sup> | 6.4 <sup>a</sup>  | –   | 1.25              | 0.83–1.90                            | 4.4               | –    | 1.15              | 0.97–1.35                            | 2.9               | –                |
| ADA-only GDM                            | 1.45              | 0.83–2.52                            | 1.3               | –   | 2.34 <sup>a</sup> | 1.15 <sup>a</sup> –4.77 <sup>a</sup> | 2.8 <sup>a</sup>  | –    | 1.44 <sup>a</sup> | 1.02 <sup>a</sup> –2.03 <sup>a</sup> | 1.0 <sup>a</sup>  | –                |
| NDDG GDM                                | 1.47 <sup>a</sup> | 1.06 <sup>a</sup> –2.06 <sup>a</sup> | 3.8 <sup>a</sup>  | –   | 2.03 <sup>a</sup> | 1.30 <sup>a</sup> –3.16 <sup>a</sup> | 9.1 <sup>a</sup>  | –    | 1.10              | 0.87–1.35                            | 0.9               | –                |
| <b>Maternal BMI</b>                     |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| Quartile 1, <21.5 kg/m <sup>2</sup>     | 1                 |                                      |                   |     | 1                 |                                      |                   |      | 1                 |                                      |                   |                  |
| Quartile 2, 21.5–23.6 kg/m <sup>2</sup> | 1.51 <sup>a</sup> | 1.08 <sup>a</sup> –2.10 <sup>a</sup> | 7.5 <sup>a</sup>  | –   | 2.69 <sup>a</sup> | 1.45 <sup>a</sup> –5.01 <sup>a</sup> | 15.1 <sup>a</sup> | –    | 1.24 <sup>a</sup> | 1.02 <sup>a</sup> –1.51 <sup>a</sup> | 4.2 <sup>a</sup>  | –                |
| Quartile 3, 23.7–26.1 kg/m <sup>2</sup> | 1.66 <sup>a</sup> | 1.20 <sup>a</sup> –2.30 <sup>a</sup> | 6.3 <sup>a</sup>  | –   | 2.21 <sup>a</sup> | 1.17 <sup>a</sup> –4.19 <sup>a</sup> | 11.6 <sup>a</sup> | –    | 1.44 <sup>a</sup> | 1.19 <sup>a</sup> –1.74 <sup>a</sup> | 7.9 <sup>a</sup>  | –                |
| Quartile 4, >26.1 kg/m <sup>2</sup>     | 2.52 <sup>a</sup> | 1.85 <sup>a</sup> –3.43 <sup>a</sup> | 23.0 <sup>a</sup> | –   | 5.77 <sup>a</sup> | 3.24 <sup>a</sup> –10.3 <sup>a</sup> | 50.0 <sup>a</sup> | –    | 2.08 <sup>a</sup> | 1.73 <sup>a</sup> –2.50 <sup>a</sup> | 17.6 <sup>a</sup> | –                |
| Fetal sex (male)                        | 2.58 <sup>a</sup> | 2.07 <sup>a</sup> –3.22 <sup>a</sup> | 42.0 <sup>a</sup> | –   | 1.27              | 0.93–1.75                            | 12.1              | –    | 1.16 <sup>a</sup> | 1.02 <sup>a</sup> –1.32 <sup>a</sup> | 7.5 <sup>a</sup>  | –                |
| Maternal age                            | 1.00              | 0.99–1.03                            | –                 | –   | 0.98              | 0.95–1.01                            | –                 | –    | 1.01              | 0.99–1.02                            | –                 | –                |
| Macrosomia (yes)                        | –                 | –                                    | –                 | –   | 0.32              | 0.10–1.02                            | –                 | 35.6 | –                 | –                                    | –                 | –                |
| PIH (yes)                               | 0.32              | 0.10–1.02                            | –                 | 2.1 | –                 | –                                    | –                 | –    | 0.43 <sup>a</sup> | 0.25 <sup>a</sup> –0.74 <sup>a</sup> | –                 | 1.9 <sup>a</sup> |
| <b>Caesarean section</b>                |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| <b>Preterm delivery</b>                 |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| <b>Apgar 1 min &lt;7</b>                |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
|   | OR                | 95%                                  | AFp               | PFp | OR                | 95%                                  | AFp               | PFp  | OR                | 95%                                  | AFp               | PFp              |
| <b>Glucose tolerance</b>                |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| Negative screenees                      | 1                 |                                      |                   |     | 1                 |                                      |                   |      | 1                 |                                      |                   |                  |
| False-positive screenees                | 1.06              | 0.91–1.23                            | 2.0               | –   | 1.02              | 0.77–1.34                            | 0.4               | –    | 0.83              | 0.60–1.14                            | 3.1               | –                |
| ADA-only GDM                            | 0.95              | 0.67–1.35                            | –                 | 3.1 | 0.53              | 0.23–1.21                            | –                 | 1.3  | 1.22              | 0.65–2.29                            | 0.4               | –                |
| NDDG GDM                                | 1.21              | 0.99–1.47                            | 2.0               | –   | 1.44 <sup>a</sup> | 1.04 <sup>a</sup> –2.00 <sup>a</sup> | 3.4 <sup>a</sup>  | –    | 0.89              | 0.65–1.17                            | 0.2               | –                |
| <b>Maternal BMI</b>                     |                   |                                      |                   |     |                   |                                      |                   |      |                   |                                      |                   |                  |
| Quartile 1, <21.5 kg/m <sup>2</sup>     | 1                 |                                      |                   |     | 1                 |                                      |                   |      | 1                 |                                      |                   |                  |
| Quartile 2, 21.5–23.6 kg/m <sup>2</sup> | 1.08              | 0.91–1.28                            | 1.8               | –   | 0.83              | 0.62–1.12                            | –                 | 4.5  | 1.18              | 0.85–1.64                            | 3.4               | –                |
| Quartile 3, 23.7–26.1 kg/m <sup>2</sup> | 1.14              | 0.97–1.35                            | 3.0               | –   | 1.00              | 0.75–1.33                            | –                 | 0.0  | 1.06              | 0.76–1.48                            | 1.1               | –                |
| Quartile 4, >26.1 kg/m <sup>2</sup>     | 1.44 <sup>a</sup> | 1.23 <sup>a</sup> –1.70 <sup>a</sup> | 9.4 <sup>a</sup>  | –   | 0.86              | 0.64–1.16                            | –                 | 3.8  | 1.26              | 0.91–1.75                            | 5.8               | –                |
| Fetal sex (male)                        | 1.06              | 0.94–1.19                            | 3.0               | –   | 1.10              | 0.89–1.35                            | 4.9               | –    | 0.86              | 0.68–1.08                            | 8.0               | –                |
| Maternal age                            | 1.02              | 1.01–1.03                            | –                 | –   | –                 | –                                    | –                 | –    | 0.99              | 0.97–1.01                            | –                 | –                |
| Macrosomia (yes)                        | 1.86 <sup>a</sup> | 1.48 <sup>a</sup> –2.34 <sup>a</sup> | 3.6 <sup>a</sup>  | –   | 5.35 <sup>a</sup> | 2.01 <sup>a</sup> –14.3 <sup>a</sup> | 0.8 <sup>a</sup>  | –    | 1.68 <sup>a</sup> | 1.08 <sup>a</sup> –2.61 <sup>a</sup> | 2.1 <sup>a</sup>  | –                |
| PIH (yes)                               | 1.78 <sup>a</sup> | 1.26 <sup>a</sup> –2.49 <sup>a</sup> | 16.4 <sup>a</sup> | –   | 2.83 <sup>a</sup> | 1.74 <sup>a</sup> –4.63 <sup>a</sup> | 4.0 <sup>a</sup>  | –    | 1.26              | 0.63–2.52                            | 1.6               | –                |

ADA-only GDM American Diabetes Association-only gestational diabetes mellitus; NDDG GDM NDDG gestational diabetes mellitus; AFp attributable fraction in the population (proportion of excess cases resulting from an exposure in the population); PFp prevented fraction in the population (proportion of cases prevented from an exposure in the population); LGA large for gestational age; PIH pregnancy-induced hypertension

<sup>a</sup>p<0.01. All variables for which significance is provided are included in the model. Predictive models have been published in [15]. This table adds information on attributable and prevented fractions in the population

The rationale for reporting the AFp and PFp values, as opposed to ORs, is that the former take into account both the prevalence and the OR of a given factor. However, the AFp values were calculated only in the two most recently published studies, one dealing with Caesarean section [26] and the other with macrosomia [27].

Analysis of AFp and PFp data sheds a different light on the relevance of predictors. Male sex, for example, increased the risk for macrosomia by a factor of 2.52, but in terms of AFp it accounted for 42.0% of the macrosomia in the population. This figure is important in understanding the contribution of fetal sex to macrosomia, but it is a non-modifiable predictor. In contrast, abnormal glucose

tolerance categories and BMI quartiles are modifiable predictors and AFp identifies them, especially BMI, as the most relevant. We would also like to highlight that the upper BMI quartile has a much greater impact on PIH, macrosomia and LGA than quartiles 2 and 3. For instance, 23% of the macrosomia in the population could be attributed to the upper BMI quartile, 6.3% to the third and 7.5% to the second, while only 3.8% could be attributed to NDDG GDM. Even if we consider that women who met the NDDG criteria had received treatment and that the real figure of macrosomia attributable to NDDG GDM is somewhat higher, it is clear that, in this population, maternal BMI is much more relevant than glucose tolerance cate-

1740

**Table 3** Multivariate analysis for prediction of pregnancy outcomes with a variable combining overweight and gestational diabetes mellitus

*NDDG GDM* NDDG gestational diabetes mellitus; *AFp* attributable fraction in the population (proportion of excess cases resulting from an exposure in the population); *LGA* large for gestational age; *PIH* pregnancy-induced hypertension

<sup>a</sup>Adjusted for fetal sex, maternal age and PIH

<sup>b</sup>Adjusted for fetal sex, maternal age and macrosomia

<sup>c</sup>Adjusted for fetal sex, maternal age, PIH and macrosomia

<sup>d</sup>*p*<0.0001

| Group                          | Macrosomia <sup>a</sup> |                                      |                   | Caesarean section <sup>a</sup> |                                      |                  | PIH <sup>b</sup>            |                                      |                   |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------------------------|------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                                | OR                      | 95%                                  | AFp               | OR                             | 95%                                  | AFp              | OR                          | 95%                                  | AFp               |
| Non-overweight<br>Non-NDDG GDM | 1                       |                                      |                   | 1                              |                                      |                  | 1                           |                                      |                   |
| Non-overweight<br>NDDG GDM     | 1.32                    | 0.83–2.01                            | 2.1               | 1.25                           | 0.95–1.64                            | 1                | 1.89                        | 0.93–3.84                            | 2.5               |
| Overweight<br>Non-NDDG GDM     | 1.82 <sup>d</sup>       | 1.47 <sup>d</sup> –2.25 <sup>d</sup> | 16.4 <sup>d</sup> | 1.29 <sup>d</sup>              | 1.14 <sup>d</sup> –1.47 <sup>d</sup> | 6.9 <sup>d</sup> | 2.52 <sup>d</sup>           | 1.79 <sup>d</sup> –3.54 <sup>d</sup> | 24.6 <sup>d</sup> |
| Overweight<br>NDDG GDM         | 2.16 <sup>d</sup>       | 1.43 <sup>d</sup> –3.26 <sup>d</sup> | 3.7 <sup>d</sup>  | 1.54 <sup>d</sup>              | 1.19 <sup>d</sup> –1.99 <sup>d</sup> | 1.4 <sup>d</sup> | 5.11 <sup>d</sup>           | 3.07 <sup>d</sup> –8.51 <sup>d</sup> | 10 <sup>d</sup>   |
|                                | LGA <sup>a</sup>        |                                      |                   | Preterm delivery <sup>c</sup>  |                                      |                  | Apgar 1 min <7 <sup>c</sup> |                                      |                   |
|                                | OR                      | 95%                                  | AFp               | OR                             | 95%                                  | AFp              | OR                          | 95%                                  | AFp               |
| Non-overweight<br>Non-NDDG GDM | 1                       |                                      |                   | 1                              |                                      |                  | 1                           |                                      |                   |
| Non-overweight<br>NDDG GDM     | 1.05                    | 0.07–1.44                            | 0.2               | 1.52                           | 0.99–2.32                            | 2.2              | 1.48                        | 0.63–3.48                            | 1.9               |
| Overweight<br>Non-NDDG GDM     | 1.65 <sup>d</sup>       | 1.44 <sup>d</sup> –1.89 <sup>d</sup> | 13.4 <sup>d</sup> | 1.06                           | 0.84–1.34                            | 1.5              | 1.18                        | 0.75–1.86                            | 4.5               |
| Overweight<br>NDDG GDM         | 1.83 <sup>d</sup>       | 1.39 <sup>d</sup> –2.41 <sup>d</sup> | 2.9 <sup>d</sup>  | 1.48                           | 0.95–2.29                            | 0.3              | 1.23                        | 0.49–3.71                            | 1                 |

gories for the prediction (and potential prevention) of macrosomia. Again, we want to highlight that the ORs for macrosomia of BMI quartiles were quite similar to those of glucose tolerance categories; the reason that maternal BMI is so relevant in terms of population risk is the prevalence of each category (25% for each quartile higher than 1) compared with those of abnormal glucose tolerance (19.8, 2.8 and 8.8% for false-positive screenees, ADA-only GDM and NDDG GDM respectively) (Table 2). The findings were similar for the other outcomes: the upper quartile of BMI accounted for 9.4% of Caesarean section, 50% of PIH and 17.6% of LGA in the population while the respective figures for NDDG GDM were 9.1% of PIH and 1% of LGA, and accounted for 3.4% of preterm births.

PIH was associated with a lower risk of macrosomia and LGA. Both chronic hypertension [28] and pre-eclampsia [29] are related to fetal growth retardation, which is attributed to placental anomalies. In addition, elective delivery in pregnancies complicated with PIH could contribute to a decreased rate of macrosomia through a shortened pregnancy.

To confirm the role of BMI and glucose tolerance in the prediction of outcome variables, we explored the ORs and AFp of overweight and NDDG GDM, both alone and combined. This approach identified higher ORs for overweight women, both with and without GDM, and distinctly higher AFp values for overweight women without GDM, further confirming the relevance of BMI for the analysed outcomes.

Our findings of low AFp for glucose tolerance categories are in agreement with a previous study [30] which

described low AFp of GDM (defined according to ADA or the World Health Organization) for macrosomia and PIH. Similarly, the AFp of the fourth BMI in the present study for LGA and macrosomia (17.6 and 23.0%) are in agreement with another report for obesity (defined as BMI >29.0 kg/m<sup>2</sup>) in the period 1995–1999 (19.1 and 25.7%) [7]. However, if we refer to a recent paper [27], our findings are difficult to reconcile. These authors describe very low attributable fractions of LGA from overweight and obesity (0.5 and 1.3%, respectively), and this could come from the possibility that AFp had been calculated from ORs where the reference category was not the unit.

Pregnancy complications related to maternal overweight and obesity are expected to increase in parallel with the rising prevalence of excess maternal weight. Lu and colleagues have already reported that the increasing prevalence of maternal obesity, along with the increased relative risks of adverse perinatal outcome for obese women, has led to a dramatic increase in the AFp values of obesity-related pregnancy complications in recent years [7]. Identification of overweight/obesity as a major determinant of perinatal outcome in population terms should lead to preventive efforts prior to conception and also during pregnancy. However, guidelines for overweight and obesity in pregnancy women are lacking, in contrast with gestational diabetes mellitus.

Our study is unique in that it encompasses both a large Spanish population and prospectively collected information on both BMI and glucose tolerance categories among other variables. As information was collected in university hospitals, the representativeness of the study could be questioned. However, we consider it is acceptable since

perinatal outcomes in the current study were reasonably similar to those of the National Perinatal Database for the same year [31]. A limitation of this study is that prediction of macrosomia and Caesarean section could have been more accurate if macrosomia during a previous pregnancy and pregnancy weight gain had been included as predictors of the former and prior Caesarean section as a predictor of the latter. Furthermore, other pregnancy-related predictors, such as previous parity, were not taken into account. Nevertheless, the relative importances of prepregnancy BMI and abnormal glucose tolerance are unquestionable.

In conclusion, in the Spanish population, both prepregnancy maternal BMI and gestational hyperglycaemia are independent risk factors for diabetes-related adverse pregnancy outcomes. However, prepregnancy BMI has a much stronger population impact than abnormal glucose tolerance categories, due to its higher prevalence. This is especially the case for PIH, macrosomia, LGA and Caesarean section.

**Collaborators** Additional members of the Spanish Group for the study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds: C. Bach (Girona, Spain), M. García (Girona, Spain); M. D. Maldonado (Toledo, Spain), O. Rodríguez (Toledo, Spain), I. Díaz (Toledo, Spain), O. Gutiérrez (Toledo, Spain), A. Carazo (Toledo, Spain), M. Martín (Toledo, Spain); M. Navarro (Granada, Spain), P. Velasco (Granada, Spain), J. Sancho-Miñano (Granada, Spain); L. Blesa (Zaragoza, Spain), M. Sánchez-Dehesa (Zaragoza, Spain), E. Faure (Zaragoza, Spain); M. N. Suárez (Tenerife, Spain); A. Santcalpe (Terrassa, Spain); I. Rodríguez (Vigo, Spain); J. C. Martínez (Alicante, Spain), S. Regel (Alicante, Spain), A. Picó (Alicante, Spain); W. Plasencia (Las Palmas, Spain), R. García (Las Palmas, Spain); T. Montoya (Getafe, Spain), S. Monereo (Getafe, Spain); P. Martín-Vaquero (Madrid, Spain), L. Herranz (Madrid, Spain), M. Jañez (Madrid, Spain), M. J. Delgado (Madrid, Spain); I. Mascarell (Valencia, Spain), P. Cubells (Valencia, Spain), R. Casañ (Valencia, Spain), R. Gironés (Valencia, Spain); J. M. Adelantado (Barcelona, Spain), G. Ginovart (Barcelona, Spain).

**Acknowledgements** This work was sponsored by an unrestricted grant from Lilly Laboratories in Spain and supported by the Catalan Association of Diabetes, the Catalan Society of Gynaecology and Obstetrics, the Spanish Society of Diabetes and the Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics. It was also supported by research grants from the Instituto de Salud Carlos III (RCMN C03/08, RGDM G03/212, RGTO G03/028). The views expressed in the article are those of the authors.

## References

- Metzger BE (1991) Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 40(Suppl 2):197-201
- Garbaciack JA, Richter M, Miller S, Barton JJ (1985) Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 152:238-245
- Witter FR, Caufield LE, Stolzrus RJ (1995) Influence of maternal anthropometric status and birth weight on the risk of Caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 85:947-951
- Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD, Aubry RH, Artal R (1997) Association between pre-pregnancy obesity and the risk of Caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 89:213-216
- Brost BC, Goldenberg RL, Mercer BM et al (1997) The preterm prediction study: associations of Caesarean delivery with increases in maternal weight and body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 177:333-341
- Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS (1998) Prepregnancy weight and the risk of adverse outcomes. *N Engl J Med* 338:147-152
- Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC (2001) The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 185:845-849
- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS (2003) Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 14:368-374
- Jensen DM, Damm P, Sorensen B et al (2003) Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 189:239-244
- Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M (2004) Maternal obesity as an independent risk factor for Caesarean delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 18:196-201
- Weiss JL, Malone FD, Emig D et al (2004) Obesity, obstetric complications and Caesarean delivery-rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 190:1091-1097
- Linné Y (2004) Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity Rev* 5:137-143
- World Health Organization (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Tech Rep Ser 894:i-xii:1-253
- Kopelman PG (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635-643
- Ricart W, López J, Mozas J et al (2005) Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 48:1135-1141
- National Diabetes Data Group (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057
- Carpenter MW, Coustan DR (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768-773
- Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL (1999) The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 180:1560-1571
- Santamaria Lozano R, Verdú Martín L, Martín-Caballero C, García López G (1998) Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed Artes Gráficas Beatulo, Badalona
- Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH (1993) Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269:609-615
- Miettinen O (1974) Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 99:325-332
- van Hoorn J, Dekker G, Jeffries B (2002) Gestational diabetes versus obesity as risk factors for pregnancy-induced hypertensive disorders and fetal macrosomia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 42:35-40
- Schaefer U, Heuer R, Kilavuz O, Pandura A, Henrich W, Vetter K (2002) Maternal obesity not maternal glucose values correlates best with high rates of fetal macrosomia in pregnancies complicated by gestational diabetes. *J Perinat Med* 30:313-321
- Brill Y, Windrim R (2003) Vaginal birth after Caesarean section: review of antenatal predictors of success. *J Obstet Gynaecol Can* 25:275-286
- Bo S, Menato G, Signorile A et al (2003) Obesity or diabetes: what is worse for the mother and for the baby? *Diabetes Metab* 29:175-178

1742

26. Ehrenberg HM, Dumwald CP, Catalano P, Mercer BM (2004) The influence of obesity and diabetes on the risk of Cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 191:969-974
27. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM (2004) The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 191:964-968
28. Lydakis C, Beevers DG, Beevers M, Lip GY (1998) Obstetric and neonatal outcome following chronic hypertension in pregnancy among different ethnic groups. *Q J Med* 91:837-844
29. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R (2000) Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol* 96:950-955
30. Schmidt MI, Duncan BB, Reichelt AJ et al (2001) Gestational diabetes mellitus diagnosed with a 2-h 75-g oral glucose tolerance test and adverse pregnancy outcomes. *Diabetes Care* 24:1151-1155
31. González NL, Medina V, Martínez J (2004) Base de datos perinatales nacionales del año 2002. *Prog Obstet Gynaecol* 47: 168-567



---

**PUBLICACIÓN TERCERA:**

MATERNAL GLUCOSE TOLERANCE STATUS INFLUENCES THE RISK OF  
MACROSOMIA IN MALE BUT NOT IN FEMALE FETUSES

***JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY AND COMMUNITY HEALTH:***  
IN PRESS

## **Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses**

**Authors:** W. Ricart<sup>1</sup>, J. López<sup>2</sup>, J. Mozas<sup>3</sup>, A. Pericot<sup>4</sup>, M. A. Sancho<sup>5</sup>, N. González<sup>6</sup>, M. Balsells<sup>7</sup>, R. Luna<sup>8</sup>, A. Cortázar<sup>9</sup>, P. Navarro<sup>10</sup>, O. Ramírez<sup>11</sup>, B. Flández<sup>12</sup>, L.F. Pallardo<sup>13</sup>, A. Hernández<sup>14</sup>, J. Ampudia<sup>15</sup>, J.M. Fernández-Real<sup>1</sup>, I. Hernandez<sup>17</sup>, R. Corcoy<sup>16</sup> for the Spanish Group for the study of the impact of Carpenter and Coustan GDM thresholds.

(1) Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, Girona, Spain CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición CB06/03/010 and Institut d'Investigació Biomèdica de Girona IdIBGi

(2) Hospital Virgen de la Salud, Toledo

(3) Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

(4) Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona

(5) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

(6) Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

(7) Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa

(8) Complejo Hospitalario Universitario Xeral-Cíes de Vigo, Vigo

(9) Hospital de Cruces, Barakaldo

(10) Hospital General Universitario, Alicante

(11) Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria

(12) Hospital Universitario de Getafe, Getafe

(13) Hospital La Paz, Madrid

(14) Hospital Universitario Dr Peset, Valencia

(15) Hospital Clínico de Valencia, Valencia

(16) Miguel Hernandez University, Alicante,

(17) Hospital de Sant Pau, Barcelona,

**Address for correspondence:**

Dr. W. Ricart

Unit of Diabetes, Endocrinology and Nutrition

Hospital Universitari de Girona Dr Josep Trueta

Avgda de França s.n.

17007-Girona, Spain

e-mail: [uden.wricart@htrueta.scs.es](mailto:uden.wricart@htrueta.scs.es)

**Key words:** Gestational diabetes, Obesity, Fetal weight, Fetal macrosomia, Cesarean section.

**Word count:** 2190 (excluding title page, references and tables).

Abstract 247

Tables: 2

Illustrations: 0

References: 43

## **ABSTRACT**

**Objective:** To elucidate whether the risk of macrosomia, large for gestational age (LGA) and small for gestational age (SGA) is influenced by maternal body mass index and glucose tolerance differently in male and female fetuses.

**Methods:** We conducted a population study in 16 general hospitals from the Spanish National Health Service that included 9,270 consecutive women with singleton pregnancies and without a former diagnosis of diabetes mellitus which delivered 4,793 male and 4,477 female newborns. Logistic regression analyses were performed to predict the effect of body mass index (BMI) category and glucose tolerance on macrosomia, large for gestational age newborns (LGA) and small for gestational age newborns (SGA) Separate analyses according to fetal sex were carried out for each outcome. The results were adjusted for maternal age, gestational age and pregnancy induced hypertension.

**Results:** There were significant differences between males and females in the percentage of infants who had macrosomia, LGA or SGA. Maternal BMI category was positively associated with the risk of macrosomia and LGA in both male and female newborns. In addition, there was a negative association between maternal BMI and SGA that only reached significance in males. In contrast, gestational diabetes was only predictor of macrosomia exclusively in male fetuses (OR 1.67, 95%CI: 1.12 to 2.49)

**Conclusions:** There is sexual dimorphism in the risk of abnormal birth weight attributed to maternal glucose tolerance status. A closer surveillance of fetal growth might be warranted in pregnant women with abnormal glucose tolerance carrying a male fetus.

## **Introduction**

Sex differences in perinatal outcome and neonatal mortality have been described in the literature. Male sex has been associated with an increased risk of preterm and postterm birth, labor dystocia, cord problems, fetal distress related to a delayed lung maturation lower Apgar scores, instrumental or caesarean deliveries, perinatal mortality, birth defects and worse outcome in intrauterine growth restriction.[1-14] In recent reports, male sex persists as an independent risk factor for adverse pregnancy outcome even after controlling for possible confounding factors.[6, 15] For example, the increased risk of caesarean section in male fetuses is attributable to higher birth weight, but this is not the case for fetal distress.[11] As to diabetes-related morbidity, the contribution of fetal sex has only been considered on few occasions: Bracero described a poorer fetal outcome in male fetuses of diabetic pregnancies, mainly due to a higher rate of hypoglycaemia.[16] Birth weight is clearly affected by sex, so that growth charts are both sex and gestational-age specific. However, it is noticeable that when searching for predictors of large for gestational age (LGA) (sex and gestational-age adjusted), male sex has been consistently reported as a positive predictor.[15, 17] Fetal growth is influenced by fetal genes and a wide range of factors that act on the maternal uterine environment. These inherited and environmental factors have a complex interrelation, contributing to both fetal and early childhood growth as well as to neonatal morbidity and long-term disease risk.[18] While maternal glucose tolerance and maternal obesity raise the risk of increased fetal growth,[19-21] it has not been elucidated whether or not fetal sex modifies this risk.

The present study aimed to determine whether the risk of macrosomia, large for gestational age (LGA) and small for gestational age (SGA) attributed to maternal body mass index and altered glucose tolerance status is different in male and female fetuses.

## **Methods**

This prospective study was conducted in 16 general hospitals from the Spanish National Health Service across the country (Spain) and the general research design and methods

have been already reported elsewhere [15, 22] In brief, all women with singleton pregnancies and without a former diagnosis of diabetes mellitus were included. Pregnancies delivering at a gestational age lower than 28 weeks and the second pregnancy of women with two pregnancies on the same year were excluded from the analysis. The study recruited 9,513 consecutive women aged 14-45 years. We excluded 206 women (2.2%) who did not undergo screening and 37 with non-available anthropometric data. The final study group was therefore made up of the remaining 9,270 (97.4%) pregnant women. There were 4,793 (51.7%) deliveries of male and 4,477 (48.3%) deliveries of female neonates. The research was performed in accordance with the Declaration of Helsinki as revised in 2000 and informed consent was obtained from pregnant women.

Macrosomia was defined as a birth weight at or above 4 Kg Newborns were defined as LGA when sex specific birth weight for gestational age was above the 90th percentile of Spanish fetal growth curves [23] and small for gestational age (SGA) when under the 10th percentile. Weight adjusted to 50th percentile (WA50pct) was calculated as  $\text{birth weight} \times 100 / 50\text{th percentile}$  for the corresponding sex and gestational age. We gathered information by a specific electronic record on maternal age, pregestational height and weight, pregestational body mass index (BMI), chronic arterial hypertension, pregnancy induced hypertension (PIH) (including preeclampsia), gestational age at delivery, delivery (vaginal / caesarean section), and newborn characteristics (birth weight, sex, Apgar score, perinatal mortality, major congenital malformations). Gestational age was defined as completed weeks, based on the last menstrual period or on the earliest ultrasound assessment if discordant. Pregestational weight was self-reported and trained nurses measured height at the first prenatal visit. Chronic hypertension was defined as treated hypertension before pregnancy or arterial blood pressure  $\geq 140/90$  mm Hg in the first 20 weeks of pregnancy. After a 50-g glucose challenge test (GCT), women who had a venous plasma glucose  $\geq 7.8$  mmol/l were scheduled for a diagnostic 100-g, 3-h oral glucose tolerance test (OGTT). National Diabetes Data Group (NDDG) (fasting: 5.8 mmol/l, 1-h: 10.6 mmol/l, 2-h: 9.2 mmol/l, 3-h: 8.1 mmol/l) criteria was considered.[24] Gestational diabetes mellitus (GDM) was

defined when  $\geq 2$  plasma glucose measurements were equal to or higher than cut-off points. Three glucose tolerance groups were defined: women with GDM according to NDDG criteria receiving usual care (NDDG-GDM) and two untreated groups, representing a gradient of carbohydrate tolerance. Negative screenees had a glucose value below 7.8 mmol/l after a 50g glucose oral challenge (GCT). False positive screenees (non diabetic positive screenees) had a positive GCT but a negative oral glucose tolerance test (OGTT) by NDDG criteria and did not receive specific treatment. Carpenter and Coustan criteria for GDM were not considered since we previously reported that they were not associated with significant morbidity in this population.[15] BMI was categorized according to World Health Organization (underweight  $< 18.5$  kg/m<sup>2</sup>, normal weight 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>, overweight 3: 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> and obesity  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).[25]

Statistical analysis was performed with the SPSS package (SPSS Chicago, Ill., USA). In order to test the statistical significance of the results  $\chi$  square test or Fisher exact test were used as appropriate. For continuous variables the T-test or Mann Whitney were used when appropriate. Multivariate logistic regression models were constructed to predict macrosomia, LGA and SGA. Afterwards, separate multivariate logistic regression models with multiple predictors with a enter method were used in boys and girls to find independent associations between fetal sex and macrosomia, LGA and SGA. All potentially predictive variables (glucose tolerance category, prepregnancy BMI categories, maternal age, gestational age at delivery and pregnancy induced hypertension) were introduced in the model. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were computed; p value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Table 1 compares the maternal and newborn characteristics according to sex. No significant differences were observed in maternal age, prepregnancy BMI, glucose tolerance status, or hypertensive disorders. Female and male newborns were not different in gestational age and, as expected, male newborns were heavier and displayed a higher rate of macrosomia than female ones (7.3 vs. 3.5%). Male fetuses had also significant higher rates of both LGA (15.4 vs. 13.8%) and SGA (7.3 vs. 6.4%) (Table

1). Crude univariate analyses showed that both pregestational BMI and maternal glucose tolerance status were associated with macrosomia and LGA in both male and female fetuses. However, multiple regression models adjusted by confounding factors showed important differences depending on the sex of the newborn. In table 2 the multivariate prediction of the three outcomes studied according to sex is shown. In male newborns, macrosomia was strikingly directly predicted by gestational age, prepregnancy

BMI category and maternal glucose tolerance. In contrast, in females, maternal glucose tolerance was not a predictor of macrosomia (table 2). The multivariate prediction of LGA (table 2) did not show differences according to sex, except for glucose tolerance. Overall, glucose tolerance test was not a predictor of abnormal birth weight in both males and females. However, from non-treated women with altered glucose challenge test but not fulfilling criteria for GDM, the risk for LGA was increased among males but not females newborns. In the prediction of SGA (Table 2) maternal obesity was associated with a lower risk in male but not in female fetuses.

### **Discussion**

In the current study, maternal glucose tolerance status and maternal BMI modify the risk of macrosomia, LGA and SGA according to fetal sex. Maternal glucose tolerance status was consistently associated to these three outcomes in male but not in female fetuses. The lack of association of glucose tolerance with birth weight outcomes in female newborns could not be attributed to an insufficient statistical power of the sample, since this study had enough statistical power to detect increases in risk as low as 25% for some outcomes. In fact most of the null association in female newborns showed odds ratios close to one. All associations went in the expected direction, with the exception of GDM being non-significantly associated with SGA in male infants. This can be reconciled with the fact that although GDM is a risk factor for increased BW, too tight maternal metabolic control has also been reported to induce restriction of fetal growth.[26]

All other predictors had the expected influence in the rate of macrosomia, LGA and SGA, and the influence was similar for male and female fetuses with the single exception of maternal BMI not reaching significance for SGA prediction in females. Our findings would be in line with a higher frailty of male fetuses to external influences. In humans, like in mammals, the sex ratio is biased towards females in unfavourable circumstances such as increased parental age, reduced maternal energy stores and seasons unfavourable for reproduction.[27-30] Along the same lines, it has recently been reported that in human pregnancy, there is a selective loss of male fetuses in situations of acute stress.[31]

Overall, these findings indicate that male fetuses are more sensitive to maternal environment with maternal pregestational BMI influencing the risk of macrosomia, LGA and SGA, and maternal glucose tolerance status influencing their rates of macrosomia, LGA and SGA. On the other hand, female fetuses appear to be less sensitive (or more resilient) to these well-known predictors of fetal growth, especially to maternal glucose tolerance. In clinical terms, there is strong evidence that the incidence and prevalence of obesity is increasing in most of the countries where nutritional status is being monitored. It is well known that increased BMI also conveys a higher risk of diabetes.[32] We describe here that, once GDM was diagnosed and treated in women carrying female fetuses, no increased risk of abnormal fetal weight was observed. However, in those carrying male fetuses, we observed an increased risk of both macrosomia and LGA. We do not know what would happen in untreated GDM patients. We speculate that the risk would have been even higher in male than female fetuses. If these findings are confirmed in other prospective studies, a differential approach in the treatment and/or surveillance of GDM according to fetal sex is warranted.

Sexual dimorphism for insulin sensitivity, growth hormone – insulin growth factor – I axis and cytokines is well-known and could play a role in our findings. Maternal insulin sensitivity has been proposed as a major environmental factor in fetal size.[21] In an analysis of factors affecting fetal growth in women with normal glucose tolerance or gestational diabetes, late pregnancy insulin sensitivity index had the strongest correlation with fat accretion in male fetuses.[19, 20] It has been suggested that an

increased metabolic rate might cause an increased vulnerability of male infants during critical stages of development.[10] In addition, a prolongation of pregnancy could increase the exposure of the fetus to higher levels of glucose, insulin and different metabolic alterations if gestational diabetes is present. Interestingly, pregnancies of male fetuses are associated with prolongation of pregnancy.[3]

The potential implications for fetal growth are obvious. However, in our study, no differences in gestational age according to fetal sex were observed. Furthermore, all regression analysis models were adjusted for gestational age.

Other physiological mechanisms have been related to different fetal size according to fetal sex and glucose tolerance status. The growth hormone (GH), insulin-like growth factors (IGF) and their proteins (IGFBP) are essential for fetal growth and development. Birth weight has been reported to correlate with serum GH, IGF-I and IGF-II concentrations.[33, 34] A sexual dimorphism has been described in the GH-IGF axis and related to fetal size.[33-36] There exists

the possibility that the influence of the GH-IGF system on fetal growth may be the result of the interaction between maternal physical constraints, placental function, several fetal regulatory systems and genotype.[36-39] A strong relationship between maternal factors and postnatal serum IGF-I and IGFBP-3 has been revealed. On the other hand, obesity and diabetes mellitus have been recognized as chronic inflammatory conditions strongly related to innate immune response.[40] Inflammatory reactions have been reported to reduce GH-IGF-I axis in preterm infants.[41]. Defective placentation has been related to alterations in innate immune system, and activation of chronic inflammation.[42] There is some evidence that prenatal cytokine exposure results in obesity and gender-specific programming. In experimental studies, cytokines led to increased insulin sensitivity of female fetuses but to insulin resistance in male fetuses. Interestingly, tissues from patients with gestational diabetes released greater amounts of TNF-alpha in response to high glucose.[43] We hypothesise that this maternal cytokine might lead to different effects in male and female fetuses.

In conclusion, we report a sexual dimorphism in the influence of maternal glucose tolerance status on abnormal birth weight while other predictors seem to exert

a similar influence. A closer surveillance of fetal growth might be warranted in pregnant women with abnormal glucose tolerance carrying a male fetus.

**What this paper adds**

The study shows that there is sexual dimorphism in the influence of maternal glucose tolerance status on abnormal birth weight.

**Policy implications.**

Our results have implications in terms of actions to improve surveillance of fetal growth in pregnant women with abnormal glucose tolerance carrying a male fetus. Furthermore, our results can contribute to a better understanding of some pathways that link maternal conditions with birth weight and health outcomes in adulthood.

## References

1. Cooperstock M, Campbell J: Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 189-93.
2. Tan H, Wen SW, Walker M, Fung KF, Demissie K, Rhoads G: The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 327-32.
3. Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M: Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002; 187: 1081-3.
4. Sheiner E, Levy A, Feinstein U, Hallak M, Mazor M: Risk factors and outcome of failure to progress during the first stage of labor: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 222-6.
5. Feinstein U, Sheiner E, Levy A, Hallak M, Mazor M: Risk factors for arrest of descent during the second stage of labor. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 7-14.
6. Sheiner E, Levy A, Katz M, HersHKovitz R, Leron E, Mazor M: Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 366-9.
7. HersHKovitz R, Silberstein T, Sheiner E, et al.: Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 36-9.
8. Khoury MJ, Marks JS, McCarthy BJ, Zaro SM: Factors affecting sex differential mortality: the role of respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 777-82.
9. Perelman RH, Palta M, Kirby RS, Farrel PM: Discordance between male and female deaths due the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1986; 78: 238-44.
10. Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BW, Buiendijk SE, van der Pal-de Bruin KM: Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1605-7.
11. Lieberman E, Lang JM, Cohen AP, Frigoletto J, Fredric D., Acker D, Rao R: The association of fetal sex with the rate of cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1997; 176: 667-71.
12. Eogan MA, Geary MP, O'Connell MP, Keane DP: Effect of fetal sex on labour and delivery: retrospective review. *BMJ* 2003; 326: 137.
13. Cui W, MA CX, Tang Y, et al.: Sex differences in birth defects: a study of opposite -sex twins. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 876-80.

14. Quinones JN, Stamilio DM, Coassolo KM, Macones GA, Odibo AO: Is fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1233-7.
15. Ricart W, López J, Mozas J, et al.: Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia* 2005; 48: 1135-41.
16. Bracero LA, Cassidy S, Byrne DW: Effect of gender on perinatal outcome in pregnancies complicated by diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 10-4.
17. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191: 964-8.
18. Ong K, Dunger D: Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(Suppl\_3): U131-9.
19. Catalano P, Drago NM, Amini SB: Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1464-70.
20. Catalano PM, Huston-Presley L, Thomas A, Fung C: Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition. *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl 2): B85-B90.
21. Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J: Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J. Nutr.* 2003; 133: 1674S-83.
22. Ricart W, López J, Mozas J, et al.: Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2005; 48: 1736-42.
23. Santamaria Lozano R, Verdú Martín L, C. MC, García López G: Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Badalona: Ed. Artes Gráficas Beatulo, 1998.
24. National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
25. Physical status: *The use and interpretation of anthropometry*. Report of a World Health Organization Expert Committee. World Health Organization: Geneva. World Health Organ Tech Rep Ser 1995; 854.

26. Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M: Glycemic control in gestational diabetes mellitus-how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 646-53.
27. Juntunen KST, Kvist AP, Kauppila AJI: A shift from male to female majority in newborns with the increasing age of grand multiparous women. *Hum Reprod* 1997; 12: 2321-3.
28. Nicolich MJ, Huebner WW, Schnatter RA: Influence of parental and biological factors on the male birth fraction in the United States: an analysis of birth certificate data from 1964 through 1988. *Fertil Steril* 2000; 73: 487-92.
29. Gibson MA, Mace R: Strong mothers bear more sons in rural Ethiopia. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 270 (Suppl 1): S108-S9.
30. Cagnacci A, Renzi A, Arangino S, Alessandrini C, Volpe A: Interplay between maternal weight and seasons in determining the secondary sex ratio of human offspring. *Fertil Steril* 2005; 84: 246-8.
31. Catalano R, Bruckner T: Secondary sex ratios and male lifespan: Damaged or culled cohorts. *PNAS* 2006; 103: 1639-43.
32. Zimmet, P., K. G. M. M. Alberti, and J. Shaw. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001, 414: 782-787.
33. Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, Andersson A-M, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A: Longitudinal Study of Serum Placental GH in 455 Normal Pregnancies: Correlation to Gestational Age, Fetal Gender, and Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2734-2739 .
34. Boyne MS, Thame M, Bennett FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE: The Relationship among Circulating Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I, IGF-Binding Proteins-1 and -2, and Birth Anthropometry: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1687-91.
35. Geary MPP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JCP, Hindmarsh PC: Sexual Dimorphism in the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Axis at Birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3708-14.
36. Verhaeghe J, Loos R, Vlietinck R, Van Herck E, van Bree R, De Schutter AM: C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding

protein-1 in cord serum of twins: Genetic versus environmental regulation, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996, 175:1180-1188.

37. Verhaeghe J, Pintiaux A, van Herck E, Hennen G, Foidart J-M, Igout A: Placental GH, IGF-I, IGF-Binding Protein-1, and Leptin during a Glucose Challenge Test in Pregnant Women: Relation with Maternal Body Weight, Glucose Tolerance, and Birth Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:2875-2882.

38. Verhaeghe J, Van Herck E, Billen J, Moerman P, Van Assche FA, Giudice LC: Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003, 188:485-491.

39. Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D: Size at Birth and Cord Blood Levels of Insulin, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-Binding Protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the Soluble IGF-II/Mannose-6- Phosphate Receptor in Term Human Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:4266-4269.

40. Fernandez-Real JM, Ricart W: Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003, 24:278-301.

41. Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellstrom A: The Role of Maternal Factors, Postnatal Nutrition, Weight Gain, and Gender in Regulation of Serum IGF-I among Preterm Infants. *Pediatr Res* 2005, 57:605-610.

42. Kim YM, Romero R, Oh SY, Kim CJ, Kilburn BA, Armant DR, Nien JK, Gomez R, Mazor M, Saito S, Abrahams VM, Mor G: Toll-like receptor 4. a potential link between "danger signals", the innate immune system, and preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2005, 193:921-927.

43. Dahlgren J, Nilsson C, Jennische E, Hoi-Por H, Eriksson E, Niklasson A, Björntorp P, Wikland KA, Holmäng A: Prenatal cytokine exposure results in obesity and gender specific programming. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001, 281:E326-E334.

“The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its licensees, to permit this article (if accepted) to be published in JMG and any other BMJPG products and to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence (<http://jmg.bmjournals.com/ifora/licence.pdf>)”

**Table 1.** Descriptive characteristics of the Spanish multicenter study population according to maternal clinical variables related to fetal weight (age, pregestational body mass index, glucose tolerance status, hypertension) and newborn variables (gestational age, ponderal characteristics) taking into account fetal sex.

| Characteristics   | Male sex<br>n=4,793 | Female sex<br>n= 4,477 | P       |
|---|---------------------|------------------------|---------|
| Maternal age [mean (SD)], years                               | 29.4 (5.3)          | 29.4 (5.3)             | 0.96    |
| Pregestational body mass index [mean (SD)], kg/m <sup>2</sup> | 23.9 (4.2)          | 24.0 (4.4)             | 0.35    |
| Height [mean (SD)], cm  | 161.8 (6.2)         | 161.5 (6.3)            | 0.94    |
| Weight [mean (SD)], kg  | 62.6 (11.5)         | 62.7 (11.9)            | 0.70    |
| Body mass index, %  |                     |                        |         |
| Underweight (< 18.5 kg/m <sup>2</sup> )                       | 3.3                 | 3.4                    |         |
| Normal (18.5-24.9 kg/m <sup>2</sup> )                         | 66.4                | 65.6                   | 0.50    |
| Overweight (25-29.9 kg/m <sup>2</sup> )                       | 22.1                | 21.8                   |         |
| Obesity (≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )                             | 8.3                 | 9.2                    |         |
| Glucose tolerance, %  |                     |                        |         |
| Normal  | 68.3                | 69.0                   |         |
| False positive  | 22.8                | 22.5                   | 0.76    |
| NDDG-GDM  | 8.9                 | 8.5                    |         |
| Pregestacional hypertension, %                                | 0.9                 | 0.8                    | 0.61    |
| Gestational hypertension, %                                   | 2.2                 | 1.8                    | 0.17    |
| Hypertension, %   | 3.1                 | 2.6                    | 0.13    |
| Gestational age [mean (SD)], weeks                            | 39.5 (1.8)          | 39.5 (1.8)             | 0.16    |
| Birth weight [mean (SD)], g                                   | 3301 (504)          | 3174 (471)             | <0.001  |
| Weight adjusted to 50 <sup>th</sup> pct [mean (SD)]           | 99.6 (13.5)         | 99.7 (13.6)            | 0.59    |
| Weight adjusted to 50 <sup>th</sup> pct>100, %                | 47.3                | 45.5                   | 0.044   |
| Macrosomia, %   | 7.3                 | 3.5                    | <0.0001 |
| Large for gestational age, %                                  | 15.4                | 13.8                   | 0.013   |
| Small for gestational age, %                                  | 7.3                 | 6.4                    | 0.038   |

False positive: positive glucose challenge test but a normal glucose tolerance test. NDDG-GDM: Gestational diabetes mellitus according to National Diabetes Data Group criteria.

**Table 2. Multivariate logistic regression models with multiple predictors with a enter method were used in boys and girls to find independent associations between fetal sex and Macrosomia, LGA and SGA. All potentially predictive variables (glucose tolerance category, prepregnancy body mass index categories, maternal age, gestational age at delivery and pregnancy induced hypertension) were introduced in the model**

|                                       | MACROSOMIA                    |                                 | LARGE FOR GESTATIONAL AGE     |                                 | SMALL FOR GESTATIONAL AGE     |                                 |
|---------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
|                                       | Male<br>Odds ratio<br>(95%IC) | Female<br>Odds ratio<br>(95%IC) | Male<br>Odds ratio<br>(95%IC) | Female<br>Odds ratio<br>(95%IC) | Male<br>Odds ratio<br>(95%IC) | Female<br>Odds ratio<br>(95%IC) |
| <b>Pregestational Body Mass Index</b> |                               |                                 |                               |                                 |                               |                                 |
| Underweight                           | 0.36<br>(0.11-1.16)           | 0.66<br>(0.16-2.75)             | 0.54<br>(0.28-1.05)           | 0.61<br>(0.32-1.18)             | 1.92<br>(1.12-3.27)           | 1.50<br>(0.82-2.72)             |
| Normal                                | 1                             | 1                               | 1                             | 1                               | 1                             | 1                               |
| Overweight                            | 1.37<br>(1.03-1.82)           | 1.47<br>(0.94-2.31)             | 1.37<br>(1.11-1.67)           | 1.52<br>(1.22-1.89)             | 0.85<br>(0.63-1.14)           | 0.82<br>(0.58-1.14)             |
| Obesity                               | 1.97<br>(1.37-2.85)           | 3.27<br>(2.01-5.31)             | 2.37<br>(1.81-3.11)           | 1.89<br>(1.41-2.54)             | 0.56<br>(0.34-0.94)           | 0.66<br>(0.39-1.10)             |
| <b>Maternal glucose tolerance</b>     |                               |                                 |                               |                                 |                               |                                 |
| Normal                                | 1                             | 1                               | 1                             | 1                               | 1                             | 1                               |
| False positive                        | 1.53<br>(1.16-2.03)           | 0.98<br>(0.62-1.56)             | 1.25<br>(1.02-1.53)           | 1.10<br>(0.88-1.38)             | 0.77<br>(0.56-1.06)           | 1.01<br>(0.73-1.41)             |
| Gestational diabetes                  | 1.67<br>(1.12-2.49)           | 1.04<br>(0.56-1.96)             | 1.01<br>(0.75-1.37)           | 1.16<br>(0.85-1.59)             | 1.41<br>(0.96-2.08)           | 1.04<br>(0.64-1.69)             |

*False positive: Non treated women with altered glucose challenge test but not fulfilling criteria for gestational diabetes mellitus.*

---

## **DISCUSIÓN GENERAL**

**La complejidad está en lo que no concluye todavía, está en la enfermedad.**

Alberto Barrera Tyska

**Nos queda mucho por investigar y sólo se puede prever que al final sabremos  
más que al principio.**

Stuart Kaufmann

El manejo clínico de la DG persiste desde hace más de 40 años en permanente discusión. Los cambios mantenidos a lo largo de los años de los criterios diagnósticos, del análisis de los riesgos reales sobre la madre y el feto, del conocimiento de la interacción con otros factores de riesgo y de las diferentes aproximaciones al tratamiento están obligando a un esfuerzo constante por parte de la comunidad clínica y científica para llegar a un consenso en el manejo de la DG. Es indispensable la obtención de evidencias científicas sólidas que contribuyan a sentar las bases del manejo clínico. El proyecto presentado en esta tesis intenta dar respuesta a algunos de los problemas planteados, con el valor añadido de que está realizado en una amplia población de nuestro propio entorno. En concreto, intenta dar respuesta a importantes cuestiones de interés en el desarrollo de estrategias de control y tratamiento. En primer lugar se ha analizado cual es el impacto clínico que tiene la hiperglucemia leve sobre las complicaciones fetales y maternas en la DG. Es decir, ha valorado la necesidad de adoptar los criterios diagnósticos más estrictos definidos por Carpenter & Coustan, que han sido recomendados por importantes sociedades científicas como la ADA. En segundo lugar, ha explorado cual es el papel de la obesidad materna pregestacional en el desarrollo de las complicaciones maternas y fetales. En tercer lugar, ha identificado el papel del sexo fetal en su propio desarrollo en el contexto de DG y/o obesidad materna. Por último, en cuarto lugar, como objetivo secundario, ha definido la prevalencia real de la DG en nuestro medio hospitalario con los criterios clásicos de la NDDG y cual sería el impacto sobre la prevalencia si se asumieran los criterios de Carpenter y Coustan defendidos por la ADA.

### **La población estudiada**

Este estudio prospectivo ha sido desarrollado en 16 hospitales generales de la red de la sanidad pública española. Están representadas un gran número de comunidades autónomas del Estado Español (Andalucía, Aragón, Canarias, Castilla La Mancha, Cataluña, Euskadi, Galicia, Madrid y Valencia). La población estudiada representa por lo tanto la población gestante hospitalaria española. No obstante, la muestra de más de

9.000 mujeres gestantes posiblemente represente también de manera adecuada a la población gestante general, como lo establece la similitud de las frecuencias de las complicaciones encontradas respecto a las publicadas en la base de datos perinatal nacional del mismo año (Medina et al 2004). Esta base incluye 153.389 partos y representa el 36,4% de todos los partos producidos en España. En este documento se las frecuencias de complicaciones recogidas fueron: 20,3 % de cesáreas (vs. un 20 % en la población estudiada en esta tesis), un 8,08% de partos pretérmino (vs. 5,03%), un 6,07 % de recién nacidos con macrosoma (vs. 5,4 %), prevalencia de neonatos con un índice de Apgar 1' <7 del 5,6 % (vs. 4 %) y con un índice Apgar 5' <7 del 1,36 % (vs. 1,3 %) y una mortalidad perinatal del 0,76 % (vs. 0,4 %). En general las frecuencias de las complicaciones observadas en esta tesis son similares a las publicadas en la base de datos nacional perinatal. No obstante, se percibe una menor frecuencia de partos pretérmino, en la frecuencia de recién nacidos con un índice Apgar <1' patológicos y también en la tasa de mortalidad perinatal. Estas diferencias pueden ser atribuidas a que el estudio de esta tesis se restringió a mujeres gestantes con menor riesgo, ya que se excluyeron aquellas con gestación gemelar y con diabetes pregestacional.

### **La hiperglucemia leve y las complicaciones gestacionales**

El análisis del potencial impacto de las hiperglucemias leves, definido por aquellas mujeres gestantes que cumplían los criterios de Carpenter y Coustan, pero que no cumplían los definidos por la NDDG, sobre la morbilidad materna y fetal concluye que la adopción de los criterios diagnósticos más estrictos no añade un beneficio en términos de prevención de las complicaciones maternas o fetales durante la gestación. En el análisis no ajustado se observó un aumento de macrosomas y de LGA, aunque no de cesáreas. Sin embargo, en el modelo analítico multivariante ajustado por otros factores de riesgo, este subgrupo de mujeres no presentaba un mayor riesgo para la aparición de recién nacidos macrosomas, parto prematuro o parto por cesárea. Comentar que se mantuvo como factor independiente para la aparición de hipertensión inducida durante la gestación. Obviamente este problema puede ser diagnosticado y tratado de manera

independiente del diagnóstico de DG. Asimismo, la relación encontrada entre las gestantes con hiperglucemia leve y los recién nacidos con LGA también se mantuvo de manera significativa e independiente de otros factores de riesgo. Sin embargo, el hecho de que no exista un aumento de la tasa de cesáreas ni de otras complicaciones graves fetales, medidas mediante el índice Apgar, le restan una auténtica importancia clínica. En concreto la frecuencia de distocia del hombro (datos no mostrados), complicación relacionada frecuentemente con la presencia de LGA fue muy inferior a la publicada en otras series. Por ejemplo fue del 0,3% en este estudio y del 1,3% en un estudio publicado recientemente y diseñado para conocer la relación entre la hiperglucemia leve y las diferentes complicaciones durante la gestación (HAPO Study Cooperative Research Group 2008). Además, en esta tesis la presencia de distocia del hombro tan sólo se relacionó de manera significativa con la presencia de obesidad mórbida (1,9% vs. 0,3 en el grupo de normopeso). Por el contrario, ninguno de los diferentes grados de alteración a la glucosa presentó una mayor frecuencia de esta complicación (0,2% en la DG definida por criterios NDDG, el 0% en el grupo de mujeres con intolerancia leve y el 0,3% de la población sin alteraciones en el metabolismo de la glucosa). En un modelo de análisis multivariante la presencia de LGA no añadió un mayor riesgo de esta complicación. En un estudio muy reciente realizado sobre población centroeuropea, se defendió una vez más la estrategia de considerar la hiperglucemia leve como factor de riesgo, precisamente por el mayor porcentaje de LGA en este grupo de mujeres gestantes, a pesar de que no se estableció ninguna asociación con las complicaciones clínicas relevantes (Kautzky-Willer et al 2008). Por otro lado es importante recordar el riesgo potencial de presentar un feto de bajo peso (SGA) en aquellas mujeres sometidas a un tratamiento para controlar la glucemia (Langer et al 1989). En este sentido es conveniente recalcar que el ambiente nutricional intrauterino programa los procesos biológicos que persisten en la edad adulta (Barker 1992, Waterland & Jirtle 2003, Waterland & Jirtle 2004). La hipótesis del fenotipo ahorrador propone que los déficits nutricionales durante la edad fetal resultan en un crecimiento somático fetal reducido, que se manifiesta por un bajo peso al nacer (SGA) y se programan una serie de procesos metabólicos centrales que serán la causa de un mayor riesgo de desarrollo de resistencia

a la insulina y dislipemia. Son mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN, a través de los que los factores ambientales fetales influyen el fenotipo adulto. Fenotipo que se caracteriza por una mayor resistencia a la insulina y trastornos en el metabolismo de la glucosa (Hovi P et al 2007). Afortunadamente en la serie de esta tesis no se ha observado este fenómeno no deseado. En concreto la frecuencia de SGA entre las mujeres diagnosticadas de DG no fue diferente a la del grupo control (7,2% y 7% respectivamente), aunque sí algo superior a aquellas mujeres consideradas falsamente positivas (5,7%) o con hiperglucemia leve no tratada (6,5%). Hay que recordar que el cálculo tanto de la LGA como de la SGA se realiza sobre una referencia poblacional previa. Cuando se compara la distribución de los datos obtenidos en esta tesis con la distribución de los datos que se utilizan como referencia, se observa que la curva de la distribución actual se ha aplanado y se ha desplazado hacia la derecha (datos no publicados). Existe una mayor frecuencia de lo esperado de SGA pero muy especialmente de LGA. Quizás las tablas de referencia han quedado desfasadas. Existen importantes evidencias respecto al aumento de la obesidad en la población general, y posiblemente este hecho está condicionando un aumento del peso fetal, lo que obliga a revisar las tablas de referencia y corregirlas en base a criterios de impacto clínico.

Las evidencias necesarias para poder definir adecuadamente la práctica clínica parecía que serían recogidas definitivamente con los resultados del estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*, conocido como HAPO (Hapo Study Cooperative Research Group 2008). Los investigadores de este estudio estudiaron la evolución sin tratamiento de 23.000 mujeres gestantes con unos valores de la concentración de la glucosa inferiores a 200 mg/dl (11,1 mmol/l) a las 2 horas de una SOG<sub>75</sub>. El objetivo principal fue conocer si en este grupo de mujeres la hiperglucemia leve y moderada se relacionaba con la presencia de diferentes complicaciones propias de la DG. Este importante trabajo ha demostrado, que en la gestación existe una relación continua entre las concentraciones de glucemia plasmática y el riesgo de efectos adversos definidos como frecuencias de LGA, de partos por cesárea, de hipoglucemias neonatales y concentración de Péptido-C en suero de cordón umbilical. Estas asociaciones se mantuvieron incluso cuando se ajustaron por otros factores de

riesgo como son el IMC materno, la macrosomía previa y los antecedentes de DG. Se confirma el rol de la glucemia en el desarrollo de las complicaciones gestacionales. Pero en un análisis crítico de los resultados publicados en este estudio, se mantienen las dudas sobre si se justifica el mantener una estrategia diagnóstica que obligue a tratar las mujeres con grados leves de intolerancia a la glucosa, ya que no se explora el efecto de un potencial tratamiento (Ecker & Greene 2008). Previamente el estudio *Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)*, que evaluó el valor de la hiperglucemia leve en mujeres gestantes con una metodología similar al estudio HAPO, demostró como la mejora en las complicaciones fetales con el tratamiento de mujeres en el rango no diabético de hiperglucemia fue sólo moderado (Crowther et al 2005, Ecker & Greene 2008). Además, en este estudio, el tratamiento de este grupo de mujeres con hiperglucemia leve, no significó una disminución del número de cesáreas. En esta misma línea, en el estudio HAPO el aumento del riesgo de cesáreas provocado por la hiperglucemia leve también fue moderado (OR ajustado 1,07 – 1,10 por cada desviación estándar de aumento de la glucemia) (HAPO Study Cooperative Group 2008). Por último, al igual que en otros trabajos y a pesar de que el análisis esté ajustado por otros factores de riesgo, con la metodología utilizada en el estudio HAPO, no se puede descartar que las asociaciones encontradas sean casuales y no causales (Ecker & Greene 2008).

Siguiendo con el análisis del objetivo de este estudio de valorar el impacto de la hiperglucemia leve, es pertinente comentar los interesantes datos sobre las malformaciones y mortalidad perinatal que se presentaron en la primera publicación aunque de una manera no explícita. Por su importancia merecen destacarse en esta discusión. En la serie analizada no se encontró un aumento de la frecuencia de malformaciones mayores ni de mortalidad perinatal en relación con los diferentes grados de intolerancia a los hidratos de carbono, incluyendo el grupo diagnosticado de DG por los criterios clásicos de la NDDG y sometido a tratamiento. Merece ser subrayado que el grupo de hiperglucemia leve, aquél que cumplía los criterios más estrictos de Carpenter y Coustan pero no los de la NDDG, presentó una frecuencia algo inferior respecto al grupo control de malformaciones congénitas mayores (0,8% vs.

1,6%) y de muerte perinatal (0,0% vs. 0,4%). En otro estudio realizado en nuestro entorno las malformaciones congénitas mayores en la DG solo se relacionaron de manera significativa e independiente con la obesidad materna y la diabetes *mellitus* con hiperglucemia elevada (García-Petterson et al 2004). En el estudio HAPO, a pesar de cuantificarse 32 casos de malformaciones, lo que supone una frecuencia aproximada de 1,4%, tampoco se recogió en los resultados publicados su posible relación con la concentración de la glucosa. En este mismo estudio se objetivó una mortalidad perinatal semejante a la observada en el grupo control de esta tesis (0,56% vs. 0,4%) y se reconoció explícitamente no haber encontrado un aumento del riesgo de muerte perinatal en relación con el aumento de la concentración de la glucosa materna (HAPO Study Cooperative Research Group 2008). A pesar de la similitud de los resultados hay que clarificar que el estudio presentado en esta tesis no fue diseñado para poder investigar la posible relación entre las malformaciones mayores y la mortalidad perinatal con la concentración de la glucosa. Es posible que le falta potencia estadística para este análisis. Una vez más hay que repetir que faltan estudios diseñados al respecto para tener evidencias sólidas, pero los datos actuales apuntan hacia la gravedad de la hiperglucemia franca y el escaso impacto clínico de la hiperglucemia leve.

Las conclusiones de esta tesis respecto al impacto clínico de la hiperglucemia leve, aunque discrepan de ciertos posicionamientos, especialmente de algunas sociedades científicas más influyentes, como por ejemplo la ADA, sí que están de acuerdo con el resultado de otras experiencias y con la opinión de otros investigadores. Los resultados son coherentes con los encontrados en varias revisiones sistemáticas publicadas por la *Cochrane*, por la *Preventive Services Task Forces* y otras realizadas por distintos autores (Hillier et al 2008, Hollander et al 2007, Scott et al 2002, Tuffnell et al 2005). En su conjunto se han cuestionado el auténtico beneficio del proceder clínico defendido por la ADA y otras sociedades por falta de evidencias sólidas. Debido a la escasa repercusión clínica sobre las complicaciones obstétricas y fetales son voces críticas con el hecho de tratar la hiperglucemia leve. Incluso, algún autor se ha atrevido a proponer la retirada del cribado mediante la sobrecarga de glucosa y realizar tratamiento médico exclusivamente en aquellas mujeres gestantes que cumplen los criterios estándar de

diabetes *mellitus*, hasta que no existan evidencias definitivas que demuestren que el tratamiento de las concentraciones de glucemia propias de intolerancia hidrocabonada sean beneficiosos para el desarrollo fetal y/o la madre (Hollander 2007). No hay que olvidar que existen datos objetivos que reconocen como las mujeres gestantes sometidas a estas técnicas de cribado y tratamiento no están libres de complicaciones. Pueden presentar una percepción negativa de su propia salud, si bien es cierto que existen datos que no confirman este hecho (Crowther et al 2005, Fachnie et al 1988, Hatem et al 1988, Kerbel et al 1997, Langer & Langer 1994, Sjögren et al 1994). Otras consecuencias negativas son el ya comentado problema de provocar fetos con bajo peso (LGA) y el aumento de la tasa de cesáreas electivas (Naylor et al 1996). En relación a este estilo de práctica clínica obstétrica que conlleva un aumento no justificado de la indicación de cesárea, no es exactamente lo que hallado en la serie estudiada. En ésta apareció una mayor indicación de cesárea en mujeres diagnosticadas de DG sólo cuando existía un feto macrosoma (44,4% vs. 27,1%), pero es muy similar si no había un diagnóstico prenatal de macrosoma (23,3% vs. 19,3%). Estos datos, hasta el momento no publicados, ponen en valor la calidad de la indicación de los servicios de obstetricia del entorno español respecto a otros países.

Con el conjunto de experiencias clínicas publicadas en relación al impacto clínico de la hiperglucemia leve sobre la evolución de la gestación y dado que los grandes estudios poblacionales publicados recientemente no parece que hayan resuelto de una manera sólida las incertidumbres, se podría afirmar que se mantienen las dudas sobre cuáles han de ser los criterios diagnósticos y cuándo iniciar un tratamiento dirigido a la disminución de la glucemia. Es necesario la realización de ensayos clínicos controlados que demuestren beneficios clínicos. Hasta entonces, de manera coherente con las revisiones sistemáticas, la conducta clínica que parece más prudente es la de no cambiar más estos criterios (Ecker & Greene 2008, Hillier et al 2008, Hollander et al 2007, Scott et al 2002). Conclusión que también se ha defendido en el trabajo presentado en esta tesis.

### **La obesidad materna pregestacional y su relación con las complicaciones gestacionales**

En la introducción ya se han comentado las numerosas evidencias del rol de la obesidad sobre las diferentes complicaciones maternas y fetales. En los resultados publicados de esta tesis se evidencia cuáles son las relaciones independientes entre los diferentes grados de intolerancia a la glucosa y de obesidad, y otros factores de riesgo en relación a las complicaciones de la gestación. Los resultados son explícitos. Ambos problemas, los trastornos del metabolismo de la glucosa y la obesidad se asocian de manera independiente con un mayor riesgo de complicaciones. Sin embargo, es oportuno destacar que la obesidad materna tiene un impacto esencial y que su interacción con la DG supone la presencia de las asociaciones más potentes con las complicaciones gestacionales descritas. Recordar el análisis presentado en la segunda publicación de esta tesis, donde se evaluó el impacto de la presencia de DG y de obesidad de manera aislada y de ambas entidades combinadas. En concreto se observó como la presencia de DG sin obesidad suponía por si misma un riesgo de macrosoma, LGA y cesárea, pero con un riesgo menor (OR de 1,32, 1,05 y 1,25 respectivamente) que la presencia de obesidad sin DG presentaba unos riesgos mayores (OR de 1,82, 1,65 y 1,29 respectivamente). Destacar que fue la presencia de ambas entidades la que supuso un mayor riesgo de todas ellas (OR de 2,16, 1,83 y 1,54 respectivamente). Sin embargo, en el mismo análisis, cuando se calculó la proporción de casos afectados por la exposición al factor de riesgo en la población fue sin duda alguna la obesidad la que presentó un mayor porcentaje de complicaciones. En concreto de macrosomía (AFp: 2,1%, 16,4% y 3,7% para DG sin obesidad, obesidad sin DG y ambas), LGA (AFp: 0,2%, 13,4% y 2,9% respectivamente) y de hipertensión inducida durante la gestación (AFP: 2,5%, 24,6% y 10% respectivamente). La existencia de ambas entidades, la obesidad materna y la DG, fue lo que se asoció con un mayor porcentaje de cesáreas (AFp: 1,89%, 2,52% y 5,11% respectivamente). Con estos datos no cabe duda que es la obesidad la que tanto en términos relativos (mayor riesgo) como en términos absolutos (mayor población afectada) tiene más repercusión sobre el desarrollo fetal (macrosomía, LGA), la tasa de cesáreas y la hipertensión inducida durante la gestación. Por lo tanto, dado que la morbilidad debida a la obesidad representa una mayor frecuencia de la

morbilidad fetal global, los beneficios en salud obtenidos de la reducción de esta morbilidad serán más importantes si se actúa sobre la obesidad, que si se realiza sobre la hiperglucemia, especialmente si esta es leve. Estos resultados son consistentes con otros estudios realizados donde se sugiere que el impacto del síndrome metabólico y la obesidad es mayor que el del control de la glucosa (Mathieu 2005). En el estudio HAPO se realizó el análisis del rol de la glucemia ajustado por otros factores de riesgo, entre los que se incluía la obesidad materna, pero en los resultados presentados no se analizó la relación de las mismas complicaciones con otros factores de riesgo de forma independiente (Hapo Study Cooperative Research Group 2008). Sin duda, se abre la discusión sobre la necesidad de crear unidades específicas de tratamiento de mujeres gestantes afectas de obesidad. Desafortunadamente en el caso de la obesidad existe el mismo problema que con la hiperglucemia, el de no tener evidencias clínicas sobre la causalidad o la casualidad de las asociaciones. Se necesitan estudios prospectivos aleatorizados donde se comparen mujeres gestantes con obesidad, tratadas con medidas higiénico-dietéticas respecto a un grupo control y que evalúen la evolución y complicaciones de la gestación y el parto.

### **El sexo fetal y su relación con las complicaciones gestacionales**

Un hecho frecuentemente observado es cómo el sexo fetal se relaciona con la patología materno-fetal. En concreto, el sexo fetal es un factor de riesgo independiente de diferentes complicaciones de la gestación. El sexo femenino parece tener ventajas sobre el sexo masculino con una mejor evolución clínica en el periodo perinatal, especialmente favorable si existe un parto prematuro (Di Renzo et al 2007). Las causas fisiológicas son desconocidas, pero parece que existe una mejor capacidad de adaptación y de defensa a los factores ambientales nocivos en los fetos femeninos. Cabe destacar un estudio realizado sobre más de 100.000 gestaciones donde se observó la asociación entre el sexo masculino y una mayor prevalencia de diabetes gestacional, macrosomía fetal, fallo de evolución del parto, prolapso de cordón y la aparición de nudos del cordón, menor índice Apgar y una mayor tasa de parto por cesárea (Sheiner et

al 2004 b). En el registro de la Universidad de Padua también se demostró una diferencia de complicaciones relacionadas con el sexo fetal. Al igual que en el anterior estudio cabe destacar una mayor prevalencia de DG, anomalías del cordón umbilical y una mayor prevalencia de preeclampsia, distrés respiratorio, malformaciones no cromosómicas y muerte fetal intrauterina (Di Renzo et al 2007). De una manera concordante con lo publicado, en esta tesis el análisis de las posibles asociaciones entre el sexo fetal y la presencia de las complicaciones gestacionales, se recogió como el sexo masculino respecto al femenino presentó de manera significativa una mayor frecuencia de macrosoma (7,3% vs. 3,5%), LGA (15,4% vs. 13,8%), SGA (7,3% vs. 6,4%), y de cesárea electiva (24,9% vs. 23%). Cabe destacar, que también presentó de una manera significativa una mayor presencia de malformaciones mayores (1,9 vs. 1,4%,  $p=0,043$ ), pero no con una mayor muerte perinatal (0,2% vs. 0,2%), ni con una mayor prevalencia de DG (11,5% vs. 11,6%) (datos no mostrados). Pero el valor original de este trabajo es que evaluó por primera vez la influencia del sexo fetal en el desarrollo de las complicaciones gestacionales en el contexto de alteraciones del metabolismo de la glucosa y de alteraciones del IMC materno. No se encontraron diferencias entre sexos en relación al impacto del IMC materno, pero es muy interesante el dato que, ajustado por otros factores de riesgo, la presencia de DG tratada se relacionó con un mayor riesgo de macrosoma y de LGA exclusivamente en el sexo masculino.

Este estudio no fue diseñado para conocer cuáles eran las causas del dimorfismo sexual hallado en relación a las complicaciones gestacionales. Por lo tanto las causas de la diferente interacción entre el sexo fetal y la DG son por el momento especulativas. Sin embargo, existen datos clínicos y experimentales que permiten realizar aproximaciones teóricas sobre la patofisiología de este original hallazgo. En este sentido se conoce como la sensibilidad a la insulina materna se ha relacionado como un factor ambiental clave en el desarrollo fetal (Catalano et al 2003). En un trabajo donde se estudió cuáles eran los factores que se relacionaban con el peso fetal en mujeres gestantes con tolerancia a la glucosa normal respecto a aquellas que presentaron un DG, el índice sensibilidad a la insulina al final de la gestación fue el factor que se relacionó con mayor intensidad con la grasa fetal en los fetos de sexo masculino (Catalano et al 1998, Catalano 2003).

Asimismo se ha sugerido que el aumento de la tasa metabólica aumenta la vulnerabilidad de los fetos de sexo masculino durante etapas críticas del desarrollo (Bekedam et al 2002). Es evidente que en el caso de que exista una DG la prolongación de la gestación aumenta la exposición del feto a unas concentraciones más elevadas de glucosa y de insulina, así como a diferentes alteraciones metabólicas propias de esta entidad. Es interesante conocer que se ha descrito como el feto masculino se asocia con una gestación más prolongada (Divon et al 2002). Sin embargo, en el estudio de esta tesis no se ha podido confirmar este dato. Se observó que los recién nacidos con macrosoma presentaron una semana más de media de gestación (40,4 vs. 39,4,  $p < 0,0001$ ), pero no se identificó ninguna diferencia cuando se comparó la edad gestacional en los recién nacidos macrosomas según el sexo fetal. Posiblemente este resultado se debe al evidente sesgo de la cesárea electiva que presentaron los casos de DG con macrosoma. Recordar que precisamente debido al potencial impacto del sexo fetal y de la edad gestacional, todos los análisis efectuados se ajustaron con estas variables.

Por otro lado, se han descrito otros mecanismos relacionados con el metabolismo de la glucosa y que son diferentes según el sexo fetal. Entre ellos destaca el eje hormona de crecimiento (GH) – factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I), esencial en el desarrollo fetal y en el que se ha demostrado un dimorfismo sexual (Boyne et al 2003, Chellakooty et al 2002, Geary et al 2003, Verhaeghe et al 1996). A su vez se ha demostrado como diferentes factores maternos interaccionan con los factores genéticos y se afectan diferentes sistemas de regulación fetal, como por ejemplo diferentes concentraciones de GH-IGF-I según el sexo fetal (Barrios et al 1996, Chellakooty et al 2002, Ong et al 2000, Ong et al 2004, Verhaeghe et al 1996, Verhaeghe et al 2002, Verhaeghe et al 2003). Existe la posibilidad de que las características maternas como la presencia de diabetes gestacional estén condicionando una diferente respuesta fetal según el sexo. En la fisiopatología de la obesidad y de la diabetes mellitus se produce una inflamación crónica de bajo grado que se relaciona con la respuesta de la inmunidad innata (Fernández-Real & Ricart 2003). Existen asimismo evidencias que relacionan la reacción inflamatoria con una alteración del eje GH - IGF-I

en el recién nacido (Engstrom et al 2005, Kim et al 2005, López-Bermejo et al 2004). Se ha constatado como la exposición fetal a diferentes concentraciones de citoquinas se relacionan con el peso fetal y también se ha descrito como en la DG existía un dimorfismo sexual en la concentración de las citoquinas prenatales que se relacionaba con una diferente adiposidad fetal (López Bermejo et al 2004, Ibañez et al 2008).

En conclusión la observación de este estudio que relaciona el sexo masculino con el impacto de la DG sobre el desarrollo fetal sugiere la necesidad de desarrollar estrategias de tratamiento diferenciadas según el sexo fetal. Obviamente al tratarse de una primera observación, debe ser demostrada en futuros estudios prospectivos diseñados adecuadamente antes de plantearse cualquier nueva estrategia.

### **La prevalencia de la DG**

Los datos obtenidos en esta tesis confirman la alta prevalencia de DG en nuestro medio, ya apuntada previamente en muestras poblacionales más escasas (Corcoy et al 1988, Díez et al 1989, Gorgojo Martínez et al 2002, Jiménez-Moleon et al 2002, Ricart et al 1999). En concreto, la prevalencia de DG identificada es del 8,8% con los criterios estándar de la NDDG. La aplicación de los criterios más estrictos de Carpenter y Coustan añade un 2,8%, lo que supone una prevalencia del 11,6% (aumento relativo del 31,8%). Esta alta frecuencia contrasta con la publicada para otras poblaciones de etnia caucásica, que en general están por debajo del 5%. No obstante, esta frecuencia es coherente con la mayor prevalencia de DG conocida en países europeos mediterráneos y también es concordante con la alta prevalencia conocida de diabetes *mellitus* tipo 2 en la población española, calculada entre el 8 y el 13% (Beischer NA et al 1996, Boronat et al 2006, Castell et al 1999, De Pablos-Velasco et al 2005, e-Atlas 2003, Larrañaga et al 2005, Masiá et al 2004, Ruiz-Ramos et al 2006, Tamayo-Marco et al 1997, Valdés et al 2007, Valverde et al 2006). En un análisis por grupos de edad la prevalencia de diabetes y de intolerancia a los hidratos de carbono en las mujeres de nuestro entorno para el grupo de edad comprendido entre los 25 y los 44 años es del 1,7% y del 8,3%

respectivamente (Castell et al 1999). Estas frecuencias son concordantes con la prevalencia de DG observada en este estudio. Hecho que es coherente con la definición de DG como una entidad que engloba desde la intolerancia a los hidratos de carbono hasta la diabetes *mellitus* con hiperglucemia manifiesta. Además, es oportuno señalar que la edad media de la población gestante en nuestro medio es francamente mayor que en otras poblaciones y que la tasa de sobrepeso y obesidad es asimismo elevada. Estos factores favorecen la alta prevalencia de DG en nuestro medio, respecto a aquellas poblaciones con edad materna y un IMC menor.

### **Otras consideraciones**

Antes de concluir, es importante destacar que la utilización de la gestación como un marcador metabólico para la predisposición a desarrollar una diabetes *mellitus* tipo 2 en el futuro parece tener un beneficio evidente. La pregunta es si esta relación justifica por sí misma la búsqueda (el cribado) de mujeres con hiperglucemia leve o debe ejecutarse exclusivamente en aquellas con una DG por criterios propios de diabetes *mellitus*. La identificación de las mujeres con riesgo de desarrollo de diabetes *mellitus* tipo 2 ofrece la posibilidad de intervención preventiva. Desde hace mucho tiempo que se conoce como la prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 en mujeres previamente diagnosticadas de DG es mayor respecto a aquellas que no presentaron la DG (Coustan DR et al 1993, Henry & Beischer 1991, Mestman 1988, Metzger 1993, O'Sullivan et al 1964, O'Sullivan 1979). Esta progresión de la DG, definida según criterios diagnósticos clásicos, hacia la diabetes *mellitus* tipo 2 es muy elevada y varía según las etnias estudiadas. La prevalencia publicada varía entre el 9% en la etnia caucásica, el 25% en mujeres asiáticas, el 47% en mujeres hispánicas y más del 70% en mujeres aborígenes del Canadá (Henry et al 1993, Kjos et al 1995, Mohamed & Dooly 1998). En un estudio prospectivo sobre población europea se ha demostrado una prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 2 del 42% y de un 7% en las mujeres con intolerancia a la glucosa a los 8 años de seguimiento (Tamas et al 2002). En nuestro entorno existen escasos estudios que lo hayan evaluado. Destaca un trabajo realizado en el área de Barcelona, donde la progresión a diabetes *mellitus* tipo 2

a los 11 años de seguimiento fue superior al grupo control (13,8% vs. 0%, de diabetes *mellitus* tipo 2 y 42,4% vs. 2,8% de intolerancia a los hidratos de carbono) (Albareda et al 2003). Sin embargo, parece que el riesgo se relacionó con la hiperglucemia franca y no con la leve. En el mismo trabajo se confirmó el hecho de que la gravedad de la DG (definida por los valores de la glucemia basal y un diagnóstico más temprano) y la hiperglucemia previa, conjuntamente con el mayor IMC materno pregestacional, fueron los predictores independientes de la aparición postgestacional de diabetes *mellitus* tipo 2 (Albareda et al 2003). Estos datos son concordantes con otros hallazgos previos, donde hay que destacar que el riesgo fue superior en aquellas mujeres con mayor IMC y que precisaron tratamiento con insulina durante la DG (Damm et al 1992, Henry & Beischer 1991, Mestman 1988, O'Sullivan 1979, Tamas et al 2002). Es decir mujeres afectas de una obesidad y con una hiperglucemia franca. Asimismo, se ha observado una relación entre la DG y la posterior aparición del síndrome metabólico, según criterios de la *National Cholesterol Education Program* (NCEP) 2001 (Bo et al 2004, Verma et al 2002). Las frecuencias observadas variaron entre el 21%-27,2% vs. 4,6%-8,2% en población italiana y norteamericana, tras 8,5 años y 11 años de seguimiento respectivamente. En la población de nuestro entorno la presencia de DG se ha relacionado con un aumento posterior de distintos componentes del síndrome metabólico (concentración de colesterol-VLDL, tensión arterial, perímetro de la cintura, concentración de la glucosa plasmática e intolerancia a los hidratos de carbono) pero no con una mayor prevalencia del síndrome metabólico. No obstante, en este estudio, el predictor independiente de la posterior aparición del síndrome metabólico fue la obesidad pregestacional materna (Albareda et al 2005). Con estos resultados parece confirmarse que más que la presencia de DG definida con criterios que incluye la hiperglucemia leve, son la hiperglucemia franca durante la gestación y la obesidad materna los responsables de la progresión futura hacia la diabetes *mellitus* tipo 2 y el síndrome metabólico.

Desde un punto de vista práctico, si se asumen unos criterios de hiperglucemia franca, la relación entre la DG y el posterior desarrollo de diabetes *mellitus* parece incuestionable. Incluso a pesar de que se ha esgrimido que en la mayoría de los estudios

publicados existe un sesgo importante al buscar la presencia de diabetes *mellitus* tipo 2 a lo largo de la vida en aquellas mujeres con antecedentes de DG (Hollander et al 2007). La idea es intentar evitar en lo posible esta progresión en aquellas mujeres de riesgo reconocido. No obstante, hay que recordar que todavía hoy en muchos casos las mujeres diagnosticadas de DG con hiperglucemia franca no reciben el seguimiento y soporte recomendados. Esta ruptura en el proceso asistencial se debe a que en muchos casos no existe un *continuum* asistencial entre la asistencia obstétrica – endocrinológica y la asistencia primaria. Una vez completada la gestación este nivel asistencial debe mantener una vigilancia de la salud de las mujeres diagnosticadas de DG. Es responsabilidad de todos los implicados en esta patología el que se desarrollen estas estrategias de control de una manera eficiente. Es un ejemplo más de la necesidad de integración asistencial entre los diferentes niveles asistenciales. Pero esta es otra batalla.



---

## CONCLUSIONES

1. La hiperglucemia leve, tiene un impacto clínico leve. La intervención es discutible. Hasta no tener evidencias sólidas, el posicionamiento más razonable en el desarrollo de estrategias de cribado y de tratamiento dirigidas a la búsqueda y control de mujeres gestantes con hiperglucemia leve debe ser de cautela y evitar la medicalización de una población semejante a la población considerada sana.
2. La exposición a la obesidad materna confiere un mayor riesgo relativo y, debido a su gran prevalencia, un mayor número absoluto de afectados, que la exposición a la propia DG. La interacción entre obesidad y DG define la situación de mayor riesgo.
3. El sexo fetal masculino es un factor de riesgo independiente de complicaciones durante la gestación y define un diferente riesgo de complicaciones a la exposición de la DG.
4. La prevalencia de la DG en el medio hospitalario español es del 8,8 % con la aplicación de los criterios diagnósticos de la NDDG y aumenta al 11,6% si se aplican los criterios de Carpenter y Coustan

**Corolario:**

En el diseño de estrategias de prevención de las complicaciones gestacionales fetales y maternas atribuidas clásicamente a la DG debe tenerse en cuenta que no hay evidencias sólidas que justifiquen la intervención sobre la hiperglucemia leve y que, además de la necesidad de actuación sobre la hiperglucemia manifiesta, existen otros factores más allá de la glucemia, como la obesidad y el sexo fetal, que también se relacionan con la existencia e intensidad de dichas complicaciones.

---

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Akazawa S** (2005) Diabetic embryopathy: studies using a rat embryo culture system and an animal model. *Congenit Anom* 45:73-79
- Albareda M, Caballero A, Badell G, Piquer S, Ortiz A, de Leiva A, Corcoy R** (2003) Diabetes and abnormal glucose tolerance in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 26:1199-1205
- Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordoñez-Llanos J, de Leiva A, Corcoy R** (2005) Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metabolism* 54: 1115-1121
- Alberti KGMM, Zimmet PZ; for the WHO Consultation** (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553
- Allen SR** (2003) Gestational diabetes: a review of the treatment options. *Treat Endocrinol* 2:357-65
- American College of Obstetricians and Gynecologists:** ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists: number 30, September 2001: gestational diabetes (2001) *Obstet Gynecol* 98:525-538
- American Diabetes Association** (2000) Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 23:S77-S79
- Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL** (2004) Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 83:1022-1029
- Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, Moreno-Esteban B; Grupo Colaborativo SEEDO** (2005) Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin (Barc).* 125:460-466
- Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M** (2001) Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 91:436-440
- Barker DJB, Medical Research Council (Great Britain), Environmental Epidemiology Unit** (1992) Fetal and infant origins of adult disease: papers. London. British Medical Journal
- Barrios V, Argente J, Pozo J, Hervas F, Munoz MT, Sanchez JL, Hernandez M** (1996) Insulin-like growth factor I, insulin-like growth factor binding proteins and growth hormone binding protein in Spanish premature and full-term newborns. *Horm Res* 46:130-137
- Beischer NA, Wein P, Sheedy MT, Steffen B** (1996) Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 36:239-247
- Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BW, Buiendijk SE, van der Pal-de Bruin KM** (2002) Male predominance in fetal distress during labor. *Am J Obstet Gynecol* 187:1605-1607
- Benjamin F, Wilson SJ, Deutsch S, Seltzer VL, Droesch K, Droesch J** (1986) Effect of advancing pregnancy on the glucose tolerance test and on the 50-g oral glucose load screening test for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 68:362-365.

- Berger H, Crane J, Farine D, Armson A, De La Ronde S, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Reid G, Van Aerde J; Maternal-Fetal Medicine Committee; Executive and Council for the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada** (2002) Screening for gestational diabetes mellitus. *JOGC* 24:894–912
- Bo S, Monge L, Macchetta C, Menato G, Pinach S, Uberti B, Pagano G** (2004) Prior gestational hyperglycemia: a long term predictor of the metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest* 27:629-635
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR** (2005) Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 115:290–296
- Boronat M, Varillas VF, Saavedra P, Suárez V, Bosch E, Carrillo A, Novóa FJ** (2006) Diabetes mellitus and impaired glucose regulation in the Canary Islands (Spain): prevalence and associated factors in the adult population of Telde, Gran Canaria. *Diabet Med* 23:148-155
- Boyne MS, Thame M, Bennett FI, Osmond C, Miell JP, Forrester TE** (2003) The Relationship among Circulating Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I, IGF-Binding Proteins-1 and -2, and Birth Anthropometry: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1687-1691
- Bracero LA, Cassidy S, Byrne DW** (1996) Effect of gender on perinatal outcome in pregnancies complicated by diabetes. *Gynecol Obstet Invest* 41:10-14
- Brody SC, Harris R, Lohr K** (2003) Screening for gestational diabetes: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Obstet Gynecol* 101:380–392
- Brost BC, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawald AH, Newman RB, Miodovnik M, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, McNellis D** (1997) The preterm prediction study: associations of Cesarean delivery with increases in maternal weight and body mass index. *Am J Obstet Gynecol* 177:333–341
- Bryant DR, Leonardi MR, Landwehr JB, Bottoms SF** (1998) Limited usefulness of fetal weight in predicting neonatal brachial plexus injury. *Am J Obstet Gynecol* 179:686–689
- Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, Wu PY, Madrilejo NG, Gonzalez M, Nunez V, Pantoja PM, Xiang A** (1994) Use of fetal ultrasounds to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 17:275–283
- Buchanan TA, Kjos SL** (1999) Gestational diabetes: risk or myth? *J Clin Endocrinol Metab* 84:1854–1857
- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP** (2002) Preservation of pancreatic B-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 51:2769–2803
- Carpenter MW, Coustan DR** (1982) Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 144:768–773
- Carr S, Coustan DR, Martelly P, Brosco F, Rotondo L** (1989) Precision of reflectance meters in screening for gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 73:727–731

**Casey BM, Lucas MJ, McIntyre DD, Leveno KJ** (1997) Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 90:869–873

**Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L** (1999) Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Res Clin Pract* 43:33-40

**Castro LC, Avina RL** (2002) Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 14:601-606

**Catalano PM, Bernstein IM, Wolfe RR, Srikanta S, Tyzbir E, Sims EAH** (1986) Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 155:1255–1263

**Catalano PM, Tyzbir ED, Sims EAH** (1990) Incidence and significance of islet cell antibodies in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 13:478–482

**Catalano PM, Tzybir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH** (1993) Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *Am J Physiol* 264:E60–E67

**Catalano P, Drago NM, Amini SB** (1995) Maternal carbohydrate metabolism and its relationship to fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol* 172:1464-1470

**Catalano PM, Huston-Presley L, Thomas A, Fung C** (1998) Effect of maternal metabolism on fetal growth and body composition. *Diabetes Care* 21 (suppl 2):B85-B90

**Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC** (1999) Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 180:903–916

**Catalano PM, Nizielski SE, Shao J, Preston L, Qiao L, Friedman JE** (2002) Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol* 282:E522–E533

**Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, King J** (2003) Gestational Diabetes and Insulin Resistance: Role in Short- and Long-Term Implications for Mother and Fetus. *J. Nutr* 133:1674S-1683S

**Cedergren MI** (2004) Maternal obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 103:219-224

**CEMACH** (2004) *Why mothers die. The sixth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 2000 - 2002* RCOG Press, Regents Park, London

**Chang TI, Loeken MR** (1999) Genotoxicity and diabetic embryopathy: impaired expression of developmental control genes as a cause of defective morphogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 17:153-165

**Chen Y, Liao WX, Roy AC, Loganath A, Ng SC** (2000) Mitochondrial gene mutations in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 48:29–35

- Chellakooty M, Skibsted L, Skouby SO, Andersson A-M, Petersen JH, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A** (2002) Longitudinal Study of Serum Placental GH in 455 Normal Pregnancies: Correlation to Gestational Age, Fetal Gender, and Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2734-2739
- Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS** (1998) Prepregnancy weight and the risk of adverse outcomes. *N Engl J Med* 338:147-152
- Cnop M, Welsh N, Jonas NC, Jorns A, Lenzen S, Eizirik DL** (2005) Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes* 54 (Suppl. 2):S97-S107
- Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK** (1992) Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 15:1251-1257
- Comino-Delgado R** (1986) Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Clin Exp Hyper B* 5:217-230
- Cooperstock M, Campbell J** (1996) Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth. *Obstet Gynecol* 88:189-193
- Corcoy R, Cerqueira MJ, Codina M, Ordoñez J, de Leiva A, Cabero L** (1988) Diagnóstico de la DG: importancia del screening matutino y utilidad relacionada con los factores de riesgo. *Avances Diabetologia* 1:90-94
- Corcoy R, García-Patterson A, Pau E, Pascual E, Altirriba O, Adelantado JM, de Leiva A** (2004) Is selective screening for gestational diabetes mellitus worthwhile everywhere? *Acta Diabetol* 41:154-157
- Cousins L, Dattel BJ, Hollingsworth DR, Zettner A** (1984) Glycosylated hemoglobin as a screening test for carbohydrate intolerance in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 150: 455-460
- Coustan DR, Nelson C, Carpenter MW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA** (1989) Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 73:557-561
- Coustan DR, Carpenter MW, O'Sullivan PS, Carr SR** (1993) Gestational diabetes: predictors and subsequent disordered glucose metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 168:1139-1145
- Coustan RD** (1996) Management of gestational diabetes mellitus. a self-fulfilling prophesy? *JAMA* 275: 1199-1200
- Crane SS, Wojtowycz MA, Dye TD, Aubry RH, Artal R** (1997) Association between pre-pregnancy obesity and the risk of Cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 89:213-216
- Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS** (2005) Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. *N Engl J Med* 352:2477-2486
- Cui W, MA CX, Tang Y, Chang V, Rao PV, Ariet M, Resnick MB, Roth J** (2005) Sex differences in birth defects: a study of opposite -sex twins. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73:876-880
- Damm P, Kühl C, Bertelsen A, Molsted-Pedersen L** (1992) Predictive factors for the development of diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 167:607-616

**Damm P, Vestergaard H, Kuhl C, Pedersen O** (1996) Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 174:722–729

**Davey RX, Hamblin PS** (2001) Selective versus universal screening for gestational diabetes mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *Med J Aust* 174:118–121

**DCCT Investigators** (1996) Pregnancy outcomes in the Diab DCCT Investigators (1996). Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 174:1343–1353

**De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Molero R, Rodríguez-Perez F, García-Puente I, Caballero A** (2005) Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 31:457–462

**Diabetes in pregnancy** (1985) *Lancet* 1:961–962

**Diez JJ, Grande C, Pallardo LF, de la Morena ML, Ibars MT** (1989) Detección de la diabetes gestacional mediante la prueba de 50-gramos de glucose: prevalencia y relación con otros factores. *Med Clin (Barc)* 93:41–45

**Di Renzo GC, Rosati A, Sarti RD, Cruciani L, Cutuli AM** (2007) Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 4:19–30

**Divon MY, Ferber A, Nisell H, Westgren M** (2002) Male gender predisposes to prolongation of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 187:1081–1083

**Dixon AS** (1984) Babies and bilirubin—a jaundiced view. *Can Fam Physician* 30:1979–1982

**Doblado M, Moley KH** (2007) Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 14:488–493

**Dooley SL, Metzger BE, Cho NH** (1991) Gestational diabetes mellitus. Influence of race on disease prevalence and perinatal outcome in a US population. *Diabetes* 40[Suppl 2]:25–29

**Dornhorst A, Paterson CM, Nicholls JS, Wadsworth J, Chiu DC, Elkeles RS, Johnston DG, Beard RW** (1992) High prevalence of gestational diabetes in women from ethnic minority groups. *Diabet Med* 9:820–825

**e-Atlas IDF** (2003) <http://www.idf.org/e-atlas/home>.

**Ecker JL, Greenberg JA, Norwitz ER, Nadel AS, Repke JT** (1997) Birth weight as a predictor of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol* 89:643–647

**Ecker JL, Greene MF** (2008) Gestational diabetes—setting limits, exploring treatments. *N Engl J Med* 358:2061–2063

**Edwards LE, Hellerstedt WL, Alton IR, Story M, Himes JH** (1996) Pregnancy complications and birth outcomes in obese and normal-weight women: effects of gestational weight change. *Obstet Gynecol* 87:389–394

**Egeland GM, Skjærven R, Irgens LM** (2000) Birth characteristics of women who develop gestational diabetes: population based study. *BMJ* 321:545–547

- Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM** (2004) The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 191:964-968
- Ellard S, Beards F, Allen LI, Shepherd M, Ballantyne E, Harvey R, Hattersley AT** (2000) A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 43:250–253
- Elliott BD, Schenker S, Langer O, Johnson R, Prihoda T** (1994) Comparative placental transport of oral hypoglycemic agents in humans: a model of human placental drug transfer. *Am J Obstet Gynecol* 171:653–660
- Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellstrom A** (2005) The Role of Maternal Factors, Postnatal Nutrition, Weight Gain, and Gender in Regulation of Serum IGF-I among Preterm Infants. *Pediatr Res* 57:605-610
- Eogan MA, Geary MP, O'Connell MP, Keane DP** (2003) Effect of fetal sex on labour and delivery: retrospective review. *BMJ* 326:137
- Eriksson UJ, Karlsson MG, Styrod J** (1987) Mechanisms of congenital malformations in diabetic pregnancy. *Biol Neonate*.51:113-118
- Eriksson UJ, Cederberg J, Wentzel P** (2003) Congenital malformations in offspring of diabetic mothers--animal and human studies. *Rev Endocr Metab Disord* 4:79-93
- Fachnie JD, Whitehouse FW, McGrath Z** (1988) Vomiting during OGTT in third trimester of pregnancy. *Diabetes Care* 11:818
- Feinstein U, Sheiner E, Levy A, Hallak M, Mazor M** (2002) Risk factors for arrest of descent during the second stage of labor. *Int J Gynecol Obstet* 77:7-14
- Fernández-Real JM, Ricart W** (2003) Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 24:278-301
- Fernández-Real JM, Sáez M, García-Rafanell JM, Marqués A, Serrà D, Girona R, Viñets C, Andreu M, Badosa P, Faixedas D, Faixedas M, Garrido JM, Gómez-Matai M, Torra M, Barceló MA, Saurina C, Ricart W** (2003) Evolución ponderal en la población de Girona, 1989-1999 *Rev Clin Esp* 203:57-63
- Ferrara A, Hedderson MM, Quesenberry CP, Selby JV** (2002) Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the National Diabetes Data Group or the Carpenter and Coustan plasma glucose thresholds. *Diabetes Care* 25:1625–1630
- Fluge G** (1975) Neurological findings at follow up in neonatal hypoglycemia. *Acta Paediatr Scand* 64:629–34
- Fridlyand LE, Philipson LH** (2004) Does the glucose-dependent insulin secretion mechanism itself cause oxidative stress in pancreatic  $\beta$ -cells? *Diabetes* 53:1942–1948
- Friedman JE, Ishizuka T, Shao J, Huston L, Highman T, Catalano P** (1999): Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes* 48:1807–1814

**Garbaciack JA, Richter M, Miller S, Barton JJ** (1985) Maternal weight and pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 152:238–245

**García-Petterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G, de Leiva A, Corcoy R** (2004) In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 47:509-514

**Garvey WT, Maianu L, Zhu JH, Hancock JA, Golichowski AM** (1993) Multiple defects in the adipocyte glucose transport system cause cellular insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes* 42:1773–1785

**Geary MPP, Pringle PJ, Rodeck CH, Kingdom JCP, Hindmarsh PC** (2003) Sexual Dimorphism in the Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Axis at Birth. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3708-3714

**Gestational diabetes mellitus** (2003) *Diabetes Care* 26 (Suppl 1):S103–S105

**González NL, Medina V, Suárez MN, Clemente C, Seral E** (2002) Base de datos perinatales nacionales del año 2000. *Prog Obstet Gynecol* 45:510–516

**Grandjean H, Sarramon MF, de Mouzon J, Reme JM, Pontonnier G** (1980) Detection of gestational diabetes by means of ultrasonic diagnosis of excessive fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 138:790–792

**Gutiérrez-Fisac JL, Regidor E, Banegas JR, Rodríguez Artalejo F** (2005) Prevalencia de obesidad en la población española adulta: 14 años de aumento continuo. *Med Clin (Barc)* 124:196-197

**HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA** (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358:1991-2002

**Hatem M, Anthony F, Hogston P, Rowe DJ, Dennis KJ** (1988) Reference values for 75 g oral glucose tolerance test in pregnancy. *BMJ* 296:676–678

**Harlass FE, Brady K, Read JA** (1991) Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 164:564–568

**Henry OA, Beischer NA** (1991) Long term implications of gestational diabetes for the mother. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 5:461-483

**Henry OA, Beischer NA, Sheedy MT, Walstab JE** (1993) Gestational diabetes and follow-up among immigrant Vietnam-born women. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 33:109-114

**Herbst MA** (2005) Treatment of suspected fetal macrosomia: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 193 (Suppl 1):1035–1039

**Hershkovitz R, Silberstein T, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Holcberg G, Katz M, Mazor M** (2001) Risk factors associated with true knots of the umbilical cord. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 98:36-39

- Hillier TA, Vesco KK, Pedula KL, Beil TL, Whitlock EP, Pettitt DJ** (2008) Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 148:766-775
- Hollander MH, Paarlberg KM, Huisjes AJ** (2007) Gestational diabetes: a review of the current literature and guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 62:125-136
- Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E** (2007) Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 356:2053-63
- Hudelist G, Gelle'n J, Singer C, Ruecklinger E, Czerwenka K, Kandolf O, Keckstein J** (2005) Factors predicting severe perineal trauma during childbirth: role of forceps delivery routinely combined with mediolateral episiotomy. *Am J Obstet Gynecol* 192:875-881
- Hunter DJS, Milner R** (1985) Gestational Diabetes and birth trauma. *Am J Obstet Gynecol* 152:918-919
- Ibáñez L, Sebastiani G, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Gómez-Roig MD, de Zegher F** (2008) Gender specificity of body adiposity and circulating adiponectin, visfatin, insulin, and insulin growth factor-I at term birth: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2774-2778
- Irion O, Bouvain M** (2004) Induction of labour for suspected fetal macrosomia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2:CD000938
- Janson J, Ashley RH, Harrison D, McIntyre S, Butler PC** (1999) The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles. *Diabetes* 48:491-498
- Jarrett RJ** (1993) Gestational diabetes: a no-entity? *BMJ* 306:37-38
- Jarvela IY, Juutinen J, Koskela P, Hartikainen A-L, Kulmala P, Knip M, Tapanainen JS** (2006) Gestational diabetes identifies women at risk for permanent type 1 and type 2 diabetes in fertile age. *Diabetes Care* 29:607-612
- Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Ovesen P, Beck-Nielsen H** (2003) Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 189:239-244
- Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, Lardelli-Claret P, García-Martín M, Gálvez-Vargas R** (2000) Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: influence of associated risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79:991-998
- Jimenez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-Del-Castillo JD, García-Martin M, Lardelli-Claret P, Gálvez-Vargas R** (2002) Prevalence of gestational diabetes mellitus: variations related to screening strategy used. *Eur J Endocrinol* 146:831-837
- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, Aarons JH** (1991) Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the diabetes in early pregnancy study. *Am J Obstet Gynecol* 164:103-111
- Kaiser PS, Kirby R S** (2001) Obesity as a factor for caesarean section in a low risk population. *Obstetrics and Gynecology* 97:39-43

**Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W, Pacini G, Thomaseth K, Wagner OF, Ulm M, Strelci C, Ludvik B** (1997) Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care* 20:1717–1723

**Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, Biegelmayer C, Schneider B, Ludvik B, Prager R, Waldhusl W** (2001) Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 44:164–172

**Kautzky-Willer A, Krssak M, Winzer C, Pacini G, Tura A, Farhan S, Wagner O, Brabant G, Horn R, Stingl H, Schneider B, Waldhausl W, Roden M** (2003) Increased intramyocellular lipid concentration identifies impaired glucose metabolism in women with previous gestational diabetes. *Diabetes* 52:244–251

**Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Weitgasser R, Prikoszovich T, Steiner H, Shnawa N, Scherthaner G, Birnbacher R, Schneider B, Marth Ch, Roden M, Lechleitner M** (2008) The impact of risk factors and more stringent diagnostic criteria of gestational diabetes on outcomes in central European women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1689-1695

**Kerbel D, Glazier R, Holzapfel S, Yeung M, Lofsky S** (1997) Adverse effects of screening for gestational diabetes: a prospective cohort study in Toronto, Canada. *J Med Screen* 4:128-132

**Khine ML, Winkelstein A, Copel JA** (1999) Selective screening for gestational diabetes mellitus in adolescent pregnancies. *Obstet Gynecol* 93:738–742

**Khoury MJ, Marks JS, McCarthy BJ, Zaro SM** (1985) Factors affecting sex differential mortality: the role of respiratory distress. *Am J Obstet Gynecol* 151:777-782

**Kim YM, Romero R, Oh SY, Kim CJ, Kilburn BA, Armant DR, Nien JK, Gomez R, Mazor M, Saito S, Abrahams VM, Mor G** (2005) Toll-like receptor 4. a potential link between "danger signals", the innate immune system, and preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 193:921-927

**Kitzmler JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE** (1996) Pre-conception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19:514–541

**Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA** (1995) Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes. *Diabetes* 44:586-591

**Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M, Chames M, Spinnoto J, Sibai B** (2002) Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med* 11:245–248

**Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ** (1997) Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 177:37–41

**Kopelman PG** (2000) Obesity as a medical problem. *Nature* 404:635–643

**Koukkou E, Taub N, Jackson P, Metcalfe G, Cameron M, Lowy C** (1995) Difference in prevalence of gestational diabetes and perinatal outcome in an innercity multiethnic London population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 59:153–157

**Kousta E, Ellard S, Allen LI, Saker PJ, Huxtable SJ, Hattersley AT, McCarthy MI** (2001) Glucokinase mutations in a phenotypically selected multiethnic group of women with a history of gestational diabetes. *Diabet Med* 18:683–684

**Kumari AS** (2001) Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 73:101-107

**Langer O, Levy J, Brustman L, Anyaegbunam A, Merkatz R, Divon M** (1989 a) Glycaemic control in gestational diabetes mellitus—how tight is tight enough: small for gestational age versus large for gestational age? *Am J Obstet Gynecol* 161:646–653

**Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Divon M** (1989 b) Management of women with one abnormal oral glucose tolerance test value reduces adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 161:593-599

**Langer O, Berkus MD, Huff RW, Samueloff A** (1991) Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 165:831–837

**Langer N, Langer O** (1994) Emotional adjustment to diagnosis and intensified treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 84:329–334

**Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O** (2000) A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 343:1134–1138

**Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM** (2005) Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 192:989–997

**Larrañaga I, Arteagoitia JM, Rodríguez JL, González F, Esnaola S, Piniés JA; the Sentinel Practice Network of the Basque Country** (2005) Socio-economic inequalities in the prevalence of Type 2 diabetes, cardiovascular risk factors and chronic diabetic complications in the Basque Country, Spain. *Diabet Med* 22:1047-1053

**Leipold H, Knofler M, Gruber C, Haslinger P, Bancher-Todesca D, Worda C** (2004) Calpain-10 haplotype combination and association with gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 103:1235–1240

**Lieberman E, Lang JM, Cohen AP, Frigoletto J, Fredric D., Acker D, Rao R** (1997) The association of fetal sex with the rate of cesarean section. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 176:667-671

**Linné Y** (2004) Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity Rev* 5:137–143

**Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M, Bonifacio E, Zeigler A-G** (2006) Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 55:792–797

**López-Bermejo A, Fernández-Real JM, Garrido E, Rovira R, Brichs R, Genaró P, Bach C, Cabrero D, Kihara S, Funahashi T, Vendrell J, Ricart W** (2004) Maternal soluble tumour necrosis factor receptor type 2 (sTNFR2) and adiponectin are both related to blood pressure during gestation and infant's birthweight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:544-552

**Lu GC, Rouse DJ, DuBard M, Cliver S, Kimberlin D, Hauth JC** (2001) The effect of the increasing prevalence of maternal obesity on perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 185:845–849

**Lurie S, Insler V, Hagay ZJ (1996)** Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 13:293–296

**Magee MS, Walden CE, Benedetti TJ, Knopp RH (1993)** Influence of diagnostic criteria on the incidence of gestational diabetes and perinatal morbidity. *JAMA* 269:609–615

**Marquette GP, Klein VR, Repke JT, Niebyl JR (1985 a)** Cost-effective criteria for glucose screening. *Obstet Gynecol* 66:181–184

**Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR (1985 b)** Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 2:7–9

**Martínez JA, Moreno B, Martínez-González MA (2004)** Prevalence of obesity in Spain. *Obes Rev.* 5:171-172

**Martínez JJ, Almodovar Ruiz F, Lopez Hernandez E, Donnay Candil S (2002)** Incidencia de la diabetes gestacional según 2 criterios diagnósticos diferentes en el área sudeste de Madrid. Influencia del diagnóstico en los parámetros materno fetales. *Rev Clin Esp* 202:136–141

**Martínez-Frías ML, Frías JP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L, Frías JL (2005)** Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabet Med* 22:775-781

**Masiá R, Sala J, Rohlfis I, Piulats R, Manresa JM, Marrugat J; Investigadores del estudio REGICOR (2004)** Prevalencia de diabetes mellitus en la provincia de Girona, España: el estudio REGICOR *Rev Esp Cardiol* 57:261-264

**Mathieu C (2005).** Diabetes and pregnancy: beyond glucose? *Diabetologia* 48:1714-1715

**Mauricio D, Corcoy RM, Codina M, Balsells M, Puig-Domingo M, Pou JM, de Leiva A (1992)** Islet cell antibodies identify a subset of gestational diabetic women with higher risk of developing diabetes shortly after pregnancy. *Diab Nutr Metab* 5:237–241

**McElduff A, Goldring J, Gordon P, et al (1994)** A direct comparison of the measurement of a random plasma glucose and a post-50 g glucose load glucose, in the detection of gestational diabetes. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 34:28–30

**Medina V, Martínez J, González NL (2004)** Base de datos perinatales nacionales *Prog Obstet Ginecol* 47:561-567

**Megía A, Gallart L, Fernández-Real JM, Vendrell J, Simón I, Gutiérrez C, Richart C (2004)** Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5081-5087

**Mestman JH (1988)** Follow-up studies in women with gestational diabetes mellitus: the experience at Los Angeles Country/ University of Southern California Medical Center. In *Gestational Diabetes*. Weiss PAM, Coustan DR, Eds. Vienna, Springer-Verlag, p.191-198

**Metzger BE, Cho NH, Rosten SM, Radvany R (1993)** Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 16:1598-1605

- Metzger BE, Coustan DR** (1998) Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 Suppl 2:B161-167
- Miettinen O** (1974) Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 99:325-332
- Mohamed N, Dooly J** (1998) Gestational diabetes and subsequent development of NIDDM in aboriginal women of northwestern Ontario. *Int J Circumpolar Health* 57 (Suppl 1):355-358
- Moley KH** (1999) Diabetes and preimplantation events of embryogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 7:137-151
- Moley KH** (2001) Hyperglycemia and apoptosis: mechanisms for congenital malformations and pregnancy loss in diabetic women. *Trends Endocrinol Metab* 12:78-82
- Moses RG** (1996) The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 19:1348-1350
- Murai JT, Muzykanskiy E, Taylor RN** (1997) Maternal and fetal modulators of lipid metabolism correlate with the development of preeclampsia. *Metabolism* 46:963-967
- Naeye RL** (1990) Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 52:273-279
- Nasrat HA, Ajabnoor MA, Ardawi MSM** (1990) Fructosamine as a screening-test for gestational diabetes mellitus: a reappraisal. *Int J Gynaecol Obstet* 34:27-33
- National Diabetes Data Group** (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039-1057
- Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K** (1996) Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? *JAMA* 275:1165-1170
- O'Brien TE, Ray JG, Chan WS** (2003) Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 14:368-374
- O'Sullivan JB, Mahan CM** (1964) Criteria for the oral glucose tolerant test in pregnancy. *Diabetes* 13:278-285
- O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV** (1973 a) Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 116:895-900
- O'Sullivan JB, Charles D, Mahan CM, Dandrow RV** (1973 b) Gestational diabetes and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 116:901-904
- O'Sullivan JB** (1979) Gestational diabetes: factors influencing the rates of subsequent diabetes. In Carbohydrate Metabolism in *Pregnancy and the Newborn 1978*. Sutherland HW, Stowers JM, Eds. Berlin, Springer-Verlag, p425-435
- Ogata ES** (1995) Perinatal morbidity in offspring of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 3:652-657
- Ong K, Kratzsch J, Kiess W, Costello M, Scott C, Dunger D** (2000) Size at Birth and Cord Blood Levels of Insulin, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), IGF-II, IGF-Binding Protein-1 (IGFBP-1),

IGFBP-3, and the Soluble IGF-II/Mannose-6-Phosphate Receptor in Term Human Infants. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4266-4269

**Ong K, Dunger D** (2004) Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 151(Suppl 3):U131-139

**Osei K, Gaillard TR, Schuster DP** (1998) History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in nondiabetic African - American women with a parental history history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 21:1250-1257

**Ouzounian JG, Gherman RB** (2005) Shoulder dystocia: are historic risk factors reliable predictors? *Am J Obstet Gynecol* 192:1933-1935

**Pedersen J** (1952) Diabetes and pregnancy: blood sugar of newborn infants. (Ph.D. thesis. Copenhagen: Danish Science Press 230)

**Penney GC, Mair G, Pearson W** (2003) The relationship between birth weight and maternal glycosylated haemoglobin (HbA1c) concentration in pregnancies complicated by type 1 diabetes. *Diabet Med* 20:162-166

**Perelman RH, Palta M, Kirby RS, Farrel PM** (1986) Discordance between male and female deaths due the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 78:238-244

**Perlow JH, Wigton T, Hart J, Strassner HT, Nageotte MP, Wolk BM** (1996) Birth trauma. A five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J Reprod Med* 41:754-760

**Petersen JS, Dyrberg T, Damm P, Kuhl C, Molsted-Pedersen L, Buschard K** (1996) GAD65 autoantibodies in women with gestational or insulin dependent diabetes mellitus diagnosed during pregnancy. *Diabetologia* 39:1329-1333

**Perucchini D, Fischer U, Spinass GA, Huch R, Huch A, Lehman R** (1999) Using fasting plasma glucose concentrations to screen for gestational diabetes mellitus: prospective population based study. *BMJ* 319:812-815

**Plante LA** (1998) Small size at birth and later diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 92:781-784

**Quinones JN, Stamilio DM, Coassolo KM, Macones GA, Odibo AO** (2005) Is fetal gender associated with adverse perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 193: 1233-1237

**Ray JG, O'Brien TE, Chan WS** (2001) Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes mellitus. *QJM* 94:435-444

**Reece EA, Homko CJ, Wu YK** (1996) Multifactorial basis of the syndrome of diabetic embryopathy. *Teratology* 54:171-182

**Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B** (2003) C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3507-3512

**Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B** (2004) Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27:799-800

- Ricart W, Bach C, Fernández-Real JM, Biarnés J, Sabrià J** (1999) Impacto del screening selectivo para diabetes gestacional en una población española. *Med Clin (Barc)* 113:331–333
- Ricart W, Bach C, Fernández-Real JM, Sabrià J** (2000) Major fetal complications in optimised pregestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 43:1077-1078
- Rissanen J, Markkanen A, Karkkainen P, Pihlajamaki J, Kekalainen P, Mykkanen L, Kuusisto J, Karhapaa P, Niskanen L, Laakso M** (2000) Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin. *Diabetes Care* 23:70–73
- Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K** (1991) Correlations between ante partum maternal metabolism and child intelligence. *N Engl J Med* 325:911–916
- Roberts RN, Traub AI, Kennedy AL, Hadden DR** (1998) Glycosylated haemoglobin and hypertension arising in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 105:1122–1124
- Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP** (1996) The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA* 276:1480-1486
- Rouse DJ, Owen J** (1999) Prophylactic cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by means of ultrasonography: a Faustian bargain? *Am J Obstet Gynecol* 181:332–338
- Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández I** (2006) Diabetes mellitus en España: tasa de mortalidad, prevalencia, impacto, costes y inequidades *Gac Sanit Suppl* 1:15-24
- Ryan EA, Imes S, Liu D, McManus R, Finegood DT, Polonsky KS, Sturis J** (1995) Defects in insulin secretion and action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 44:506–512
- Sáez M, García-Rafanell J, Fernández-Real J, Barceló M, Saurina C, Marqués A, Serrà D, Girona R, Viñets C, Andreu M, Badosa P, Faixedas D, Faixedas M, Garrido J, Gómez-Mata M, Torra M, Ricart W** (2001) Prevalencia de obesidad en población asistida en los centros de asistencia primaria en Girona, 1995-1999. *Gac Sanit.* 15:95-103
- Sahota PK, Jain SS, Dhand R** (2003) Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2003 9:477-483
- Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, Hammersley MS, McLellan JA, Lo YM, Olds RJ, Gillmer MD, Holman RR, Turner RC** (1996) High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia* 39:1325–1328
- Santamaría Lozano R, Verdú Martín L, Martín Caballero C, García López G** (1998) Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed Artes Gráficas Beatulo, Badalona
- Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N** (2002) Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 6:1–161
- Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL** (1997) Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 177:1165-1171

**Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, Songster G, Montoro M, Kjos SL** (2000) Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 182:313-320

**Schwartz ML, Ray WN, Lubarsky SL** (1999) The diagnosis and classification of gestational diabetes mellitus: is it time to change our tune? *Am J Obstet Gynecol* 180:1560–1571

**Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S** (2001) Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287 213 pregnancies in London. *Int J Obes* 25:1175–1182

**Sermer M, Naylor CD, Farine D, Kenshole AB, Ritchie JW, Gare DJ, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringier A** (1998) The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. A preliminary review. *Diabetes Care* 21 Suppl 2:B33-42

**Shao J, Catalano PM, Yamashita H, Ruyter I, Smith S, Youngman J, Friedman JE** (2000) Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein- 1 over expression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM. *Diabetes* 49:603–610

**Shao J, Yamashita H, Qiao L, Draznin B, Friedman JE** (2002) Phosphatidylinositol 3-kinase redistribution is associated with skeletal muscle insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 51:19–29

**Shaw GM, Velie EM, Schaffer D** (1996) Risk of neural tube defect affected pregnancies among obese women. *JAMA* 275:1093–1096

**Sheiner E, Levy A, Feinstein U, Hallak M, Mazor M** (2002) Risk factors and outcome of failure to progress during the first stage of labor: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 81:222-226

**Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M** (2004 a) Maternal obesity as an independent risk factor for Caesarean delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 18:196–201

**Sheiner E, Levy A, Katz M, Hershkovitz R, Leron E, Mazor M** (2004 b) Gender does matter in perinatal medicine. *Fetal Diagn Ther* 19:366-369

**Sjögren B, Robeus N, Hansson U** (1994) Gestational diabetes: a case–control study of women’s experience of pregnancy, health and the child. *J Psychosom Res* 38:815–822

**Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE** (1997) A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 278:1078–1083

**Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ** (1985) Macrosomia-maternal characteristics and infant complications. *Obstet Gynecol* 66:158–161

**Stephenson MJ** (1993) Screening for gestational diabetes mellitus: a critical review. *J Fam Pract* 37:277–283

- Tabor A, Zdravkovic M, Perslev A, Møller LK, Pedersen BL** (2003) Screening for congenital malformations by ultrasonography in the general population of pregnant women: factors affecting the efficacy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82:1092–1098
- Tamas G, Kerényi Z** (2002) Current controversies in the mechanisms and treatment of gestational diabetes. *Curr Diab Rep* 2:337–346
- Tamayo-Marco B, Faure-Nogueras E, Roche-Asensio MJ, Rubio-Calvo E, Sánchez-Oriz E, Salvador-Oliván JA** (1997) Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Aragón, Spain. *Diabetes Care* 20: 534-536
- Tan H, Wen SW, Walker M, Fung KF, Demissie K, Rhoads G** (2004) The association between fetal sex and preterm birth in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 103:327-332
- Thadani R, StampferMJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC** (1999) High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 94:543–550
- Tiikkainen M, Tamminen M, Hakkinen AM, Bergholm R, Halavaara J, Teramo K, Rissanen A, Yki-Jarvinen H** (2002) Liver-fat accumulation and insulin resistance in obese women with previous gestational diabetes. *Obes Res* 10:859–867
- Tomoda S, Tamura T, Sudo Y, Ogita S** (1996) Effects of obesity on pregnant women: maternal hemodynamic change. *Am J Perinatol* 13:73–78
- Tuffnell DJ, West J, Walkinshaw SA** (2005) Treatments for gestational diabetes and impaired glucose tolerance in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD003395
- Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG** (2003) Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 68:1769–1772
- Valdés S, Botas P, Delgado E, Álvarez F, Cadórniga FD** (2007) Population-based incidence of type 2 diabetes in northern Spain: the Asturias Study. *Diabetes Care* 30:2258-2263
- Valverde JC, Tormo MJ, Navarro C, Rodríguez-Barranco M, Marco R, Egea JM, Pérez-Flores D, Ortolá JB, González-Sicilia L, Tébar J, Sánchez-Pinilla M, Flores M, Cava J** (2006) Prevalence of diabetes in Murcia (Spain): a Mediterranean area characterised by obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 71:202-209
- Verchere CB, D'Alessio DA, Palmiter RD, Weir GC, Bonner-Weir S, Baskin DG, Kahn SE** (1996) Islet amyloid formation associated with hyperglycemia in transgenic mice with pancreatic beta cell expression of human islet amyloid polypeptide. *Proc Nat Acad Sci USA* 93:3492–3496
- Verhaeghe J, Loos R, Vlietinck R, Van Herck E, van Bree R, De Schutter A-M** (1996) C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in cord serum of twins: Genetic versus environmental regulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 175:1180-1188
- Verhaeghe J, Pintiaux A, van Herck E, Hennen G, Foidart J-M, Igout A** (2002) Placental GH, IGF-I, IGF-Binding Protein-1, and Leptin during a Glucose Challenge Test in Pregnant Women: Relation with Maternal Body Weight, Glucose Tolerance, and Birth Weight. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2875-2882

**Verhaeghe J, Van Herck E, Billen J, Moerman P, Van Assche FA, Giudice LC** (2003) Regulation of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 concentrations in preterm fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 188:485-491

**Verma A, Boney CM, Tucker R, Vohr BR** (2000) Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3227-3235

**Vidaeff AC, Yeomans ER, Ramin SM** (2003) Gestational diabetes: a field of controversy. *Obstet Gynecol Surv* 58:759-769

**Waller DK, Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Rhoads GG** (1994) Are obese women at higher risk for producing malformed offspring? *Am J Obstet Gynecol* 170:541-548

**Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Halter JB, Porte D** (1985 a) Insulin resistance and impaired insulin secretion in subjects with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 34:861- 869

**Ward WK, Johnston CLW, Beard JC, Benedetti TJ, Porte D Jr** (1985 b) Abnormalities of islet B cell function, insulin action and fat distribution in women with a history of gestational diabetes: relation to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 61:1039-1045

**Waterland RA, Jirtle RL** (2003) Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 23:5293-300

**Waterland RA, Jirtle RL** (2004) Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 20:63-68

**Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Bottolo LD, Moore CA** (2003) Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 111:1152-1158

**Weeks JW, Major CA, de Veciana M, Morgan MA** (1994) Gestational diabetes: does the presence of risk factors influence perinatal outcome? *Am J Obstet Gynecol* 171:1003-1007

**Weijers RNM, Bekedam DJ, Smulders YM** (2002) Determinants of mild gestational hyperglycemia and gestational diabetes mellitus in a large Dutch multiethnic cohort. *Diabetes Care* 25: 72-77

**Weiner CP, Fraser MM, Burns JM, Schnoor D, Herrig J, Whitaker LA** (1986) Cost efficacy of routine screening for diabetes in pregnancy: 1-h versus 2-h specimen. *Diabetes Care* 9:255-259

**Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddleman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D'Alton ME, FASTER Research Consortium** (2004) Obesity, obstetric complications and Cesarean delivery-rate—a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 190:1091-1097

**Weng J, Ekelund M, Lehto M, Li H, Ekberg G, Frid A, Aberg A, Groop LC, Berntorp K** (2002) Screening for MODY mutations, GAD antibodies, and type 1 diabetes-associated HLA genotypes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 25:68 -71

**Werler MM, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA** (1996) Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects. *JAMA* 275:1089-1092

**Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA** (2004) Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2306–2311

**Witter FR, Caufield LE, Stolzfus RJ** (1995) Influence of maternal anthropometric status and birth weight on the risk of Caesarean delivery. *Obstet Gynecol* 85:947–951

**Winkler G, Cseh K, Baranyi E, Melczer Z, Speer G, Hajos P, Salamon F, Turi Z, Kovacs M, Vargha P, Karadi I** (2002) Tumor necrosis factor system and insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 56:93–99

**World Health Organization** (2000) Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *WHO Tech Rep Ser* 89 :i–xii:1–253

**Zaidi FK, Wareham NJ, McCarthy MI, Holdstock J, Kalloo-Hosein H, Krook A, Swinn RA, O’Rahilly S** (1997) Homozygosity for a common polymorphism in the islet-specific promoter of the glucokinase gene is associated with a reduced early insulin response to oral glucose in pregnant women. *Diabet Med* 14:228–234

**Zhao Z, Reece EA** (2005) Experimental mechanisms of diabetic embryopathy and strategies for developing therapeutic interventions. *J Soc Gynecol Investig* 12:549-557



---

## **ACRÓNIMOS**

- *ADA: American Diabetes Association*
- *AFp: Fracción atribuible de la población para los factores de riesgo*
- *DCCT: Diabetes Control and Complication Trial*
- *DG: Diabetes gestacional*
- *HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobina glicada*
- *IC95%: Intervalo de confianza 95%*
- *IMC: Índice de masa corporal*
- *LGA: Large for gestational age. Peso del recién nacido ajustado por edad gestacional y sexo superior al percentil 90 de la población de referencia*
- *NCEP: National Cholesterol Education Program*
- *NDDG: National Diabetes Data Group*
- *OR: Odds ratio*
- *PFp: Fracción de prevención de la población para los factores protectores*
- *SGA: Small for gestational age. Peso del recién nacido ajustado por edad gestacional y sexo inferior al percentil 10 de la población de referencia.*
- *SOG<sub>50</sub>: Sobrecarga oral de 50 g de glucosa. Prueba de O'Sullivan*
- *SOG<sub>75</sub>: Sobrecarga oral de 75 g de glucosa*
- *SOG<sub>100</sub>: Sobrecarga oral de 100 g de*

---

## **DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS**

**Mi vida está prendida de vosotros, anudada a vosotros  
con lazos invisibles, como firmes raíces que crecen bajo  
tierra, como recios cimientos de la más frágil torre.**

*Los vínculos, Elena Felú Arquíola*

---

## DEDICATORIAS

Es una tradición entrañable presentar las tesis con unas palabras dirigidas a todo aquel que de alguna manera ha contribuido al desarrollo de la misma. Familiares, amigos y compañeros de la profesión que han participado directa o indirectamente en el desarrollo profesional y científico del doctorando aparecen mencionados con la intención de ser dedicatoria y agradecimiento. Las tesis tardías, como esta, a la hora de expresar esta gratitud tienen la dificultad de que el camino recorrido es muy largo. Su distancia se mide en toda una carrera profesional y el número de las personas que han influido son proporcionales al tiempo transcurrido. Por este motivo he separado la dedicatoria de los agradecimientos. En esta primera parte del capítulo “Dedicatorias y Agradecimientos” se dedica a las dedicatorias y es donde quisiera tributar un homenaje a aquellas personas que de manera consciente, interesada, voluntaria, por profesionalidad, altruismo o por todo lo contrario, han ido modelando, a veces esculpiendo, lo que ha sido hasta este momento mi carrera profesional. En la segunda parte, “Agradecimientos”, intentaré manifestar mi gratitud con aquellas personas que han contribuido a la realización de esta tesis.

Quiero iniciar este capítulo con una dedicatoria a Carmen, por su generosidad, su paciencia, su ayuda y su visión inteligente de la medicina. También a Cristina y a Ana. Son las que dan sentido a todo. Desde estas líneas rogarles su perdón por haberles inoculado el veneno de la ciencia y la medicina, y a las tres por ser durante muchos años ladrón de su tiempo, que en vez de exigirlo, generosamente me regalaron.

Las raíces, no podría ser de otra manera, hay que buscarlas en mis padres. De niño durante las noches de luna nueva mi padre me enseñó a conocer las estrellas. Al preguntarme ¿porqué si habían tantas estrellas la noche era oscura?, y al explicarme que la frase somos polvo de estrellas no era simplemente poesía, empezó a intoxicarme con la inquietud de la ciencia. Mi madre, sin saberlo, me contaminó con los valores de la medicina con un regalo de lectura casi adolescente (*No seas un extraño*, Morton Thompson). El proceso se puso en marcha y con el tiempo diferentes profesores, compañeros y amigos siguieron dando forma a mis inquietudes y objetivos. Destacar a Juan Ramón Masoliver, “el médico de la familia”, que me abrió los ojos a la endocrinología y al trato singular de cada paciente. Posteriormente la etapa de desarrollo, el MIR. Etapa donde hice mío lo que era virtud de otros: Ignasi Pla, Miquel Fernández-Castañer, José Manuel Gómez, Cayetano Vinzia, Eduard Montanya y especialmente Jaume Morató y Carles Villabona, los más decididos a formarme. Con su dedicación lograron hacerme entender los hasta entonces incomprensibles jeroglíficos hormonales.

Con la marcha a Girona el juego de azar que es el destino inició un proceso donde la interacción entre diferentes personas y diversas situaciones dio lugar al Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición del Hospital Josep Trueta de Girona (entonces Hospital General Álvarez Castro). Al inicio del afortunado “exilio” tuve la suerte de estar compartiendo asistencia con Montserrat Figuerola, Àngels Masabeu, Armand Grau y Marina Geli. También con Antoni Dávalos y Ferran González-Huix, que juntos formamos el primer grupo de investigación del hospital. La primera célula de lo que con los años sería el *Institut de Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta*. Con el tiempo, poco a poco, con la incorporación progresiva de distintos profesionales, aquella unidad de endocrinología se fue transformando en el servicio que hoy

conocemos. Nada hubiera podido hacerse sin la participación decidida de Josep Maria Pla, persona tocada en sus maneras por la ilusión crónica, Immaculada Recas, Josefina Biarnes, Josele González, Pep Vidal, Mercè Fernández, Sílvia Mauri, Mònica Recasens, David Pérez, Eduardo Esteve, Lidia Sojo, Neus Salleras, Nuri Pons, Montserrat Torroella y Rosa Montenegro. En este grupo requieren un agradecimiento especial Anna Pibernat y Cloti Castillejo. Ellas conocen el motivo.

No es casualidad que las personas más influyentes de toda esta historia sean los directores de esta tesis. Su presencia ha conformado estructural y funcionalmente mi vida profesional y también se ha adentrado en el terreno de lo personal. Juan Soler, del que, tras escucharlo siempre como un discípulo y no entenderlo en alguna ocasión, aprendí primero la exigencia de ser médico y posteriormente descubrí un amigo. José Manuel Fernández-Real, en argot actual el gran “geek” (variante de “friqui” obsesionado por un tema científico) del metabolismo. Su incorporación, producto del azar de una moneda al aire, provocó un cataclismo. Se puso en marcha una reacción en cadena que explotó en forma de amistad y entendimiento profesional que nos llevó a construir el referente de la endocrinología de las comarcas de Girona.

Francis Crick valoraba el “test del chismorreo” como la prueba definitiva para conocer si una persona había acertado en su profesión. Decía, que todo individuo debía dedicar su vida a aquello que habla sin parar en la terraza de un bar. No es casual que todas las personas mencionadas son “Crick positivo”. Son ellas las que me han “envenenado” con sus conocimientos, su forma de desarrollar la medicina clínica y la investigación médica. Es obvio que durante toda mi actividad profesional he tenido la suerte de estar siempre bien acompañado. Sus formas se han integrado en mí y siempre viviré con ello.

---

## AGRADECIMIENTOS

Es indudable que los trabajos que componen esta tesis doctoral han podido realizarse gracias al esfuerzo y dedicación de un número importante de investigadores. Su trabajo de campo evaluando las mujeres gestantes y sus hijos recién nacidos, y recogiendo todos los datos constituye la base del trabajo. Mi reconocimiento explícito a todos por la labor realizada, porque me permitieron liderar el proyecto, me dieron su confianza para analizar los datos y también para escribir los artículos. Quisiera destacar que como coautores me han estimulado para que presentara los trabajos realizados como tesis doctoral. Por todo ello toda mi gratitud a todos los que han sido coautores o colaboradores de este estudio. Los coautores Juan López, Juan Mozas, Anna Pericot, María Ángeles Sancho, Neus González, Montserrat Balsells, Reyes Luna, Anna Cortázar, Pino Navarro, Octavio Ramírez, Beatriz. Flández, Luís Felipe Pallardo, Antonio Hernández, Javier Ampudia, José Manuel Fernández-Real, Ildefonso Hernández y muy especialmente, por todas las estimulantes tardes que hemos pasado juntos en el diseño, discusión y corrección de los artículos, a Rosa Corcoy. Sin duda en cada resultado de este trabajo se encuentra encerrada su inspiración. Los investigadores colaboradores C. Bach, O. Maldonado, I. Rodríguez, O. Díaz, A. Gutiérrez, A. Carazo, M. Martín, M. Navarro, P. Velasco, J. Sancho–Miñano, L. Blesa, M. Sánchez-Dehesa, E. Faure, M. N. Suárez, A. Santcalpe, I. Rodríguez, J. C. Martínez, S. Regel, A. Picó, W. Plasencia, R. García, T. Montoya, S. Monereo, L. Martín-Vaquero, M. Herranz, M. Jañez, M. J. Delgado, I. Mascarell, P. Cubells, R. Casañ, R. Gironés, J. M. Adelantado y G. Ginovart.

También quisiera destacar la ayuda desinteresada de María García Gil, que, sin duda, con sus conocimientos metodológicos y estadísticos, ha ayudado a perfilar cualitativamente esta tesis.

Un estudio de estas características precisa un soporte especial de coordinación que se ha recibido por parte de la Sociedad Española de Diabetes y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, además de una beca de laboratorios Lilly España que subvencionó las reuniones de los investigadores.

En toda tesis doctoral existe una ayuda inestimable de gente que no debería ser anónima. Tengo que agradecer de una manera muy especial el soporte administrativo y técnico acompañado siempre de un *“sí, que más necesitas”*, de Rosa Ramírez y Antonio Robles que han facilitado más de lo que ellos mismos se imaginan, que esta tesis sea una realidad. Asimismo, es importante visualizar la inteligencia de Manel Borrego, que a pesar de hablar un lenguaje diferente supo entender cuales fueron las necesidades informáticas.

Finalmente destacar a los directores de la tesis, los profesores Juan Soler Ramon y José Manuel Fernández-Real. Ya han sido mencionados previamente en la dedicatoria por su presencia en mi carrera profesional y en mi evolución personal. Pero sin duda, aunque se trate de una obviedad, es justo destacar, que el desarrollo y calidad de esta tesis se corresponde con su sabiduría y ayuda.



Girona, septiembre 2008

---