

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Diabetes gestacional:  
factores de riesgo, programas de seguimiento durante  
la gestación y prevención de diabetes tipo 2 en el  
período postgestacional**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**María Natalia Pérez Ferre**

Directores

Alfonso Luis Calle Pascual  
Miguel Ángel Rubio Herrera

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIABETES GESTACIONAL:  
FACTORES DE RIESGO, PROGRAMAS DE  
SEGUIMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN Y  
PREVENCIÓN DE DIABETES TIPO 2 EN EL  
PERIODO POSTGESTACIONAL**

**TESIS DOCTORAL**

**NATALIA PÉREZ FERRE**

**MADRID 2014**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DIABETES GESTACIONAL:  
FACTORES DE RIESGO, PROGRAMAS DE  
SEGUIMIENTO DURANTE LA GESTACIÓN Y  
PREVENCIÓN DE DIABETES TIPO 2 EN EL  
PERIODO POSTGESTACIONAL**

Proyecto de investigación presentado por  
**NATALIA PÉREZ FERRE**  
para optar al grado de doctora en Medicina.

**DIRECTORES:**  
PROF. ALFONSO LUIS CALLE PASCUAL  
PROF. MIGUEL ÁNGEL RUBIO HERRERA

MADRID 2014

# AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a los profesores Alfonso Calle Pascual y Miguel Ángel Rubio Herrera, mis directores de tesis, por creer en mí desde los primeros años de formación como residente y por hacer posible el desarrollo de mi vocación investigadora en los años posteriores.

A todos mis compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, endocrinólogos, enfermeras y dietistas, por su amistad y colaboración en estos años de formación y trabajo.

A nuestra dietista, Laura del Valle Díez, por su importante colaboración en la recogida de datos.

A la Dra. Pilar Matía Martín por su amistad y su ayuda con las últimas correcciones.

A mi madre, Ángeles, por estar siempre cerca y apoyarme en todos mis años de estudio y en mi trayectoria profesional. Sin ella nunca habría llegado a donde estoy ahora.

A Israel, por su paciencia y comprensión en esta última etapa de mi proyecto.

# ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Definición de diabetes gestacional. Epidemiología.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Impacto clínico de la diabetes gestacional. Repercusiones en el feto y en la madre.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Factores de riesgo de diabetes gestacional: clásicos y emergentes.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional: evolución.....</b>	<b>11</b>
<b>5. Programas de atención durante la gestación. Aplicación de la Telemedicina....</b>	<b>13</b>
<b>6. Evolución postparto de la diabetes gestacional.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Prevención de diabetes tipo 2 en el periodo postgestacional.....</b>	<b>21</b>
<b>II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....</b>	<b>23</b>
<b>1. Justificación del estudio.....</b>	<b>25</b>
<b>2. Hipótesis de trabajo y objetivos de cada estudio.....</b>	<b>26</b>
<b>2.1. Estudio 1: Efecto de las modificaciones en el estilo de vida sobre el riesgo de diabetes gestacional en mujeres inmigrantes hispanas residentes en España.....</b>	<b>26</b>

<b>2.2. Estudio 2: Asociación de niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D materna con los parámetros de homeostasis de la glucosa y con los resultados obstétricos y del recién nacido.....</b>	<b>26</b>
<b>2.3. Estudio 3: Aplicación de la Telemedicina como nueva aproximación para facilitar el seguimiento de la diabetes gestacional. Comparación frente al seguimiento tradicional con visitas presenciales.....</b>	<b>27</b>
<b>2.4. Estudio 4: Desarrollo de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa después de haber presentado diabetes gestacional: estudio prospectivo a 3 años, randomizado, basado en la práctica clínica con intervención sobre el estilo de vida.....</b>	<b>28</b>

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS.....29**

<b>1. Población a estudio.....</b>	<b>31</b>
<b>2. Protocolo de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional.....</b>	<b>31</b>
<b>3. Recogida de información sobre el estilo de vida: cuestionario semicuantitativo.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Recogida de información demográfica y antecedentes.....</b>	<b>36</b>
<b>5. Protocolo de atención a la diabetes gestacional.....</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Asesoramiento nutricional y sobre actividad física.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2. Instrucción en el autocontrol de las glucemias capilares.....</b>	<b>37</b>
<b>5.3. Seguimiento médico.....</b>	<b>38</b>

<b>6. Recogida de información sobre características del parto y del recién nacido....</b>	<b>40</b>
<b>7. Pacientes y metodología.....</b>	<b>41</b>
7.1. Estudio 1.....	41
7.2. Estudio 2.....	42
7.3. Estudio 3.....	43
7.4. Estudio 4.....	48
<b>8. Métodos de laboratorio.....</b>	<b>54</b>
<b>9. Análisis estadístico.....</b>	<b>56</b>
9.1. Estudio 1.....	57
9.2. Estudio 2.....	57
9.3 Estudio 3.....	58
9.4 Estudio 4.....	58
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
<b>Estudio 1: <i>Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetrics outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain</i>.....</b>	<b>63</b>
<b>Estudio 2: <i>Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes</i> .....</b>	<b>73</b>
<b>Estudio 3: <i>The Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus after a Telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits</i>.....</b>	<b>85</b>

**Estudio 4: *Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a three-year, prospective, randomized, clinical-based, lifestyle interventional study with parallel groups*.....93**

**V. DISCUSIÓN.....115**

**1. Estudio 1.....117**

**2. Estudio 2.....121**

**3. Estudio 3.....126**

**4. Estudio 4. ....129**

**VI. CONCLUSIONES.....135**

**VII. BIBLIOGRAFÍA.....139**

**ANEXO.....157**



# **SUMMARY**

The objective of the present project is to study the risk factors of gestational diabetes mellitus (GDM) in our population in order to optimize the prevention strategies; to explore alternative protocols of follow-up during gestation to improve the outcomes of the gestation, delivery and the newborn, and to study real interventions in the clinical practice for the prevention of type 2 diabetes in the postgestational period.

For that purpose, four independent prospective studies were performed between 2007 and 2012, using the available human and material resources in the Gestational Diabetes Unit of the Endocrinology and Nutrition Department of Hospital Clinico San Carlos.

***Study 1: Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetrics outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain***

**Objective:** To describe risk factors for the onset of GDM, the evolution of gestation and delivery and the newborns of Hispanic women living in Spain compared with those of Spanish women.

**Methods:** A semiquantitative questionnaire regarding lifestyle habits was administered to 459 pregnant women (115 Hispanic) with a positive O'Sullivan test (24-28 week of gestation) between 1 April 2007 and 31 March 2008. Information was collected regarding gestation, delivery and the newborn.

**Results:** The prevalence of GDM increased with mother's age, pregestational overweight/obesity and multiparity. In addition, GDM was associated with lower pregestational fiber and a lower intake of low glycaemic index foods in Hispanic women. The odds ratios (OR) for the total population were 2.53 (95% confidence interval [CI] 1.28–5.01) for overweight, 3.68 (95% CI 1.72–7.90) for obesity, 3.83 (95% 2.03–7.23) for age  $\geq$ 35 years, and 1.64 (95% CI 1.02–3.01) for multiparity. Newborns from the Hispanic population were significantly heavier than newborns from Spanish women and the rate of Caesarean delivery was significantly higher in the Hispanic population with GDM compared with those without GDM.

**Conclusions:** The immigrant Hispanic population living in Spain tends to acquire the same risk factors associated with lifestyle than the indigenous population. Preventive strategies must stress increasing physical activity and fibre intake, decrease of sweetened beverages, and an effective reduction in body weight before pregnancy.

***Study 2: Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes.***

**Objective:** To evaluate the association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) status with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes in women screened for GDM.

**Methods:** Consecutive women were screened for GDM at 24 to 28 weeks' gestation during the months of maximal sunlight exposure in Spain (June through September). Serum 25(OH)D levels and parameters of glucose homeostasis were measured. Outcomes of the delivery and newborn were collected.

**Results:** Two hundred sixty-six women were screened. Vitamin D deficiency (25[OH]D <20 ng/mL) was observed in 157 women (59%). We observed an inverse correlation between 25(OH)D levels and hemoglobin A1c, homeostasis model assessment of insulin resistance, serum insulin, and fasting and 1-hour oral glucose tolerance test glucose levels ( $P<.001$ ). With a 25(OH)D concentration less than 20 ng/mL, the odds ratios were 3.31 for premature birth (95% confidence interval, 1.52-7.19;  $P<.002$ ) and 3.93 for cesarean delivery (95% confidence interval, 2.00-7.73;  $P<.001$ ). A 25(OH)D concentration of 20 ng/mL had 79% sensitivity and 51% specificity for cesarean delivery and 80% sensitivity and 45% specificity for premature birth. The cutoffs with the best combination of sensitivity and specificity were 16 ng/mL for cesarean delivery (62.9% sensitivity and 61.2% specificity) and 14 ng/mL for premature birth (66.7% sensitivity and 71.0% specificity).

**Conclusions:** In the population we sampled, vitamin D deficiency is very common during pregnancy. Lower 25(OH)D levels are associated with disorders of glucose homeostasis and adverse obstetric and newborn outcomes.

**Study 3: *The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits.***

**Objective:** To evaluate the feasibility of a telemedicine system based on Internet and a short message service in pregnancy and its influence on delivery and neonatal outcomes of women with GDM.

**Methods:** 100 women diagnosed of GDM were randomized into two parallel groups, a control group based on traditional face-to-face outpatient clinic visits and an intervention group, which was provided with a Telemedicine system for the transmission of capillary glucose data and short text messages with weekly professional feedback. 97 women completed the study (48/49, resp.). The percentage of women achieving HbA1c values <5.8%, normal vaginal delivery and having a large for-gestational-age newborn were evaluated.

**Results:** Despite a significant reduction in outpatient clinic visits in the experimental group, particularly in insulin treated women (2.4 versus 4.6 hours per insulin-treated woman resp.;  $P < .001$ ), no significant differences were found between the experimental and traditional groups regarding HbA1c levels (all women had HbA1c  $< 5.8\%$  during pregnancy), normal vaginal delivery (40.8% versus 54.2%, resp.;  $P > .05$ ) and large-for-gestational-age newborns (6.1% versus 8.3%, resp.;  $P > .05$ ).

**Conclusions:** The system significantly reduces the need for outpatient clinic visits and achieves similar pregnancy, delivery, and newborn outcomes.

**Study 4: *Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a three-year, prospective, randomized, clinical-based, lifestyle interventional study with parallel groups.***

**Objective:** To evaluate the efficacy of a lifestyle intervention in the prevention of glucose homeostasis impairments (GHI: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance or DM2) in women with prior GDM.

**Methods:** A total of 260 women with prior GDM who presented normal fasting glucose at six to 12 postpartum weeks were randomized into two groups: a lifestyle intervention group ( $n=130$ ) who underwent an educational program on nutrition and a monitored physical activity program and a control group ( $n=130$ ) with a conventional follow-up. A total of 237 women completed the three-year follow-up (126 in the intervention group and 111 in the control group). Their GHI rates, clinical and metabolic changes and rates of adherence to the Mediterranean lifestyle were analyzed.

**Results:** A total of 72 (57%) of the women in the intervention group and 48 (43%) in the control group did not have GHI at the end of the three-year follow-up period (HR 1.45 [1.24-1.67] ( $p < 0.001$ )). The multivariate analysis indicated a reduction in the rate of GHI with a BMI  $< 27 \text{ kg/m}^2$  (OR 0.28; 0.12-0.65;  $p < 0.003$ ), low fat intake pattern (OR 0.30:0.13-0.70;  $p < 0.005$ ), low saturated fat pattern (0.30:0.13-0.69;  $p < 0.005$ ) and healthy fat pattern (0.34:0.12-0.94;  $p < 0.04$ ).

**Conclusions:** Lifestyle intervention was effective in the prevention of GHI in women with prior GDM. Body weight gain and an unhealthy fat intake pattern were the most predictive factors for the development of GHI.

# **I. INTRODUCCIÓN**



## **1. Definición de diabetes gestacional. Epidemiología.**

La diabetes gestacional (DG) se define como la alteración de la tolerancia a la glucosa de gravedad variable, detectada durante la gestación, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico o de que continúe después del parto; no excluye la posibilidad de existencia anterior no observada. Así fue definida en el quinto Workshop-Conference Internacional en Diabetes Gestacional y se ha mantenido hasta la actualidad (1).

Comparte con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) similares factores de riesgo (obesidad, historia familiar de DM2, etnia, edad), fisiopatología (disminución de la secreción de insulina y aumento de la insulín-resistencia) y la asociación con determinadas manifestaciones clínico-bioquímicas (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia), por lo que se ha considerado en gran parte de los casos que la DG y la DM2 son el mismo proceso con diferentes nombres, en el que la DG sería la fase inicial en la historia natural de la DM2 (2). Sin embargo, la DG es un proceso caracterizado por una importante heterogeneidad genotípica, fenotípica y patogénica, donde confluyen diferentes tipos de diabetes (3).

Para determinar la prevalencia de DG deben tenerse en consideración varios factores como la definición adoptada, los criterios diagnósticos aplicados y el grupo étnico analizado. La prevalencia de DG en una población es reflejo de la prevalencia de DM2, por lo que poblaciones étnicas con una elevada prevalencia de DM2 tienen un mayor riesgo de DG. A medida que han sido adoptados criterios diagnósticos más estrictos, la prevalencia reportada ha sido mayor, consecuentemente.

La prevalencia de DG documentada globalmente en la literatura oscila entre un 1% y un 17,8% (4), con un claro aumento en las dos últimas décadas debido fundamentalmente a la mayor frecuencia de obesidad y, de forma específica en este caso, al aumento de la obesidad en la edad fértil (5).

El incremento de su prevalencia en España en las últimas décadas ha sido atribuido a la confluencia de factores demográficos como el retraso en la edad de concepción, el aumento del sobrepeso y la obesidad en la población, los hábitos de alimentación y de actividad física menos saludables y el crecimiento de otros grupos étnicos con mayor riesgo de DG.

El grupo del Hospital La Paz encontraron cifras del 4,5% en el año 1989 (6), que en estudios posteriores con una estrategia diagnóstica más estricta alcanzó valores del 10,7% (7). En un estudio de 2005 realizado en 16 hospitales generales de España se encontró una prevalencia del 8,6% de DG con los criterios del National Diabetes Data Group (NDDG) y del 11,6% considerando los criterios de Carpenter y Coustan (8). La International Diabetes Federation (IDF) aporta unos datos sobre prevalencia de DG en España del 7-9% en 2013 con los criterios del NDDG (9).

Los últimos datos de prevalencia obtenidos en la Unidad de Diabetes Gestacional del Hospital Clínico San Carlos aplicando los criterios de Carpenter y Coustan fueron del 10,6% en 2012, que pasaron al 35,5% en 2013 aplicando los nuevos criterios derivados del estudio HAPO (10).

En la última década, el incremento de la inmigración en España ha modificado considerablemente la composición de la población. Según los datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística, el 12,22% de la población residente en España procede de otros países. La Comunidad de Madrid es una de las regiones con tasas más elevadas de población extranjera, con más de 1 millón registrados en Enero de 2011 (18,79% de la población total de la Comunidad de Madrid), siendo el 49,7% mujeres (11). Entre ellas hay un importante porcentaje de mujeres pertenecientes a etnias con demostrado incremento en el riesgo de DG, como la etnia hispana o latina, la asiática y la norte-africana. Concretamente la etnia latina tiene un índice de natalidad superior al de las mujeres españolas, lo que hace aumentar la población susceptible de presentar DG.

En el Informe de Población Extranjera en la Comunidad de Madrid publicado en enero de 2014 se observa un descenso de la población extranjera respecto a los datos del año anterior, representando aún el 13,6% de la población total de la región (12). Las

nacionalidades extranjeras mayoritarias identificadas en este informe por orden de frecuencia son la rumana, seguida por la marroquí, ecuatoriana, china, colombiana, peruana, boliviana, dominicana, búlgara y paraguaya. Seis de las nacionalidades extranjeras mayoritarias en la Comunidad de Madrid pertenecen a la etnia hispana o latina, siendo por tanto un núcleo de población significativa a considerar en los estudios sobre estrategias preventivas poblacionales.

## **2. Impacto clínico de la diabetes gestacional. Repercusiones en el feto y en la madre.**

La DG se asocia a un incremento de morbilidad en la madre y en su descendencia, tanto durante la gestación como después de ésta (13). A partir de los datos del estudio HAPO se ha confirmado una relación continua entre la glucemia materna y los resultados adversos en la madre, el feto y el neonato, sin existir un umbral de glucemia a partir del cual comienza el riesgo de complicaciones (14).

La prevalencia de las complicaciones materno-fetales documentada en la literatura varía ampliamente entre las diferentes series según los criterios diagnósticos utilizados, la gravedad de la DG y sobre todo dependiendo del grado de control metabólico alcanzado durante el embarazo.

La mortalidad perinatal ha descendido considerablemente en las últimas décadas hasta ser equivalente a la hallada en las gestantes no diabéticas debido a la mayor rigurosidad en el control metabólico en las series más recientes.

Los efectos a corto plazo observados en la descendencia de una madre con DG no controlada incluyen el peso elevado para la edad gestacional, macrosomía, organomegalia, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, policitemia, distress respiratorio, trauma obstétrico (fractura de clavícula, lesión del plexo braquial) y anomalías en la alimentación.

La macrosomía fetal es la complicación más frecuente en la literatura, seguida por la hipoglucemia neonatal y, en menor frecuencia, la hiperbilirrubinemia, la hipocalcemia y la policitemia (1).

Los criterios más utilizados para la valoración clínica de la macrosomía fetal son: el peso superior a 4 kg, valores superiores al percentil 90 para edad gestacional, índice ponderal fetal y la circunferencia abdominal fetal. Algunos de los factores condicionantes de macrosomía descritos, a parte del control glucémico materno, son los factores genéticos maternos y fetales, el peso materno pregestacional, ganancia de peso durante la gestación, factores demográficos (edad y etnia materna) y antropométricos (talla, peso materno al nacer, antecedentes de macrosomía), trigliceridemia materna, sexo fetal masculino, algunos de estos últimos más discutibles.

La macrosomía fetal condiciona una cifra de cesáreas de 2 a 3 veces superior, y puede ser la causa de traumatismos obstétricos fetales en caso de realizarse un parto vaginal.

Se ha descrito también mayor prevalencia de malformaciones congénitas, con un 6% de malformaciones menores y un 3,8% de malformaciones mayores, siendo más frecuentes determinadas anomalías como la holoprosencefalia, malformaciones vertebrocostales, renales y de vías urinarias (15).

El ambiente intrauterino será determinante en el feto para su predisposición a obesidad, adiposidad visceral, insulín-resistencia, diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico en la edad adulta (16-18).

Entre las repercusiones a corto plazo en la madre se han descrito el riesgo de polihidramnios, hipertensión arterial gestacional y cesárea.

Por otra parte, la diabetes gestacional confiere a la madre mayor riesgo de desarrollo de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular en el periodo postgestacional, influyendo en gran medida sobre su estado de salud en el futuro (19-21).

Estos importantes efectos deletéreos en el recién nacido y en la madre y su creciente prevalencia, convierten a la DG en un problema de salud sobre el que focalizar la atención. Todo ello justifica ampliamente el estudio de factores de riesgo que permitan

desarrollar estrategias preventivas en el periodo pregestacional, un adecuado diagnóstico de esta patología mediante tests sensibles, un tratamiento preciso durante la gestación que consiga resultados del parto y del recién nacido equivalentes a los de la mujer sin diabetes gestacional, y una intervención eficaz en el periodo postgestacional para la prevención de DM2.

### **3. Factores de riesgo de diabetes gestacional: clásicos y emergentes.**

Como factores de riesgo no modificables de DG se encuentran la edad materna, la historia familiar de diabetes tipo 2, antecedentes de diabetes gestacional en embarazos previos, y la pertenencia a etnias de riesgo (hispanas, nativas americanas, asiáticas, africanas, procedentes de Islas del Pacífico) (22-24).

La edad es uno de los principales factores de riesgo, por lo que el retraso en la edad de concepción en las últimas décadas ha influido de forma indudable en el aumento de prevalencia de la DG. Se ha estimado que el riesgo relativo de DG se incrementa un 4% por cada año superior a los 25 años de edad de la madre (25).

En cuanto a la historia familiar de DM2, se ha documentado que la predisposición al desarrollo de DG se ve condicionada fundamentalmente por la herencia materna, lo que sugiere la posible contribución del medio intrauterino (26).

Otros factores de riesgo descritos son la multiparidad, la presencia de síndrome de ovario poliquístico (27) y el posible riesgo del tabaquismo (25).

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de DG. En un metaanálisis de 20 estudios se documentó la existencia de unas odds ratio significativas de 2,14, 3,56 y 8,56 en mujeres con sobrepeso, obesidad y obesidad grave, respectivamente, con respecto al desarrollo de DG (28).

La obesidad pregestacional y el IMC pregestacionales (29), y la ganancia de peso durante la gestación se han relacionado de forma contundente con el riesgo de DG (30, 31). Por ello, las estrategias dirigidas al control de peso preconcepcional podrían reducir de forma muy significativa la prevalencia de DG en la población.

El sedentarismo se ha asociado a mayor riesgo de DG de forma directa por la disminución en la sensibilidad a la insulina, e indirectamente a través de un aumento del peso materno (32). De forma inversa, la práctica de actividad física antes y durante la gestación es uno de los factores más potentemente asociados con la reducción de la incidencia de DG, siendo la magnitud de esta asociación mayor con la actividad física pregestacional (33, 34).

Por otra parte, algunos de estos factores pueden empeorar el pronóstico de la gestación, del parto y del recién nacido (35, 36).

Se han identificado hábitos de alimentación que inducen un mayor riesgo de DG, de forma similar a la identificación de hábitos relacionados con un incremento del riesgo de DM2 (37, 38). Más que tratarse de alimentos aislados, se trataría de conjuntos de alimentos o patrones de alimentación que globalmente incrementarían el riesgo de desarrollar DG. Se trata de patrones de alimentación que se alejan de la dieta mediterránea y que se caracterizan principalmente por:

- Bajo consumo de verduras, frutas y fibra, y consumo frecuente de carbohidratos complejos y de índice glucémico elevado (39).
- Bajo consumo de grasas poliinsaturadas (pescado azul, aceite de oliva, frutos secos) y alto consumo de grasas saturadas (lácteos enteros, carnes procesadas, salsas, bollería, galletas) (40, 41).
- Alto consumo de bebidas azucaradas y zumos (42).

A pesar de que existen diversos estudios en las últimas décadas que exploran esta interesante asociación entre dieta y riesgo de DG, aún no se ha analizado de forma sistemática el impacto del estilo de vida en el riesgo de DG (43-46).

Los factores de riesgo asociados al estilo de vida de las minorías étnicas pueden cambiar desde sus países de origen (47). Se ha descrito la tendencia hacia la adquisición de hábitos no saludables en los países de destino, como el aumento en el consumo de bebidas azucaradas, carbohidratos complejos y grasas saturadas, y un mayor sedentarismo. Este cambio de hábitos en determinados grupos étnicos que no están

genéticamente preparados para asumirlos puede suponer un aumento importante en el riesgo de desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, obesidad, dislipemia y síndrome metabólico.

En general hay un aumento del volumen y variedad de la alimentación debido a una mayor disponibilidad en el país de acogida. La población inmigrante de Latinoamérica mantiene en el país de acogida un elevado consumo de alimentos farináceos (arroz, tubérculo, plátano macho, legumbres), un bajo consumo de verduras de hoja verde, bajo consumo de pescado, consume más fruta del país de acogida y menos fruta tropical, aumenta el consumo de zumos, refrescos azucarados y otros alimentos de baja densidad nutricional. Es frecuente el consumo de infusiones herbales (anís y manzanilla), normalmente azucarados durante el embarazo. En esta población, está bien visto el aumento de peso de la mujer gestante con la creencia de que el niño estará más sano. Se satisfacen los antojos de la futura madre bajo la creencia de que el no hacerlo puede provocar abortos (48). El conocimiento de los patrones alimentarios y el contexto sociocultural de la población inmigrante más representativa del país de acogida puede mejorar la calidad del consejo nutricional que puede ofrecer el profesional de la salud.

Por otro lado, se ha reconocido que algunos grupos étnicos presentan peores resultados en la evolución de la gestación, del parto y del recién nacido en las gestaciones complicadas con DG (49-53).

En un estudio las mujeres afroamericanas tuvieron un mayor riesgo de parto por cesárea y de muerte fetal intrauterina que las etnias caucásica, hispana y asiática (54). Sin embargo, se ha afirmado que el nivel educativo por sí solo puede explicar diferencias significativas en los resultados materno-fetales entre pacientes de distinto estatus socioeconómico y de minorías étnicas (55, 56). De aquí la importancia de una adecuada educación sobre estilo de vida saludable desde el periodo preconcepcional, que se mantenga durante la gestación y en el periodo postgestacional, y en la que estén implicados los profesionales de Atención Primaria y Ginecología-Obstetricia.

Los factores de riesgo modificables de DG asociados al estilo de vida aún son desconocidos en la población inmigrante residente en España. La identificación de esos

factores de riesgo constituye el primer paso para diseñar estrategias preventivas en este grupo de población más vulnerable.

Se han sugerido otros factores de riesgo emergentes, algunos de ellos controvertidos, como determinados marcadores de inflamación crónica y el déficit de vitamina D.

En los últimos años ha surgido un interés creciente en las acciones de la vitamina D al margen del metabolismo calcio-fósforo, especialmente su papel en la homeostasis de la glucosa y sobre parámetros cardiometabólicos (57).

La deficiencia de vitamina D se ha asociado con resistencia a la insulina e incremento del riesgo de prediabetes y de diabetes tipo 2 (58 59). Sin embargo, la relevancia de estas asociaciones y su potencial impacto clínico han sido ampliamente discutidos (60, 61). Niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitD) se han asociado de forma inversa con la glucemia materna y con resistencia a la insulina (62) pero las evidencias sobre su asociación con el riesgo de diabetes gestacional no son concluyentes, no habiendo sido demostrada dicha asociación en algunos trabajos recientes (63, 64).

Por otro lado, la deficiencia de 25-OH-vitD durante la gestación puede afectar a la salud materna y la del recién nacido (65), existiendo datos controvertidos sobre los efectos de la vitamina D en la ganancia de peso materno y en el crecimiento fetal (66). Se ha documentado un incremento en la tasa de cesáreas en mujeres con deficiencia severa de vitamina D (67) y también un aumento de riesgo de preeclampsia (68), pero los estudios son escasos y las evidencias son limitadas.

Hasta el momento no existen recomendaciones establecidas para la adecuada suplementación de vitamina D en dosis y tiempo en mujeres con deficiencia de vitamina D durante la gestación, a excepción de las recomendaciones de la Endocrine Society de 2011 (69).

La identificación de determinados niveles de vitamina D en sangre materna como marcadores de riesgo de DG o de resultados obstétricos no favorables, estimularía la

investigación para conseguir evidencias sobre una suplementación adecuada en dosis y tiempo durante la gestación.

#### **4. Criterios diagnósticos de diabetes gestacional: evolución.**

Los criterios diagnósticos de diabetes gestacional han evolucionado a lo largo de los años a medida que las evidencias apoyaban la necesidad de adoptar criterios cada vez más estrictos para un diagnóstico más sensible.

El test diagnóstico es una curva de glucemia o test de tolerancia oral a la glucosa, pero existen variables cantidades de glucosa utilizada, tiempos y métodos de medición de la glucemia (en sangre venosa total, plasma venoso o sangre capilar) y puntos de corte.

En el año 1964, O'Sullivan y Mahan propusieron el test de cribado con sobrecarga oral de glucosa de 100 g (SOG) con la medición de glucosa en sangre total por el método Somogyi-Nelson (70). En 1979 el National Diabetes Data Group (NDDG) modificó los puntos de corte dado que el método de medición de la glucosa pasó a realizarse en plasma venoso utilizando la glucosa-oxidasa, y definió el diagnóstico cuando la glucosa en plasma superaba 105 mg/dL basal, 190 mg/dL a la hora de la SOG de 100 g, 165 mg/dL a las 2 horas ó 145 mg/dL a las 3 horas (71). Carpenter y Coustan en el año 1982 propusieron que la adaptación de los criterios de O'Sullivan a la medición en plasma venoso debían tener en cuenta que los valores en plasma son un 14% más altos que en sangre total y que el método de glucosa oxidasa omite la medición de otras sustancias reductoras por lo que resultan mediciones 5 mg/dL inferiores a las que proporcionaría el método de Somogyi-Nelson en una muestra determinada, estableciendo los valores de 95 mg/dL basal, 180 mg/dL a la hora, 155 mg/dL a las 2 horas y 140 mg/dL a las 3 horas (72).

Estos criterios fueron los recomendados por los cuarto y quinto Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (1,73). En las recomendaciones del cuarto Workshop-Conference sobre DG se acepta la alternativa de realizar la SOG de 75 g y dos horas de duración propuestos por Lind y Phillips (1991) y por Sacks et al (1995), estableciendo

los límites en 95 mg/dL basal, 180 mg/dL a la hora y 155 mg/dL a las 2 horas, que se corresponden con los criterios de Carpenter y Coustan.

La principal crítica de todos estos criterios es que no fueron desarrollados en función de los resultados perinatales, aunque posteriormente se ha demostrado una mayor morbi-mortalidad en las mujeres diagnosticadas de DG con los diferentes criterios (74). Por otra parte, muchos de estos estudios no fueron realizados prospectivamente y/o las pacientes recibieron tratamiento, por lo que los datos obtenidos no podrían considerarse como correspondientes a la evolución natural de la enfermedad.

Para encontrar los criterios diagnósticos más adecuados en base a los resultados perinatales, se llevó a cabo el estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome) que fue iniciado en 1999 (75). Recogió datos de 25505 mujeres de origen multiétnico en 15 centros de 9 países, que realizaron una SOG de 75 g y 2 horas de duración entre las semanas 24 y 32 de gestación. Sólo se les notificó la existencia de diabetes en caso de cumplir los criterios diagnósticos de DM2 para población no gestante. Las demás mujeres no recibieron ninguna intervención específica. Se observó una asociación continua entre niveles de glucosa materna, incluso por debajo de los considerados diagnósticos de diabetes, y el riesgo de resultados adversos en la madre, el feto y el neonato. Para la mayoría de las complicaciones no existía un umbral de riesgo. (14).

A partir de estas conclusiones se propusieron nuevos puntos de corte para el diagnóstico con la SOG de 75 g: glucemia basal igual o superior a 92 mg/dL, 180 mg/dL a la hora y 153 mg/dL a las 2 horas. La presencia de uno de estos 3 criterios confiere el diagnóstico de DG. Este método de cribado se propuso en 2010 por el International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) (76), y en 2011 se establecieron en los Standards of Care de la American Association of Diabetes (77). Fueron adoptados en el Hospital Clínico San Carlos en marzo de 2012.

En los Standards of Care de la American Association of Diabetes de 2014 (78) se admite además el diagnóstico en dos pasos según el consenso del National Institutes of Health, con un test de cribado con SOG de 50 g y 1 hora sin necesidad de ayuno,

seguido de la SOG de 100 g y 3 horas de duración para aquellas mujeres que presenten un test de cribado positivo. Se establece el diagnóstico de DG cuando la glucosa plasmática a las 3 horas es mayor o igual a 140 mg/dL.

Está establecido que el cribado de DG debe realizarse de forma universal en todas las gestantes que no presenten diabetes conocida previamente, en semana 24-28 de gestación. Debe ser realizado en primer trimestre en caso de existir factores de riesgo como obesidad, antecedentes de diabetes gestacional o de recién nacido mayor de 4 kg de peso, antecedente de hiperglucemia o antecedentes familiares de primer grado de DM2. En estos casos es probable que exista algún grado de alteración en el metabolismo de la glucosa previo a la gestación, por lo que será fundamental el diagnóstico precoz. Se recomienda el cribaje en la primera visita prenatal para DM2 no diagnosticada utilizando los criterios diagnósticos de DM2 en mujeres con algún factor de riesgo (78).

## **5. Programas de atención durante la gestación. Aplicación de la Telemedicina.**

El objetivo del tratamiento de la diabetes gestacional es conseguir cifras de glucemia materna equivalentes a las de la mujer sin diabetes gestacional de forma que se obtengan resultados similares en la evolución de la gestación, del parto y en el recién nacido.

La base del tratamiento reside en una adecuada educación diabetológica, recomendaciones de alimentación saludable y de actividad física. En la mayoría de las pacientes podrá alcanzarse un control glucémico óptimo con las modificaciones en su estilo de vida. La monitorización de la glucemia capilar es la herramienta esencial para considerar modificaciones en los hábitos de alimentación y de actividad física, y para valorar la indicación de insulinización cuando estas medidas no son suficientes para mantener las cifras de glucemia en los objetivos deseados.

El control de la ganancia de peso durante la gestación constituye un aspecto clave. Las recomendaciones de alimentación iniciales pueden inducir en algunos casos de forma

errónea una restricción en el consumo de hidratos de carbono y de calorías, que puede llevar a la pérdida de peso de la madre. La detección de esta tendencia en las primeras semanas de seguimiento y su corrección es fundamental para la adecuada evolución de la gestación. Se ha de procurar una ganancia progresiva del peso materno, que variará dependiendo del IMC inicial.

Una ganancia de peso excesiva durante la gestación se ha relacionado con mayor riesgo de hipertensión gestacional, preeclampsia, resultados obstétricos adversos como cesárea y mayor peso del recién nacido (79). A largo plazo, esta mayor ganancia de peso en la gestación se ha asociado con mayor riesgo de obesidad, síndrome metabólico y DM2 en la madre.

Así, la paciente con DG requiere un control exhaustivo durante un corto periodo de tiempo, que será decisivo en la reducción de las complicaciones maternas y de la morbi-mortalidad perinatal. Durante ese corto periodo de tiempo, la paciente, que en la mayoría de los casos no ha tenido contacto previo con el sistema sanitario, ha de adoptar unas modificaciones nutricionales y de actividad física, una disciplina para automonitorizarse la glucemia capilar frecuentemente y, en algunos casos, debe iniciar el uso de insulina. Por tanto, requiere contactos frecuentes con los profesionales sanitarios que se ocupan de su cuidado y un seguimiento estrecho que en ocasiones se ve dificultado por la incompatibilidad con la vida laboral de las pacientes o por problemas de acceso a la consulta por diferentes motivos (distancia con respecto al centro sanitario, necesidad de reposo absoluto por prescripción médica, etc.).

El estudio de formas alternativas de seguimiento durante la gestación como la aplicación de la telemedicina se hace por tanto muy necesario en este contexto.

La **telemedicina** se define, en sentido amplio, como la aplicación de la Medicina a distancia. Abarca una amplia diversidad de procedimientos de muy diferente complejidad, desde la simple comunicación telefónica entre dos profesionales para compartir información, hasta la realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos a distancia y en tiempo real. Es una herramienta tecnológica que posibilita

la optimización de los servicios de atención en salud, ahorrando tiempo y recursos y facilitando el acceso a zonas distantes para disponer de la atención de especialistas (80). Permite el intercambio de información entre diferentes profesionales sanitarios, entre médicos de Atención Primaria y especialistas, o entre el profesional y el paciente. Esta última modalidad se conoce con el término anglosajón *telecare*, cuyo objetivo es mejorar la calidad de la atención a través de una mayor comunicación entre el paciente y el profesional sanitario. En este proceso existe una unidad del paciente y una estación del profesional, entre las que se establece la comunicación. La información compartida puede consistir en documentación electrónica, imágenes digitales y todo tipo de datos de interés en la monitorización del paciente.

El sector de las tecnologías de la información y de las telecomunicaciones ha comenzado a ofrecer al profesional sanitario nuevos sistemas de telemedicina para facilitar su trabajo habitual. Sin embargo, aún existe un gran desconocimiento sobre las posibilidades de estos sistemas y, en ocasiones, cierta resistencia del profesional y de las autoridades sanitarias para su implantación en la práctica clínica. Desde el año 2008, la Comisión Europea insta a las autoridades sanitarias de los países miembros a promover la implantación y legislación de la telemedicina (81).

La telemedicina ha sido aplicada en el seguimiento de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la insuficiencia cardiaca, obesidad, EPOC, asma, incluso en el seguimiento del paciente oncológico. Pero sin duda, la enfermedad crónica sobre la que se han llevado a cabo más aproximaciones aplicando sistemas de telemedicina es en la diabetes. Esto se debe a las características peculiares del seguimiento y tratamiento de esta enfermedad (82).

Múltiples evidencias demuestran que las complicaciones de la diabetes pueden prevenirse mediante un control metabólico estricto y un seguimiento adecuado del paciente. Sin embargo, para lograr este control es esencial una relación cercana entre el profesional y el paciente, que debería ser consistente y prolongada en el tiempo. Sirva de ejemplo que los pacientes del grupo intensivo en el estudio DCCT (83) visitaron el centro de estudio cada semana hasta alcanzar los objetivos, y después cada mes, recibiendo contacto telefónico semanal para ajustar el tratamiento. Este nivel de

asistencia es difícil de llevar a la práctica clínica debido a la sobrecarga asistencial por la creciente prevalencia de la diabetes, y por incompatibilidad con la vida laboral o escolar de la persona con diabetes.

Por ello, se buscan soluciones que faciliten el contacto entre el paciente y el profesional, que hagan más dinámica y motivadora la comunicación, y que puedan ser compatibles con el estilo de vida del paciente (84).

A principios de los años 80 comenzaron a aplicarse los sistemas de telemedicina en el seguimiento del paciente diabético y, desde entonces, se han desarrollado múltiples aproximaciones siguiendo la rápida evolución de la tecnología de la información y de la comunicación en los últimos 30 años.

Los primeros sistemas permitían la transmisión de valores de glucemia capilar desde el paciente hasta el profesional sanitario mediante telefonía fija o módem. El profesional respondía al paciente por telefonía fija, dando recomendaciones sobre el tratamiento. Utilizando este sistema en pacientes diabéticos tipo 1, el estudio de Chase et al. (85) demostraba que la tecnología módem puede ser una herramienta útil y coste-efectiva en el proceso de atención al paciente.

Un metaanálisis posterior (86) que incluyó ensayos clínicos controlados que utilizaban exclusivamente la transmisión por módem de los datos desde el glucómetro en pacientes diabéticos tipo 1, encontró una diferencia del 0,4% (0-0,8 IC 95%) en la media de modificación de la HbA1c respecto a la basal entre el grupo intervención y el control. Se trataba de pacientes en edad pediátrica, diabéticos tipo 1 con mal control glucémico y mujeres con diabetes pregestacional.

En los estudios siguientes, el paciente se comunica con el profesional sanitario a través de internet, existiendo aplicaciones basadas en la web (web-based applications). El paciente accede a la aplicación desde su domicilio o desde un ordenador de bolsillo, enviando sus valores de glucemia capilar, y otros datos necesarios para la interpretación de las cifras de glucemia como la dosis de medicación, alimentación y grado de actividad física. El profesional sanitario recibe esta información en la estación médica

(generalmente un ordenador personal) y responde con recomendaciones individualizadas, que son recibidas a través de internet en el terminal del paciente (87).

En otros casos se utiliza la comunicación telefónica o la mensajería móvil complementando a la comunicación a través de Internet (88, 89). En estudios más recientes se integran varias modalidades de telemedicina, como en el proyecto M2DM desarrollado por la Comisión Europea en diferentes centros de Europa (90, 91), en el que se utilizó un sistema multi-acceso integrado por una aplicación web, acceso telefónico a través de respuesta interactiva de voz, palms y modems inteligentes.

En algunos estudios se ensayan módulos educativos asociados a la aplicación web como fuente de información y entrenamiento para el paciente sobre conceptos básicos y habilidades para el manejo de su diabetes (92). Ofrecen incluso simulaciones de diferentes situaciones con las que el paciente puede encontrarse, en diversos escenarios. La posibilidad de acceder a estos recursos educativos ha demostrado mejorar la motivación del paciente, lo que influye positivamente en su control glucémico.

El desarrollo de sistemas de ayuda a la decisión en los últimos años abre otro campo muy interesante en telemedicina. Estos sistemas pueden ayudar al profesional en la toma de decisiones sobre el manejo de sus pacientes, mediante la identificación de problemas y la emisión de sugerencias sobre modificaciones en el tratamiento, en la dieta o en el grado de actividad física, basadas en algoritmos inteligentes. En el estudio coreano de Chulsik K. et al (93) los pacientes envían a través de Internet sus datos de glucemia capilar registrados en el reflectómetro, datos de ejercicio físico registrados en un podómetro y su diario de alimentación, y los datos son procesados en una “matriz de conocimiento” que genera de forma automática, mediante un algoritmo inteligente, mensajes con valoraciones, recomendaciones o mensajes de refuerzo positivo dirigidos a los pacientes.

Para cada sistema telemático, sería necesario encontrar respuestas a todas estas cuestiones: cómo influye sobre el grado de control metabólico, sobre la calidad de vida de la persona con diabetes, sobre el aprendizaje de los algoritmos (toma de decisiones por parte del paciente sobre su pauta de tratamiento), y cómo influye sobre los costes

del paciente y los costes del equipo médico (en tiempo, costes y organización asistencial destinados en la fase de seguimiento del programa educativo de optimización de control).

Las evidencias disponibles hasta la actualidad demuestran que los sistemas de telemedicina tienen efectos neutros o modestos beneficios sobre el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 2, sin empeorar su calidad de vida, consiguiendo incluso mejorarla (94, 95).

En algunos casos, la aplicación de estos sistemas ha resultado coste-efectiva debido principalmente a la reducción en el número de visitas presenciales, que ahorra tiempos de desplazamiento y de espera al paciente y reduce las ausencias laborales (85). La heterogeneidad en los diseños de los estudios y en los tipos de sistemas utilizados dificulta la obtención de evidencias consistentes sobre la eficacia y coste-efectividad de la telemedicina en el manejo del paciente diabético (96, 97).

Sin embargo, existen pocos estudios publicados para demostrar la utilidad de la telemedicina en el seguimiento de pacientes con diabetes gestacional, grupo que podría beneficiarse de forma evidente con la introducción de estos sistemas de apoyo (98-100).

La escasez de evidencias contundentes sobre la utilidad de los sistemas de telemedicina es una de las principales barreras para su implantación en la práctica clínica, que hace necesario el desarrollo de nuevos estudios clínicos controlados y con buena calidad metodológica.

La telemedicina en sus diferentes modalidades puede ser, por tanto, una solución prometedora para combinar la necesidad de una aproximación intensiva en el tratamiento de la diabetes con la sobrecarga asistencial y los costes derivados de las intervenciones.

## **6. Evolución postparto de la diabetes gestacional.**

La presencia de diabetes gestacional confiere a la madre un riesgo conocido para desarrollar DG en siguientes embarazos y alteraciones del metabolismo de la glucosa en el periodo postgestacional (glucemia basal alterada, tolerancia alterada a la glucosa y DM2), pudiendo alcanzar entre el 20 y 50% la incidencia acumulada de DM2 a los 10 años postparto (101-103). Además, les confiere mayor riesgo de manifestaciones clínicas asociadas al síndrome metabólico (obesidad, dislipemia, hipertensión arterial) y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo (104).

La recurrencia de DG en gestaciones siguientes puede presentarse entre el 30 y el 84%, en relación con la raza estudiada, siendo inferior para mujeres blancas no hispanas (30-37%) (105). Los factores que pueden condicionar esta recurrencia, además de la raza, son la obesidad, la ganancia de peso entre embarazos, la edad, la paridad, antecedentes de macrosomía fetal, necesidad de insulino terapia durante la gestación y el grado de alteración en el test diagnóstico de DG (106).

Sin embargo, el estilo de vida adoptado entre gestaciones, parece tener un papel decisivo en la modificación del riesgo de recurrencia de DG. El incremento de la actividad física, la adopción de hábitos alimentarios saludables (107) y la reducción de peso después de una gestación en la que se ha presentado DG tiene el potencial de disminuir significativamente el riesgo de presentar DG en la siguiente gestación.

Los datos sobre la tasa acumulada de DM2 o disglucosis post-diabetes gestacional son muy variables en la literatura, con cifras globales que oscilan ampliamente entre el 6,8 y el 92% debido a algunos factores que condicionan su estimación (108). Entre estos factores destacan la prevalencia de DM2 y de DG en la población estudiada, la etnia, la metodología utilizada en el diagnóstico de DG, el momento de realización y la metodología empleada para el estudio metabólico postparto.

La incidencia de DM2 postparto oscila en la literatura entre un 2,8% y un 70%, registrando un especial incremento en los 5 primeros años postparto. El grupo del Hospital la Paz encontró una prevalencia de DM2 del 5,4% en la evaluación a los 3-6

meses postparto (109). La conversión anual de DG previa en DM2 alcanza valores medios globales de entre el 2 y 10%. En los últimos años parece haberse incrementado esta tasa de conversión a DM2, lo que se atribuye al aumento de la obesidad en la población (110).

Entre los factores de riesgo modificables más reconocidos para el desarrollo de DM2 postgestacional destacan la obesidad materna (tanto pregestacional como en el postparto) y la ganancia de peso durante el embarazo y en el postparto (111).

Como factores predictivos de la aparición de DM2 se han descrito: el grado de intolerancia glucídica durante el embarazo, el tipo de tratamiento empleado durante la gestación (uso de insulina), momento del diagnóstico de la DG (el diagnóstico antes de la semana 24 de gestación predice mayor riesgo), la edad materna, la multiparidad, historia familiar de DM2, antecedentes de macrosomía fetal, presencia de DG en una gestación previa. También se ha propuesto la homocisteína plasmática como factor de riesgo para el desarrollo de DM2. Valores elevados en el postparto inmediato se asociaron a mayor riesgo de DG en un estudio de 4 años de seguimiento (112).

Entre las recomendaciones de la American Association of Diabetes de 2014 se encuentra el cribado de DM2 mediante prueba de SOG de 75 g en las mujeres que han presentado DG, a las 6-12 semanas después del parto (78). Sin embargo, esta recomendación es tan solo de nivel de evidencia E.

Con un mayor grado de evidencia (grado B) se recomienda el cribado de DM2 o prediabetes al menos cada 3 años para las mujeres que han presentado DG, a lo largo de su vida.

Con nivel de evidencia A se recomienda aplicar intervenciones sobre el estilo de vida o metformina para prevenir el desarrollo de DM2 en mujeres con antecedente de DG y que presenten prediabetes.

## **7. Prevención de diabetes tipo 2 en el periodo postgestacional.**

Los cambios en el estilo de vida que actúan sobre los factores de riesgo modificables (hábitos de alimentación, actividad física y peso corporal) han demostrado inequívocamente ser eficaces en la prevención DM2 en individuos en riesgo (principalmente población con tolerancia alterada a la glucosa), consiguiendo reducciones de hasta el 58% en la tasa de conversión a DM2 a los 3 años (113-115) En el seguimiento a largo plazo de estos estudios controlados aleatorizados las tasas de reducción de DM2 han resultado relevantes, manteniéndose en torno al 43% a los 10 años (116 -118).

La intervención sobre el estilo de vida ha demostrado ser al menos tan eficaz como las intervenciones farmacológicas pero con menos efectos adversos (119). Además resultan coste-efectivas, ya que los beneficios económicos que conlleva la prevención de casos incidentes de DM2 superan con mucho a los gastos de las intervenciones (120).

La mayor dificultad reside en trasladar estos programas de prevención a la práctica clínica con los recursos disponibles.

Las mujeres que han presentado DG constituyen una población perfectamente identificada con un riesgo incrementado de desarrollar DM2 respecto a la población general. En la historia natural de la DM2 existe una larga fase asintomática antes del diagnóstico, con progresión desde la normoglucemia hacia la fase de prediabetes, que incluye la glucemia basal alterada y la tolerancia alterada a la glucosa, hasta progresar hacia la DM2. Durante esta evolución, los procesos de insulín-resistencia y reducción progresiva de la función de la célula beta, van a llevar finalmente a una hiperglucemia manifiesta y progresiva con todas las complicaciones asociadas que conocemos. Sin embargo, la prevención de la aparición de DM2 es posible mediante la intervención sobre el estilo de vida en personas en riesgo.

A pesar del gran problema de salud que representa la diabetes gestacional y su creciente prevalencia en nuestra población, aún no se ha definido la intervención óptima sobre el estilo de vida que consiga reducir el riesgo de DM2 en el periodo postgestacional en condiciones reales de la práctica clínica (121-123). Se han propuesto con mayor o

menor éxito múltiples intervenciones para la reducción de peso postparto y para el incremento de actividad física, dado que la obesidad y el sedentarismo son factores de riesgo bien conocidos para el desarrollo de DM2 en el periodo postgestacional (124, 125). La intervención debe comenzar de forma ideal en el periodo pregestacional con la adquisición de hábitos saludables de alimentación y actividad física, mantenerse durante la gestación y continuar en el periodo postgestacional (126).

Uno de los aspectos que focalizan mayor atención en los últimos años por su potencial en la prevención de diabetes postgestacional, de forma paralela a la prevención de DM2, es la modificación de los patrones nutricionales (127).

La dieta mediterránea está ampliamente reconocida como un patrón de alimentación saludable que ha demostrado reducir de forma relevante la incidencia de DM2 y el riesgo cardiovascular en comparación con otros patrones de alimentación (128, 129).

Sin embargo, no se ha explorado aún en estudios prospectivos y con tiempo de seguimiento prolongado el efecto de la adherencia a un patrón de dieta mediterránea en mujeres que han presentado DG sobre la prevención de la aparición de alteraciones en el metabolismo de la glucosa años después del parto.

## **II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



## **1. Justificación del estudio**

La **justificación** general de la presente tesis doctoral es profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo de la diabetes gestacional (DG) en nuestra población para optimizar las estrategias de su prevención, explorar protocolos alternativos de seguimiento durante la gestación para mejorar los parámetros de control, y estudiar intervenciones factibles en la práctica clínica para la prevención de diabetes tipo 2 en el periodo postgestacional.

El proyecto actual pivota sobre diferentes aspectos que conciernen a la DG en relación al impacto del estilo de vida en el desarrollo de DG y en la aparición de la diabetes tipo 2 a largo plazo tras el parto, el impacto de nuevas aproximaciones educativas basadas en herramientas informáticas de telemedicina en el seguimiento de la gestación, y la relación concreta de la deficiencia de la vitamina D con el desarrollo de DG y de posibles complicaciones durante el embarazo, el parto y del recién nacido.

Para ello, se han realizado cuatro estudios independientes, de naturaleza prospectiva, entre los años 2007 y 2012 utilizando los recursos humanos y materiales disponibles en la Unidad de Diabetes Gestacional del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

## **2. Hipótesis de trabajo y objetivos de cada estudio.**

### **2.1. Estudio 1. Efecto de las modificaciones en el estilo de vida sobre el riesgo de diabetes gestacional en mujeres inmigrantes hispanas residentes en España.**

#### **Hipótesis de trabajo:**

Existen datos limitados sobre los hábitos de alimentación y los factores de riesgo de DG de la población inmigrante de etnia hispana residente en España. El conocimiento de los aspectos diferenciales en cuanto a factores de riesgo, si los hubiera, respecto a la población española permitiría diseñar de forma más adaptada las estrategias preventivas dirigidas a la población inmigrante.

#### **Objetivo primario:**

Comparar los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida para el desarrollo de la DG en mujeres españolas y en mujeres de etnia hispana residentes en España.

#### **Objetivo secundario:**

Comparar los resultados en cuanto a evolución de la gestación, del parto y del recién nacido, en mujeres españolas y mujeres de etnia hispana residentes en España.

### **2.2. Estudio 2. Asociación de concentraciones bajas de 25-hidroxi-vitamina D materna con los parámetros de homeostasis de la glucosa y con los resultados obstétricos y del recién nacido.**

#### **Hipótesis de trabajo:**

El déficit de 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitD) materna como factor de riesgo emergente para el desarrollo de DG ha resultado controvertido en estudios previos. Por otra parte, los niveles de 25-OH-vitD también podrían estar implicados en una adecuada evolución de la gestación, del parto y del recién nacido. El estudio de estas asociaciones permitirá evaluar las recomendaciones actuales sobre suplementación con vitamina D durante la gestación.

**Objetivo primario:**

Evaluar la asociación de los niveles de 25-OH-vitD materna durante la gestación con los parámetros de la homeostasis de la glucosa y con el riesgo de DG.

**Objetivos secundarios:**

- Evaluar la asociación de los niveles de 25-OH-vitD con los resultados obstétricos y del recién nacido.
- Hallar los puntos de corte para niveles de 25-OH-vitD que consigan predecir mayor riesgo de cesárea y de parto pretérmino.

**2.3. Estudio 3. Aplicación de la Telemedicina como nueva aproximación para facilitar el seguimiento de la diabetes gestacional. Comparación frente al seguimiento tradicional con visitas presenciales.****Hipótesis de trabajo:**

Nuevos modelos asistenciales dirigidos a la mujer con DG son necesarios para compatibilizar un seguimiento médico estrecho con su estilo de vida. Los sistemas telemáticos ofrecen una vía para facilitar el proceso de atención, disminuyendo el número de visitas presenciales. El seguimiento de las pacientes con DG mediante un sistema de telemedicina puede no ser inferior al seguimiento convencional con visitas presenciales.

**Objetivo primario:**

Evaluar la viabilidad, eficacia y seguridad de un sistema de telemedicina basado en telefonía móvil e internet para la monitorización de glucemia capilar en el seguimiento de pacientes con diabetes gestacional frente al seguimiento convencional con visitas presenciales.

**Objetivos secundarios:**

Comparar los resultados clínicos de la gestación, del parto y del recién nacido en mujeres seguidas por el protocolo convencional con las mujeres seguidas utilizando el sistema de telemedicina.

**2.4. Estudio 4. Desarrollo de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa después de haber presentado diabetes gestacional: estudio prospectivo a 3 años, aleatorizado, basado en la práctica clínica con intervención sobre el estilo de vida.****Hipótesis de trabajo:**

Las mujeres que han presentado DG tienen un incremento del riesgo de desarrollo de disglucosis en el periodo post-gestacional. La hipótesis del estudio es evaluar la reducción en la aparición de alteraciones de la homeostasis de la glucosa tras un programa de asesoramiento nutricional basado en la adherencia a la dieta mediterránea y un programa de ejercicio físico supervisado, comparado con el tratamiento estándar, en mujeres que fueron diagnosticadas de diabetes gestacional y que presentaron glucosa basal normal a las 6-12 semanas postparto.

**Objetivo primario:**

Comparar el efecto de un seguimiento convencional frente a una intervención nutricional y un programa supervisado de actividad física en la prevención de alteraciones de la glucosa a los tres años de haber presentado DG.

**Objetivos secundarios:**

- Evaluar cambios clínicos y bioquímicos en los grupos control e intervención.
- Evaluar la adherencia a cambios del estilo de vida.
- Evaluar factores predictores de conversión a alteraciones de la glucosa en el periodo postgestacional.

## **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## **1. Población a estudio.**

Las pacientes a estudio fueron reclutadas del área sanitaria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (Área 7) que incluye en la actualidad una población asistida de 440.342 habitantes. En el momento de comienzo de los estudios clínicos de este proyecto en el año 2007 la población asistida era de 575.555 habitantes, aproximadamente con un 16.8% de origen extranjero.

La Unidad de Diabetes Gestacional del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCSC fue establecida en el año 2004 con el objetivo de proveer una atención integral a la mujer diagnosticada de diabetes gestacional. Las mujeres pueden ser remitidas desde cualquier punto del área de referencia. Tras el diagnóstico en el servicio de Análisis Clínicos, las pacientes son atendidas en la consulta monográfica de Diabetes Gestacional, donde reciben la atención de una enfermera educadora de diabetes, una dietista y un médico endocrinólogo durante todo el embarazo y posteriormente durante 3 años el periodo postgestacional.

Las pacientes de los diferentes subestudios fueron reclutadas entre los años 2007 y 2010.

## **2. Protocolo de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional.**

El protocolo de cribado de diabetes gestacional vigente en el HCSC antes del mes de marzo de 2012 incluía el test de O'Sullivan, que consistía en la realización de una sobrecarga oral con 50 gramos de glucosa entre la semana 24 y 28 de gestación. Este test era solicitado a la paciente en la visita del segundo trimestre desde la consulta de obstetricia. Un valor de glucemia en sangre venosa superior a 140 mg/dL una hora después de la sobrecarga, definía el test como positivo. En este caso se realizaba la prueba de diagnóstico con sobrecarga oral con 100 gramos de glucosa (SOG) por la mañana después del ayuno nocturno.

Previamente a la realización de esta SOG, la paciente recibe instrucciones para consumir una dieta no restrictiva en hidratos de carbono (al menos 150 g al día) y para realizar su actividad física habitual durante los 3 días anteriores a la prueba (Figura). Estas instrucciones se le entregaban desde el laboratorio de análisis clínicos cuando el

test de O'Sullivan resultaba positivo. La concentración de glucosa utilizada es del 30% y debe ingerirse en un intervalo no superior a los cinco minutos. El inicio de la ingesta se considera el tiempo "cero". Se determina la glucemia en sangre venosa a la hora, 2 horas y 3 horas.

Como criterios diagnósticos se utilizaban los valores de Carpenter y Coustan (72) (glucemia basal: 95 mg/dL; a los 60 min: 180 mg/dL; a los 120 min: 155 mg/dL; a los 180 min: 140 mg/dL), de acuerdo a las recomendaciones del cuarto y quinto Workshop-Conferences en Diabetes Gestacional (73, 1). La existencia de dos o más valores por encima de estos puntos de corte, determinaba el diagnóstico de DG.

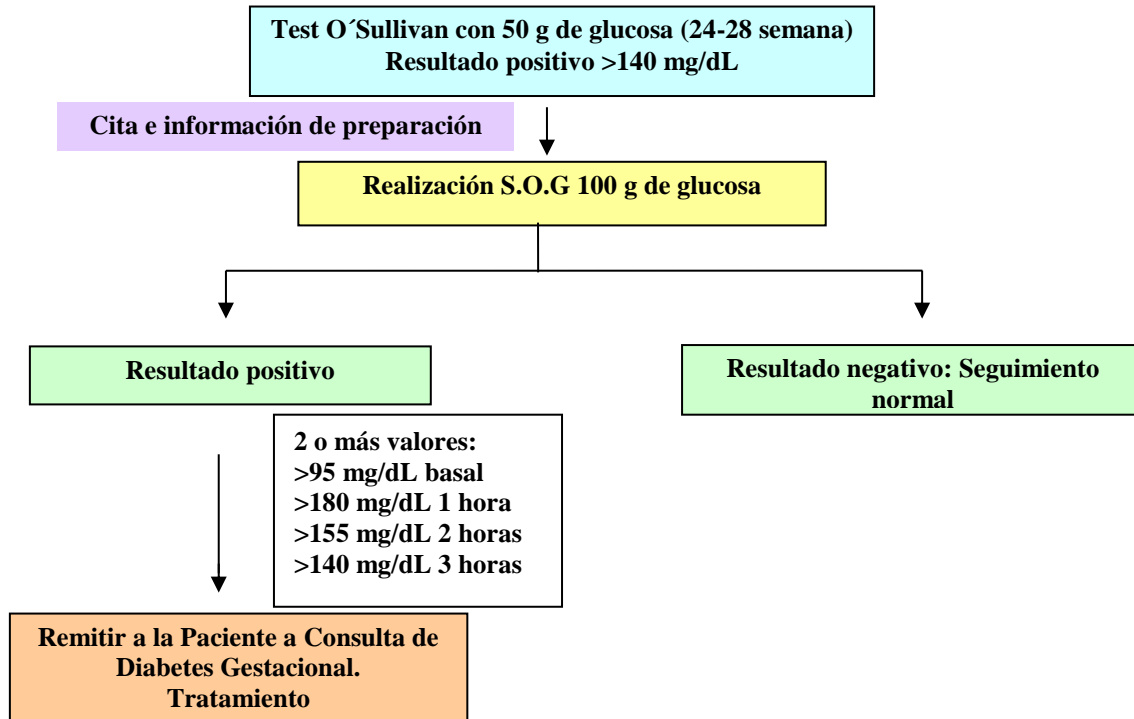
La paciente con diagnóstico positivo era referida directamente desde el laboratorio de análisis clínicos del HCSC a la consulta de Diabetes Gestacional en la misma semana del diagnóstico, donde se incluía en un protocolo de estudio y seguimiento consensuado entre los servicios de Endocrinología y Nutrición y Obstetricia.

**Figura 1.** Información para la paciente que va a ser sometida a la prueba de SOG:

**PREPARACION DE LA PACIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE UNA SOBRECARGA  
ORAL DE GLUCOSA DE 100 g**

- Se realiza a primera hora de la mañana tras un ayuno previo de 8 – 14 Horas
- Los 3 días previos a la prueba se debe mantener una dieta con una cantidad de Hidratos de Carbono igual o superior a 150 g. Para ello debe consumir :
  - 3 raciones de leche , 3 raciones de fruta y al menos un primer plato rico en Hidratos de carbono (pasta, legumbres y arroz )
- Realizar una actividad física normal los 3 días previos a la prueba.
- Durante el tiempo que dure la pruebas (aproximadamente 3 horas) la paciente debe permanecer sentada y sin fumar
- Si durante la sobrecarga la paciente vomita deberá informar a la persona que le está realizando la prueba

**Figura 2.** Esquema del procedimiento de cribado y diagnóstico de diabetes gestacional.



### 3. Recogida de información sobre el estilo de vida: cuestionario semicuantitativo.

En el momento de realización de la prueba de diagnóstico de DG se recogieron los datos demográficos, antecedentes personales y obstétricos y los antecedentes familiares mediante un cuestionario suministrado a la paciente por el personal de enfermería. Las pacientes firmaron un consentimiento informado para que la información recogida pudiera emplearse en estudios clínicos.

Se utilizó un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos y actividad física para obtener información de forma retrospectiva sobre el estilo de vida antes de la concepción y durante la gestación en curso. El cuestionario fue elaborado recogiendo las evidencias disponibles sobre hábitos de estilo de vida asociados a la

prevención de DM2 y ha sido previamente publicado en el contexto del estudio San Carlos (130, 131).

El cuestionario contiene 18 items, 3 sobre actividad física y 15 sobre frecuencia de consumo de alimentos. Respecto a cada item se recoge una respuesta de la paciente: la opción A (valor +1) es la frecuencia en el hábito más favorable o asociada a prevención de DM2 y representa el objetivo óptimo a alcanzar; la opción C (valor -1) es la frecuencia en el consumo de alimento ó realización de actividad física más desfavorable o asociada a mayor riesgo de desarrollar DM2 y representa el hábito a modificar; la opción B (valor 0) representa la frecuencia en el consumo de alimento ó en la realización de actividad física intermedio, y representa el mínimo a alcanzar.

Basado en la aplicación del cuestionario se obtuvieron los siguientes patrones de alimentación y actividad física, y la puntuación objetivo a alcanzar:

- **Patrón de actividad física** (*Physical activity score*): 3 cuestiones, puntuación entre -3 y 3. Objetivo  $>1$ .
- **Patrón nutricional** (*Nutrition score*): 12 cuestiones, puntuación entre -12 y 12. Objetivo  $>5$ .
- **Patrón de estilo de vida** (*Lifestyle score*): 18 cuestiones, puntuación entre -18 y 18. Objetivo  $>12$ .
- **Patrón de consumo de carbohidratos de bajo índice glucémico** (*Low glycemic index score*): 4 cuestiones, puntuación entre -4 y 4. Objetivo  $>2$ .
- **Patrón de consumo de grasa insaturada** (*Unsaturated fat score*): 3 cuestiones, puntuación entre -3 y 3. Objetivo  $\geq 2$ .
- **Patrón de consumo de grasa saturada** (*Saturated fat score*): 4 cuestiones: puntuación entre -4 y 4. Objetivo: 4.
- **Patrón de consumo de grasa saludable** (*Healthy fat score*): 7 cuestiones, puntuación entre -7 y 7. Objetivo  $>4$ .
- **Patrón de bajo consumo de grasas** (*Low fat score*): 7 cuestiones, puntuación entre -7 y 7. Objetivo  $>2$ .

La puntuación mínima a alcanzar en cada uno de los patrones era  $\geq 0$ .

**Tabla 1.** Cuestionario de adherencia al estilo de vida mediterráneo.

**Por favor señale la opción que mas se aproxima a la ACTIVIDAD FÍSICA COTIDIANA Y ALIMENTACIÓN que está realizando en la actualidad (Contestar A, B ó C)**

<i>Actividad cotidiana</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>Respuesta</i>
Pasea al día	Más de 1 h.	Al menos media hora	Menos de media hora	<b>A B C</b>
Subo y bajo andando cada día	Más de 16 pisos de escaleras	Entre 4 y 16 pisos	Menos de 4 pisos. Subo siempre en ascensor	<b>A B C</b>
Hago deporte al menos media hora	Más de 3 días por semana	Solo 2 ó 3 días por semana	Menos de 2 días por semana	<b>A B C</b>

<i>Alimento (número de veces que se consume por semana)</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>Respuesta</i>
Verduras y ensaladas	Más de 12 veces.	Entre 6 y 12	Menos de 6	<b>A B C</b>
Frutas	Más de 12 piezas	Entre 6 y 12	Menos de 6	<b>A B C</b>
Frutos secos	Más de 3 veces	Entre 1 y 3	Nunca	<b>A B C</b>
Aceite de oliva virgen o refinado (no de orujo)	Lo utilizo todos los días	Al menos 3 días	Nunca	<b>A B C</b>
Pescado azul (atún, sardinas, salmón..) y embutido ibéricos	En más de 3 comidas	Entre 1 y 3 comidas	Menos de 1 comida	<b>A B C</b>
Pan y cereales integrales (solo se refiere a los <b>integrales</b> )	Más de 6 veces	Entre 3 y 6 veces	Menos de 3 veces	<b>A B C</b>
Legumbres	Más de 2 veces	Entre 1 y 2	Menos de 1 vez	<b>A B C</b>
Lácteos/quesos desnatados (Sólo se refiere a los <b>desnatados</b> )	Más de 6 veces	Entre 3 y 6	Menos de 3 veces	<b>A B C</b>
Carne roja (embutido blanco)	Menos de 3 comidas	Entre 3 y 6 comidas	Más de 6 comidas	<b>A B C</b>
Salsas mostaza o similares (excepto mahonesa)	Menos de 2 veces	Entre 2 y 4	Más de 4 veces	<b>A B C</b>
Bebidas azucaradas y zumos	Menos de 2 veces	Entre 2 y 4	Más de 4 veces	<b>A B C</b>
Bollería/galletas (excepto integrales)	Menos de 2 veces	Entre 2 y 4	Más de 4	<b>A B C</b>
Café (de cualquier tipo)	Más de 3 cada día	≤ 3		<b>A B</b>
Alcohol (número de bebidas cada día)	Entre 1 y 4	Ninguna o entre 4 y 6		<b>A B C</b>
Agua con comidas	Exclusiva	Mixta	Nunca	<b>A B C</b>

#### **4. Recogida de información demográfica y antecedentes.**

En la primera visita en la Unidad de Diabetes Gestacional se recogieron de forma más precisa los datos de la paciente diagnosticada de DG por el médico endocrinólogo:

- Datos demográficos: edad, nacionalidad, etnia, nivel de estudios, situación laboral, problemas de acceso a la consulta.
- Antecedentes familiares de diabetes tipo 2, obesidad o enfermedad cardiovascular.
- Antecedentes personales: hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, obesidad, enfermedad tiroidea, otras comorbilidades.
- Antecedentes obstétricos: número de embarazos, abortos (espontáneos o inducidos), diabetes gestacional en embarazos anteriores, hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia.
- Datos de la descendencia: peso al nacer, edad gestacional, tipo de parto (eutócico, instrumental, cesárea), incidencias del parto o perinatales, presencia de malformaciones congénitas.
- Tratamiento farmacológico habitual, consumo de complejos vitamínicos, consumo de sal yodada.
- Hábito tabáquico.
- Datos de la gestación en curso: semana de gestación al diagnóstico de DG, tipo de embarazo (natural o por fecundación artificial; único, gemelar o múltiple), incidencias obstétricas en primer y segundo trimestres de la gestación (amenaza de aborto, prescripción médica de reposo absoluto o relativo), presencia de hipertensión arterial en la gestación actual, otros diagnósticos realizados en la gestación en curso.
- Peso preconcepcional y talla. IMC preconcepcional.

## **5. Protocolo de atención a la mujer con diabetes gestacional durante la gestación.**

### **5.1. Asesoramiento nutricional y sobre actividad física**

Nuestra Unidad de Diabetes Gestacional cuenta el apoyo de una nutricionista-dietista para la instrucción de las pacientes sobre los cambios en el estilo de vida en una visita inicial individual. En primer lugar evalúa, de manera sistemática, los hábitos alimentarios y de actividad física de la paciente mediante el cuestionario antes descrito, con la intención de detectar patrones alimentarios que se alejen de un modelo de dieta mediterránea. A continuación da recomendaciones que faciliten su adherencia a este patrón a lo largo de la gestación, y que de forma ideal deberán ser mantenidos posteriormente. En una aproximación nominal, se trataría de que adopte aquellos hábitos que se aproximen a la categoría A del cuestionario de estilo de vida, previamente definido. En este contexto, se intentan pactar modificaciones nutricionales de forma individual para la adaptación en la medida de lo posible a las diferentes culturas y sus hábitos alimentarios, teniendo en cuenta el origen multiétnico de las mujeres atendidas.

### **5.2. Instrucción en el autocontrol de las glucemias capilares**

Una enfermera educadora en diabetes es la responsable del aprendizaje sobre las técnicas de determinación de glucemias capilares mediante el empleo de reflectómetros y tiras reactivas. Se establece el número y momento de cada una de las mediciones que tiene que efectuar la paciente: 6 determinaciones diarias durante la primera semana, antes y 1 hora después de cada comida principal (desayuno, comida y cena) y registro en el cuaderno de autocontrol. El reflectómetro es cedido por el hospital, mientras que las tiras reactivas son entregadas en el centro de Atención Primaria que le corresponde a cada paciente.

En la segunda visita a la consulta de DG, una semana después, se evalúan los perfiles de glucemia de toda la semana y la adecuación de las pautas de alimentación y de actividad física seguidas. En caso de que las cifras de glucemia capilar no se encuentren en

objetivos durante varios días, se supervisan los hábitos de dieta y actividad física o se inicia tratamiento con insulina dependiendo de las cifras presentadas. La paciente es evaluada semanalmente hasta conseguir glucemias en objetivos.

Los objetivos óptimos de glucemia capilar establecidos son: glucemia basal y preprandial <95 mg/dL; glucemia postprandial <120 mg/dL. La insulinización se inicia cuando, a pesar de la modificación de los hábitos de dieta y actividad física, se presentan tres de cada cinco glucemias preprandiales >95 mg/dL (en cuyo caso se inicia insulina basal) o cuando se presentan tres de cada cinco glucemias postprandiales >140 mg/dL (en cuyo caso se inicia insulina prandial).

Si las glucemias capilares se encuentran en objetivos, se disminuye la frecuencia de autocontroles de forma individual según sea preciso.

### **5.3. Seguimiento médico**

Los facultativos responsables del seguimiento y tratamiento de las gestantes diabéticas, trabajan de manera interdisciplinar con los otros profesionales responsables de la educación diabetológica y nutricional en el misma área de trabajo, lo que facilita el flujo rápido de la información.

En cada visita programada se determina HbA1c capilar, microalbuminuria, presión arterial y peso. Se evalúan los perfiles de glucemia capilar, registrando episodios de hipoglucemia, cetosis, requerimientos de insulina y tipo de insulina.

La insulina basal utilizada durante el periodo de estudio fue insulina isofánica protamina (NPH). En el protocolo de tratamiento de la DG en el HCSC de 2012 posteriormente se aceptó la utilización de análogos de insulina lenta (glargina y detemir). Como insulina prandial se utilizaban en el periodo de estudio y actualmente se siguen utilizando los análogos de acción ultrarrápida (lispro y aspártica).

Las pacientes pueden acudir a demanda sin cita previa a la educadora de diabetes para consultar sus perfiles de glucemia capilar en caso de registrar valores de glucemia fuera de los objetivos o para consultar cualquier duda sobre alimentación o dosis de insulina. El promedio de visitas programadas a la consulta de diabetes gestacional durante la gestación es entre 4 y 5. La paciente es recibida tras el diagnóstico en semana 24-26; la segunda visita a la semana del diagnóstico es en semana 25-27, y posteriormente es citada cada 4 semanas: semana 30-31, 34-35 y 38-39. Adicionalmente pueden realizar consultas a demanda como antes se ha mencionado.

Simultáneamente acuden a la consulta de obstetricia con un control ecográfico en la semana 32 y, en caso necesario por presencia de alguna alteración (macrosomía, crecimiento intrauterino retardado, malformación...), se realizan controles ecográficos adicionales cada 2-4 semanas hasta el momento del parto.

Además de la monitorización de la glucemia capilar, otro aspecto fundamental en el seguimiento de la paciente con diabetes gestacional es la evaluación ecográfica fetal, que ha sido incluida en los protocolos a nivel internacional (132). La estimación del peso fetal y de la circunferencia abdominal medidos a partir del tercer trimestre aportan una valiosa información sobre los efectos de la hiperglucemia materna en el feto y permiten hacer los objetivos de control más o menos estrictos dependiendo del percentil en que se sitúen estos parámetros.

A pesar de que no exista una consulta conjunta de obstetricia y endocrinología en nuestra unidad, la comunicación entre ambas especialidades es fluida. En caso de existir complicaciones durante la gestación que sean detectadas en la consulta de diabetes gestacional como por ejemplo datos clínicos de pre-eclampsia, la paciente es derivada de forma preferente a la consulta de obstetricia o al servicio de urgencias obstétricas dependiendo de la gravedad.

En el caso de detectar cifras de presión arterial elevadas en sucesivas mediciones, la paciente es derivada a la unidad de hipertensión gestacional, integrada en el servicio de medicina interna. En esta unidad se instaura tratamiento farmacológico en caso

necesario (alfa-metildopa como primera elección, labetalol como segunda opción) y se les realiza seguimiento semanal en dicha unidad.

Cuando la paciente con diabetes gestacional ingresa en el hospital por alguna complicación obstétrica como pre-eclampsia, amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, placenta previa oclusiva, o por cualquier otra enfermedad intercurrente (hiperemesis, infección, gastroenteritis aguda, colecistitis...), la Unidad de Obstetricia se pone en comunicación con el Servicio de Endocrinología para la atención conjunta de la paciente. Esta colaboración resulta esencial para evitar descompensaciones hiperglucémicas secundarias al tratamiento con esteroides administrados frecuentemente para la maduración pulmonar fetal, o derivadas del reposo absoluto de la paciente durante el ingreso hospitalario.

## **6. Recogida de información sobre el parto y recién nacido.**

La información sobre el parto y el recién nacido se recogió a partir de los informes médicos tras el ingreso hospitalario para el parto y se completó mediante la entrevista personal a la madre en la visita postparto.

- Datos del parto: semana de gestación en el momento del parto, características del parto (eutócico, instrumental, cesárea), motivo de la cesárea (desproporción pélvico-cefálica, sufrimiento fetal intrauterino, otras), incidencias obstétricas. En caso de parto pretérmino, causa del mismo si es especificada (rotura prematura de membranas, crecimiento intrauterino retardado, sospecha de macrosomía por ecografía, eclampsia...).
- Datos del recién nacido: peso al nacer, puntuación en el test de Apgar al nacer y a los 5 minutos, complicaciones perinatales, hipoglucemia neonatal, hipocalcemia, poliglobulia, hiperbilirrubinemia, presencia o no de traumatismo obstétrico.

## **7. Pacientes y metodología de cada estudio**

### **7.1. Estudio 1: Efecto de las modificaciones en el estilo de vida sobre el riesgo de diabetes gestacional en mujeres inmigrantes hispanas residentes en España.**

**Tipo de estudio:** prospectivo observacional.

#### **Pacientes:**

Entre el 1 de abril de 2007 y el 31 de marzo de 2008, 1.311 gestantes residentes en el área 7 de Madrid realizaron un test de O'Sullivan. 459 presentaron un resultado positivo y fueron incluidas en el estudio. Se recogió el consentimiento informado de cada paciente. El protocolo fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico San Carlos (HCSC).

#### **Procedimientos:**

- Se recogieron los datos demográficos y antecedentes personales y familiares como se especificó en el punto 4.
- Las pacientes siguieron el protocolo de atención en la unidad de DG referido en el punto 5, en relación a las recomendaciones de estilo de vida, las pautas de autoanálisis y autocontrol y la recogida de las incidencias durante la gestación así como la recogida de los datos del parto y del recién nacido.
- Se utilizó el cuestionario semicuantitativo antes descrito para registrar información sobre el estilo de vida antes de la concepción y durante la gestación.

#### **Parámetros analizados:**

Se analizaron los datos demográficos de las pacientes, los datos sobre hábitos de alimentación y actividad física, y los datos de la evolución de la gestación, del parto y del recién nacido.

## **7.2. Estudio 2: Asociación de concentraciones bajas de 25-hidroxi-vitamina D materna con los parámetros de homeostasis de la glucosa y con los resultados obstétricos y del recién nacido.**

**Tipo de estudio:** prospectivo observacional.

### **Pacientes:**

Se eligieron de forma consecutiva 266 gestantes que realizaron el test de cribado de DG (test de O'Sullivan) durante los meses de máxima exposición solar en España (Junio a Septiembre de 2010). Fueron invitadas a participar en el estudio y se recogió el consentimiento informado de cada paciente. El protocolo fue aprobado por el comité ético del HCSC.

### **Procedimientos:**

- Se recogieron los datos demográficos y antecedentes personales y familiares como se especificó en el punto 4.
- Se utilizó el cuestionario semicuantitativo antes descrito para registrar la información sobre el estilo de vida antes de la concepción y durante la gestación.
- Se registró el consumo de vitamina D en la dieta mediante un cuestionario adicional y las horas estimadas de exposición solar. Las mujeres del estudio no recibieron ninguna recomendación para el incremento de sus niveles de vitamina D más allá de las recomendaciones habituales.

### **Parámetros analizados:**

- En el momento de la realización del test de O'Sullivan se determinaron los niveles de 25-hidroxi-vitamina D, insulina, modelo homeostático de evaluación de la resistencia en insulina (índice HOMA-IR) y HbA1c mediante los métodos de laboratorio detallados más adelante.
- Se analizaron de forma prospectiva los parámetros sobre la duración de la gestación, características del parto y del recién nacido, como se describe en el punto 6.

### **7.3. Estudio 3: Aplicación de la Telemedicina como nueva aproximación para facilitar el seguimiento de la diabetes gestacional. Comparación frente al seguimiento tradicional con visitas presenciales.**

#### **Tipo de estudio:**

Estudio prospectivo de intervención aleatorizado controlado con dos grupos paralelos.

#### **Pacientes:**

Se incluyeron un total de 100 pacientes, aleatorizadas según edad y antecedentes obstétricos, en un grupo intervención (grupo A, n=50) al que se suministró un sistema de telemedicina que se detalla más adelante y un grupo control (grupo B, n=50) en seguimiento habitual según el protocolo del HCSC previamente descrito.

El tamaño muestral fue calculado asumiendo la hipótesis de que la intervención basada en telemedicina no sería inferior al sistema tradicional de visitas presenciales. Se utilizó una diferencia de más de un 20% en el objetivo primario de porcentaje de pacientes con DG que alcanzaron valores de HbA1c menores a 5.8%. Con 50 pacientes en cada grupo, el estudio tenía un 80% de potencia para detectar una diferencia del 20% entre grupos con un 5% de significación.

Todas las pacientes diagnosticadas de DG remitidas a la consulta de Diabetes Gestacional del HCSC a partir del día 22 de Junio de 2007, y que cumplían los criterios de inclusión, fueron invitadas a participar en el estudio, hasta completar el número de pacientes requeridas según el cálculo del tamaño muestral.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de DG según los criterios de Carpenter-Coustan antes de la semana 28 de gestación, y que dieran su consentimiento escrito para participar en el estudio.

Criterio de exclusión: incapacidad para comprender o para cumplir con el protocolo del estudio.

97 mujeres terminaron el estudio. Existieron 2 pérdidas de seguimiento en el grupo intervención y 1 pérdida de seguimiento en el grupo control.

## **Procedimientos**

En la **visita 0** (entre semana de gestación 24-28) se recogieron los datos demográficos y antecedentes de la paciente como se ha expuesto previamente en el punto 4.

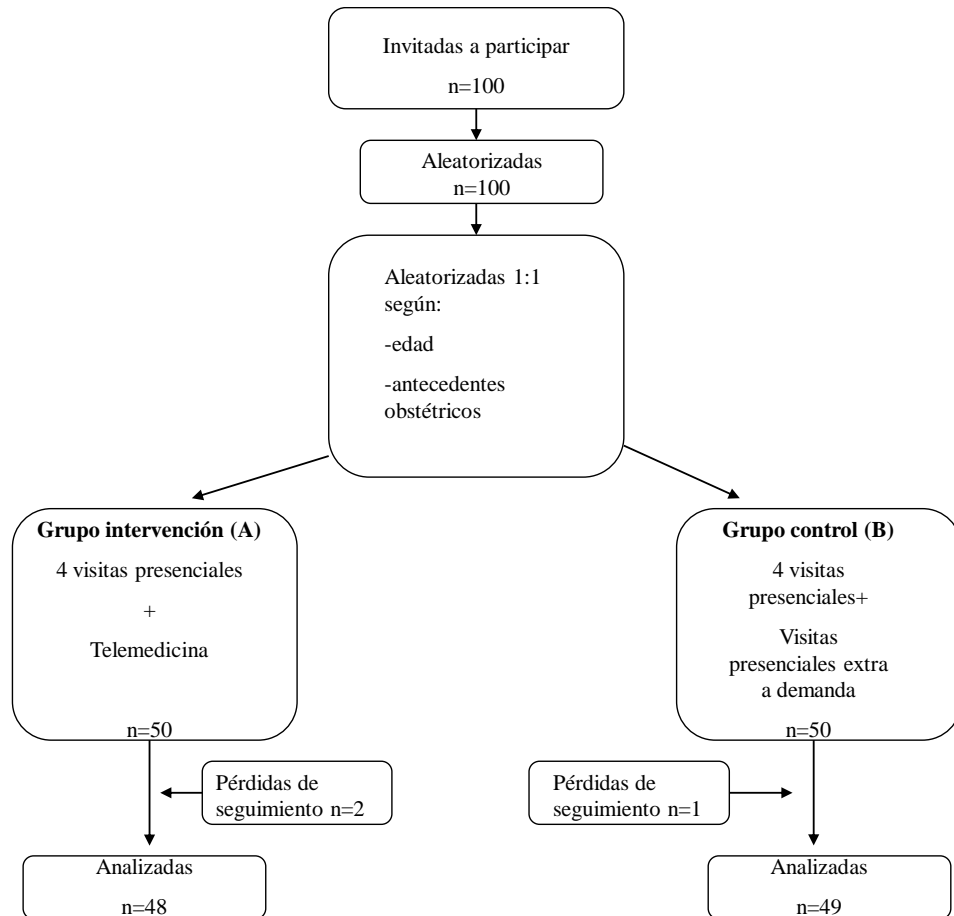
Del mismo modo al resto de estudios se siguieron las normas del protocolo de diabetes gestacional de nuestra unidad. Las pacientes fueron instruidas por la dietista y por la enfermera educadora sobre recomendaciones nutricionales y sobre el autocontrol de la glucemia capilar mediante el reflectómetro como se detalla en el punto 5.

La **visita 1**, una semana después, se evaluaron los perfiles de glucemia capilar. Las pacientes fueron divididas en dos grupos (control e intervención) de forma aleatoria según edad (mayor y menos de 35 años) y antecedentes obstétricos (con y sin antecedentes de diabetes gestacional, parto pretérmino, abortos) utilizando una tabla de números aleatorios.

Durante el seguimiento las pacientes del grupo A se programaron de forma uniforme para realizar cuatro visitas presenciales hasta el momento del parto.

Las pacientes del grupo control (B) fueron seguidas de acuerdo al protocolo habitual con cuatro visitas programadas de promedio, y adicionalmente se les daba la posibilidad de acudir sin cita previa (de forma no programada) a la educadora de diabetes para mostrar sus perfiles en caso de registrar valores de glucemia fuera de los objetivos o para consultar cualquier duda sobre alimentación o dosis de insulina.

**Figura 3. Diagrama de flujo.**



El sistema de Telemedicina utilizado en el estudio consta de una base de datos central y unidades periféricas, constituidas por teléfonos móviles y un glucómetro con capacidad de transmisión a través de un puerto infrarrojo. **Figura 4.**

**Figura 4. Esquema del sistema de telemedicina.**



El grupo de intervención recibió un glucómetro (Accu-Chek Compact Plus ®) asociado a un teléfono móvil (Nokia E50-1®) que permitía a la paciente transmitir sus valores de glucemia capilar y mantener contacto a demanda mediante mensajes de texto con los profesionales sanitarios. Los equipos fueron cedidos por la casa comercial Roche durante el estudio.

Los valores de glucemia capilar determinados por la paciente eran almacenados en la memoria del glucómetro. Se recomendaba que, al menos una vez por semana, enviaran los valores de glucemia al terminal médico.

Un endocrinólogo y una enfermera educadora en diabetes evaluaron los datos transmitidos por las pacientes accediendo desde cualquier ordenador con conexión a internet a la aplicación web de Emminens ([www.emminens.com](http://www.emminens.com)). Introduciendo su contraseña personal, tenían acceso a los valores de glucemia enviados por las pacientes, acompañados por su identificación mediante siglas, fecha y hora de la medición. La aplicación permite obtener gráficas con la tendencia de las glucemias en el tiempo, gráficos de cada día o de la semana, y el diario de todos los valores glucémicos de cada paciente. El profesional sanitario puede enviar mensajes de texto desde su ordenador, que son recibidos vía internet en el teléfono móvil de la paciente. A través de estos mensajes, el profesional informa a la paciente acerca de los valores glucémicos obtenidos y si están dentro de objetivos o no. También permite realizar recomendaciones sobre modificaciones nutricionales o sobre ajustes en la dosis de insulina. La paciente puede enviar a su vez mensajes de texto desde su teléfono móvil con preguntas al profesional sanitario, o responder a las cuestiones que éstos pueden plantearle a cerca de sus pautas de alimentación o tratamiento. Estos mensajes cortos de texto, sin coste alguno para la paciente, llegan vía internet al terminal médico por lo que puede establecerse un flujo de información tan frecuente como sea preciso.

#### **Parámetros analizados:**

- En cada una de las cuatro visitas presenciales programadas en ambos grupos se determinó la HbA1c, microalbuminuria, presión arterial y peso.
- Se evaluaron los perfiles de glucemia, registrando episodios de hipoglucemia, cetosis y requerimientos de insulina.
- Se contabilizaron el número de visitas no programadas a consulta que había precisado cada paciente, el número de ausencias laborales y número de ingresos hospitalarios si los hubiese.

**7.4. Estudio 4: Desarrollo de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa después de haber presentado diabetes gestacional: estudio prospectivo a 3 años, aleatorizado, basado en la práctica clínica con intervención sobre el estilo de vida.**

Código de registro: ISRCTN24165302.

Current Controlled trials: <http://www.controlled-trials.com/isrctn/pf/24165302>

Título: Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a 3-year, prospective, randomised, clinic-based, interventional study with parallel groups.

**Tipo de estudio:**

Estudio de intervención, aleatorizado y controlado con dos grupos paralelos.

**Pacientes:**

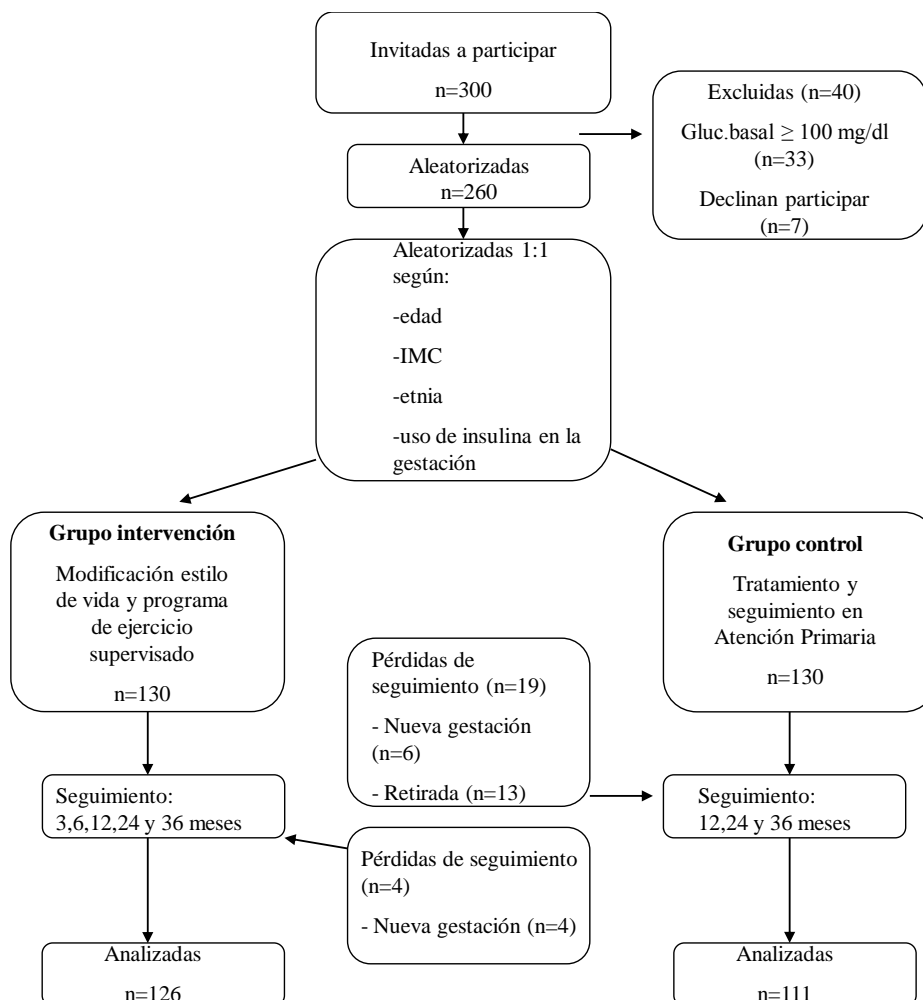
Un total de 300 mujeres diagnosticadas de DG y seguidas durante su gestación en nuestra unidad entre enero de 2007 y diciembre de 2008 de forma sucesiva fueron invitadas a participar en el estudio.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mujeres diagnosticadas de DG entre las semanas 24 y 28 de gestación mediante criterios de Carpenter y Coustan que fueron atendidas y seguidas durante la gestación en la unidad de Diabetes Gestacional del HSCS entre enero de 2007 y diciembre de 2008.

Los criterios de exclusión fueron: presencia de glucemia basal alterada ( $\geq 100$  mg/dl) en la primera evaluación postparto o planificación de nueva gestación durante los 3 años de seguimiento. Todas las pacientes firmaron el consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el Comité Ético del HCSC y siguió las normas de la Declaración de Helsinki.

En la figura 5 se muestra el flujo de pacientes participantes.

**Figura 5. Diagrama de flujo.**



De la población total seleccionada, 7 declinaron participar y 33 fueron excluidas por presentar glucemia basal alterada en la primera visita postparto. Finalmente, un total de 260 mujeres dieron su consentimiento informado y fueron aleatorizadas a razón 1:1 según edad, origen étnico, IMC y uso de insulina durante la gestación, al grupo de intervención (n=130) o al grupo control (n=130). Durante el seguimiento, 23 mujeres, 4 del grupo intervención y 19 del grupo control no completaron la primera evaluación

anual y fueron excluidas por nuevas gestaciones (n=10) y en 9 casos por cambio de domicilio.

En total la muestra analizada por intención de tratar incluyó 237 mujeres (126 del grupo intervención y 111 en el grupo control). Ambos grupos presentaron similares características basales, sin diferencias significativas respecto a sus datos demográficos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características basales de las participantes en el estudio.

	<b>Grupo control (n=111)</b>	<b>Grupo intervención (n=126)</b>
<b>Edad (años)</b>	35 (31-38)	35 (32-38)
<b>Etnia (%)</b>		
▪ <b>Caucásica</b>	71 (64)	79 (63)
▪ <b>Hispana</b>	18 (16,3)	15 (12)
<b>Historia familiar de algún componente de síndrome metabólico</b>	44 (40)	42 (33)
<b>Antecedente de aborto</b>	37 (33)	38 (30)
<b>Número de gestaciones n (%)</b>		
▪ <b>Primíparas</b>	33 (30)	46 (36)
▪ <b>Segunda gestación</b>	38 (34)	39 (31)
▪ <b>&gt;2 gestaciones</b>	40 (36)	41 (33)
<b>IMC pregestacional (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,5 (22,8-30,2)	24,5 (22,8-27,8)
<b>Semana de gestación en el parto</b>	39 (38-40)	39 (38-40)
<b>Resultados del parto:</b>		
▪ <b>Parto eutócico</b>	62 (56)	64 (51)
▪ <b>Cesárea</b>	38 (34)	38 (30)
▪ <b>Parto vaginal instrumental</b>	11 (10)	24 (19)
<b>Peso al nacer (g)</b>		
▪ <b>Varones</b>	3.135 (2.877-3.120)	3.353 (2.996-3.666)
▪ <b>Mujeres</b>	3.025 (2.687-3.570)	2.980 (2.730-3.285)
<b>Grande para edad gestacional</b>	2 (1,8)	2 (1,7)
<b>Pequeño para edad gestacional</b>	2 (1,8)	1 (0,8)
<b>Parto pretérmino (edad gestacional &lt;37 sem)</b>	6 (5)	5 (4)

Los datos se expresan como mediana y rango intercuartílico o número y porcentaje.

## **Procedimientos**

Durante la gestación todas las pacientes recibieron las mismas recomendaciones sobre alimentación saludable basada en el patrón de dieta mediterránea y recomendaciones de actividad física siguiendo el protocolo de educación diabetológica de la Unidad de Diabetes Gestacional del HCSC.

En la última visita previa al momento del parto, entre las semanas 37-39 de gestación, las pacientes fueron citadas para ser valoradas entre las 7-12 semanas post-parto en nuestra unidad con una analítica que debían realizar a las 6 semanas del parto.

Todas las pacientes participaron en una sesión grupal de 2 horas en la primera visita (a las 7-12 semanas post-parto) con participación adicional de una enfermera, una dietista y un endocrinólogo donde se instruyó sobre: riesgo de diabetes tipo 2 después de haber presentado GDM y cómo puede prevenirse, educación sobre alimentación, pautas de actividad física y la importancia de la abstención tabáquica.

**La intervención nutricional** realizada como parte del programa educativo consistió en recomendar la mayor adherencia posible al patrón de dieta mediterránea: alto consumo de frutas, verduras y hortalizas ( $\geq 5$  raciones diarias), frecuente consumo de legumbres ( $>2$  raciones a la semana), frecuente consumo de frutos secos (principalmente nueces, más de 3 raciones a la semana), uso de aceite de oliva virgen a diario (más de 40 cc al día), consumo de pescado azul al menos 3 veces por semana, bajo consumo de carnes rojas y procesadas ( $<2$  raciones a la semana) y bajo consumo de lácteos enteros ( $<2$  raciones a la semana).

Para guiar estas recomendaciones se utilizó como herramienta un cuestionario semicuantitativo anteriormente descrito.

El objetivo de la intervención fue alcanzar una puntuación superior a 5 en el Nutrition score basado en el Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) (133-135).

**El programa de actividad física** fue supervisado por un fisioterapeuta (Servicio de Rehabilitación del HCSC), con evaluación mensual por el médico rehabilitador, y se realizó únicamente en el grupo de intervención. El grupo control recibió la

recomendación de practicar ejercicio aeróbico (caminar a paso rápido, bicicleta, paddle, tenis, etc.) al menos 150 minutos a la semana.

Se organizaron sesiones grupales y visitas individuales durante 10 semanas entre los meses 3 y 6 post-parto en el grupo de intervención. Posteriormente se complementó con sesiones de refuerzo de 1 hora al final del periodo de actividad supervisada, a los 3 y a los 6 meses.

El tipo del ejercicio consistió en actividades de tipo aeróbico y de acondicionamiento muscular de bajo impacto osteoarticular, progresivos, practicados de forma regular y con una intensidad moderada. La frecuencia de ejercicio consistía en sesiones de 50-60 minutos 4 días en semana (2 días en el hospital y 2 en domicilio).

La secuencia de actividades era la siguiente: tabla de calentamiento (10 minutos); actividad aeróbica: cicloergómetro y cinta rodante (15 minutos); ejercicios de fortalecimiento muscular: bíceps, tríceps, abdominales, cuádriceps, con 2-3 series de 8-10 repeticiones de cada grupo muscular (15 minutos); periodos de descanso entre series (10 minutos); finalmente ejercicios de relajación (5 minutos).

Simultáneamente existía un programa de actividad física no supervisada, en que la paciente realizaba los ejercicios pautados en su domicilio, con el objetivo de incorporar este hábito a su vida diaria. Eran instruidas en el registro de su actividad en un diario donde apuntaban el tipo de ejercicio y duración, frecuencia cardíaca inicial y final e incidencias. Se realizaba actividad aeróbica y ejercicios de fortalecimiento corporal con incrementos de 1 a 3 series a lo largo de la semana y de 10 minutos de ejercicio cada mes, si buena tolerancia.

### **Visitas**

El grupo intervención fue seguido en el HCSC a los 6 meses post-parto, al año, 2 años y 3 años. En cada visita a la unidad de diabetes gestacional del HCSC de 45 minutos de duración, con participación de enfermera, dietista y endocrinólogo, se realizó educación nutricional y sobre actividad física, se reevaluaron los hábitos con los cuestionarios previamente referidos, control de peso, circunferencia de la cintura, presión arterial y evaluación analítica general, incluyendo anualmente una sobrecarga oral con 75 g de glucosa.

Las pacientes del grupo control fueron remitidas para continuar seguimiento por el médico de Atención Primaria después de haber recibido la sesión común de educación en el momento de la aleatorización. Fueron citadas anualmente en el HCSC hasta los 3 años postparto. En cada visita anual se realizó determinación de parámetros analíticos (con sobrecarga oral de glucosa con 75 g) y clínicos (peso, perímetro de cintura, presión arterial) y evaluación de hábitos mediante el cuestionario de adherencia al estilo de vida mediterráneo.

En el caso de que las pacientes de uno u otro grupo no acudieran a la visita, eran avisadas telefónicamente para citarlas otro día, intentando adaptar las visitas a la disponibilidad de las pacientes. Se enviaron cartas recordatorias al domicilio de las pacientes en el caso de que no pudieran ser localizadas por vía telefónica.

#### **Parámetros analizados:**

- En cada visita se evaluaron el peso corporal (kg), circunferencia de la cintura (cm) y presión arterial (mm Hg).
- Se midieron glucosa basal, HbA1c, insulina, perfil lipídico (colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, Apo A1 y Apo B) y microalbuminuria.
- En cada visita anual se realizó un test de sobrecarga oral de glucosa con 75 g para diagnóstico de diabetes.

#### **8. Métodos de laboratorio.**

Las pacientes acudían al laboratorio de Análisis Clínicos, según la fecha convenida, tras un periodo de ayuno de al menos 10 horas, para la extracción de muestras de sangre obtenidas mediante venopunción con un sistema de vacío Vacutainer (Becton Dickinson ®). Según convenía, las muestras se procesaron inmediatamente para las determinaciones rutinarias de bioquímica general, glucosa, insulina, HbA1c, vitamina D, etc. O bien se prepararon de manera específica centrifugando el suero durante 10 minutos en una centrífuga refrigerada, para separar alícuotas que se congelaron a – 80 °C para un ulterior análisis.

En el caso de la SOG todas las pacientes deberían haber realizado una alimentación no restrictiva en hidratos de carbono (al menos 150 g al día) durante los 3 días anteriores a la prueba.

La **HbA1c** se determinó en sangre total recogida con EDTA 3K. La HbA1c estandarizada por IFCC se determinó mediante cromatografía líquida (HPLC) de intercambio iónico en gradiente con un analizador Tosoh G8®.

Dependiendo de la carga iónica de la molécula y en relación a un gradiente de incremento de fuerza iónica que pasa a través de una columna no porosa de intercambio catiónico, se separan los diferentes componentes de la hemoglobina: A1a, A1b, F, I-A1c (fracción lábil), s-A1c (fracción estable) y Ao. Las diferentes fracciones eluidas pasan al detector UV-Vis que mide la absorción de la muestra a 2 longitudes de onda 415 nm y 500nm.

El coeficiente de variación interensayo fue de 0.7% y 1.2% para valores de HbA1c de 38.8 mmol/mol (5.7%) y 87.98 mmol/mol (10.2%), respectivamente.

La **insulina** fue determinada mediante un inmunoensayo quimioluminiscente inmunométrico tipo sandwich en fase sólida en un Immulite 2000 Xpi (Siemens Diagnostics®). El método utiliza un anticuerpo monoclonal murino anti-insulina fijado en la fase sólida y un anticuerpo policlonal de oveja antiinsulina conjugado con fosfatasa alcalina.

La determinación se realiza en suero.

El rango analítico del ensayo es de 2 – 300 uIU/mL.

Las siguientes determinaciones bioquímicas se realizaron en suero en un AU 5800® (Beckman Coulter):

- **Glucosa:** Método de Glucosa Hexoquinasa.
- **Colesterol total:** Método enzimático colorimétrico CHOD-PAP.
- **Triglicéridos:** Método enzimático colorimétrico GPO-PAP.
- **HDL-Colesterol:** Método de Inmunoinhibición enzimática.
- **Albumina:** Método colorimétrico, verde de bromocresol.
- **Creatinina:** Método Jaffé cinético.

- Mediante inmunonefelometría en un Dimension Vista® (Siemens Diagnostics) se midieron **Apo A1 y Apo B**.

La **25-hidroxi-vitamina D (25-OH-vitD)** total fue medida mediante un Inmunoensayo competitivo directo por quimioluminiscencia en un analizador Liason (Diasorin®, Saluggia, Italy). El método utiliza partículas magnéticas recubiertas con un anticuerpo específico anti-25-OH-vitD (fase sólida) y 25-OH-vitD conjugada con un derivado de isoluminol. El método tiene una sensibilidad funcional menor a 4 ng/mL, un rango analítico hasta 150 ng/mL y una imprecisión interensayo de 10,7%; 9,7%; 9,9%, para niveles de 17, 43 y 112 ng/mL de 25-OH-vitD, respectivamente. La calidad del método se evalúa mediante el DEQAS (vitamin D External Quality Assessment Scheme), control externo basado en el envío trimestral de 5 muestras a concentraciones variables no conocidas.

La calidad de los métodos es evaluada mediante el Programa de Garantía Externa de la Calidad de la SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) de periodicidad mensual.

## **9. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico de los cuatro estudios fue realizado utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows.

Los datos descriptivos de las variables cuantitativas de cada estudio son expresados como medianas y rango intercuartílico (Q3-Q1) o medias  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se muestran con su distribución de frecuencias absolutas y relativas.

### **9.1. Estudio 1: Efecto de las modificaciones en el estilo de vida sobre el riesgo de diabetes gestacional en mujeres inmigrantes hispanas residentes en España.**

Para analizar la existencia de diferencias significativas en las variables cuantitativas entre los dos grupos se aplicó el análisis de la varianza como prueba paramétrica y los test de U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis como pruebas no paramétricas. Para comparar variables cualitativas se utilizaron los test de  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher.

Para calcular la odds ratio (OR) –intervalo de confianza al 95%- de sufrir DG para cada variable categórica se utilizó regresión logística binaria uni y multivariante.

### **9.2. Estudio 2: Asociación de concentraciones bajas de 25-hidroxi-vitamina D materna con los parámetros de homeostasis de la glucosa y con los resultados obstétricos y del recién nacido.**

Para valorar diferencias entre grupos en las variables cuantitativas se empleó t de Student para muestras independientes o análisis de la varianza, y U de Mann Whitney si aquellas no se ajustaban a una distribución normal.

La asociación entre variables cualitativas se evaluó mediante el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher.

La asociación entre variables continuas se analizó con el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman. Para el análisis multivariante se diseñaron modelos de regresión lineal.

Se calcularon curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) con los niveles de vitamina D para las variables de resultado cesárea y parto pretérmino. Se calculó el área bajo la curva (*Area Under the Curve, AUC*) junto a sus intervalos de confianza del 95%. Para determinar el efecto independiente de los niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/ml - considerado deficiencia de vitamina D (69). - sobre las variables resultado - cesárea y el parto pretérmino-, se realizaron tres modelos de regresión logística binaria.

En el modelo 1, el efecto de la vitamina D fue ajustado por factores no modificables (edad, etnia, antecedentes familiares y personales). El modelo 2 se ajustó por factores modificables (IMC pregestacional, hábito tabáquico) como variables continuas y el modelo 3 considerando el IMC como variable discontinua (IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> y > 30 kg/m<sup>2</sup>).

El modelo 4 se ajustó por los factores que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con niveles de 25-OH-vitD por encima o por debajo de 20 ng/ml en el modelo univariado. Los OR ajustados fueron presentados junto con su intervalo de confianza al 95%.

### **9.3. Estudio 3: Aplicación de la Telemedicina como nueva aproximación para facilitar el seguimiento de la diabetes gestacional. Comparación frente al seguimiento tradicional con visitas presenciales.**

El tamaño muestral se calculó para comprobar la hipótesis de que la intervención basada en el sistema de telemedicina no sería inferior en cuanto al control de la HbA1c frente al seguimiento convencional. Con 40 mujeres en cada grupo, el estudio tuvo una potencia estadística del 80% para detectar una diferencia del 20% en el valor de HbA1c.

Para testar diferencias entre grupos se aplicaron los test no paramétricos U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis.

### **9.4. Estudio 4: Desarrollo de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa después de haber presentado diabetes gestacional: estudio prospectivo a 3 años, randomizado, basado en la práctica clínica con intervención sobre el estilo de vida.**

Para el cálculo del tamaño muestral se asumió una tasa de progresión del 50% en tres años desde la normogluemia (< 100 mg/dl; 6-12 semanas postparto) hacia la alteración

de la glucemia (tasa de aparición anual de DM2 del 2% y del 15% para glucemia basal alterada o tolerancia alterada a la glucosa, o ambas). Se estimó una reducción mínima del 30% en la tasa de conversión a alteraciones de la glucosa tras la intervención. Una muestra de 100 mujeres por grupo tuvo una potencia del 80% para detectar dicha diferencia. Finalmente se incluyeron 130 mujeres por grupo para permitir unas pérdidas estimadas del 20%, teniendo en cuenta, además, la probabilidad de nuevas gestaciones. Con una prevalencia en nuestra población del 10% de glucemia basal alterada en la semana 6-12 postparto, se invitó a participar en el estudio a 300 mujeres consecutivas diagnosticadas previamente de DG.

El análisis de las variables de eficacia se realizó por intención de tratar, incluyendo los datos de las pacientes aleatorizadas que completaron al menos un año de seguimiento. Para comparar variables continuas entre dos grupos independientes se utilizaron ANOVA y U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis si las variables no se ajustaban a una distribución normal. Las variables categóricas fueron comparadas utilizando el test de  $\chi^2$ .

Para comparar variables cuantitativas antes/después en el mismo grupo se emplearon t de Student para muestras apareadas y el test de Wilcoxon –variables no paramétricas-. Se seleccionaron las variables en relación con los patrones de estilo de vida que demostraron una  $p < 0,05$  en el análisis univariado para realizar el análisis multivariante ajustado por edad y paridad.

Los OR y sus intervalos de confianza al 95% para cada variable categórica se obtuvieron mediante un análisis uni- y multivariante de regresión logística binaria.



## **IV. RESULTADOS**



**Estudio 1:**

***Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetrics outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain***

Natalia Pérez-Ferre<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Fernández<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> José Torrejón<sup>2</sup>, Nayade del Prado<sup>3</sup>, Isabelle Runkle<sup>1</sup>, Miguel Angel Rubio<sup>1</sup>, Carmen Montañez<sup>1</sup>, Elena Bordiú<sup>1</sup> and Alfonso Calle Pascual<sup>1</sup>.

*1 Endocrinology and Nutrition Department*

*2 Clinical Analysis Department*

*3 Preventive Medicine Department*

*Hospital Clinico San Carlos-IdISSC*

*Facultad de Medicina Universidad Complutense. Madrid, Spain.*

**Publicado en Journal of Diabetes 2012, vol 4.**





## ORIGINAL ARTICLE

## Effect of lifestyle on the risk of gestational diabetes and obstetric outcomes in immigrant Hispanic women living in Spain

Natalia PÉREZ-FERRE,<sup>1</sup> Dolores FERNÁNDEZ,<sup>1</sup> María J. TORREJÓN,<sup>2</sup> Nayade DEL PRADO,<sup>3</sup> Isabelle RUNKLE,<sup>1</sup> Miguel A. RUBIO,<sup>1</sup> Carmen MONTAÑEZ,<sup>1</sup> Elena BORDIU<sup>1</sup> and Alfonso CALLE-PASCUAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology and Nutrition Department, <sup>2</sup>Clinical Analysis Department, and <sup>3</sup>Preventive Medicine Department, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

### Correspondence

Alfonso L. Calle-Pascual, Department of Endocrinology and Nutrition, 1<sup>o</sup>S, Hospital Clínico San Carlos, c/Prof. Martín Lagos s/n E28040 Madrid, Spain.  
Tel.: +34 913 303281  
Fax: +34 913 303117  
Email: acallepascual@hotmail.com

Received 19 April 2012; revised 3 June 2012; accepted 24 June 2012.

doi: 10.1111/j.1753-0407.2012.00221.x

### Abstract

**Background:** Data about the immigrant population living in Spain, their lifestyle habits, and risk factors for gestational diabetes mellitus (GDM) are limited. Thus, the aim of the present study was to describe risk factors for the onset of GDM, the evolution of gestation and delivery, and newborns of Hispanic women living in Spain compared with those of Spanish women.

**Methods:** A semiquantitative questionnaire regarding lifestyle habits was administered to 459 pregnant women (115 Hispanic) with a positive O'Sullivan test (24–28 weeks gestation) between 1 April 2007 and 31 March 2008. Information was collected regarding gestation, delivery, and the newborn.

**Results:** The prevalence of GDM increased with mother's age, pregestational overweight/obesity, and multiparity. In addition, GDM was associated with lower pregestational fiber and a lower intake of low glycaemic index foods in Hispanic women. The odds ratios (OR) for the total population were 2.53 (95% confidence interval [CI] 1.28–5.01) for overweight, 3.68 (95% CI 1.72–7.90) for obesity, 3.83 (95% CI 2.03–7.23) for age  $\geq 35$  years, and 1.64 (95% CI 1.02–3.01) for multiparity. Newborns from the Hispanic population were significantly heavier than newborns from Spanish women and the rate of Caesarean delivery was significantly higher in the Hispanic population with GDM compared with those without GDM.

**Conclusions:** The immigrant Hispanic population living in Spain trends to acquire the same risk factors associated with lifestyle to the indigenous population. Preventive strategies must stress increased physical activity and fiber intake, decreased intake of sweetened beverages, and an effective reduction in body weight before pregnancy.

**Keywords:** ethnicity, gestational diabetes, Hispanic, lifestyle, Mediterranean diet.

**Significant findings of the study:** The present study identifies lifestyle risk factors associated with GDM in the immigrant Hispanic population living in Spain.

**What this study adds:** The findings may contribute to improved preconception counseling programs based on lifestyle modification. These modifications must stress the need for increased daily physical activity and fiber intake, as well as a decrease in the consumption of sweetened beverages and juices.

## Introduction

Several modifiable risk factors related to the onset of type 2 diabetes (T2D) have been identified<sup>1,2</sup> and lifestyle changes have proved to be effective in preventing its occurrence.<sup>3–7</sup> Gestational diabetes mellitus (GDM) is a growing health problem because of its increasing prevalence and its known association with adverse pregnancy and birth outcomes.<sup>8</sup> In addition, GDM is an established risk factor for the development of T2D and cardiovascular disease over the longer term.<sup>9,10</sup>

Lifestyle and obesity are the main modifiable risk factors associated with the onset of GDM;<sup>11–13</sup> known non-modifiable factors include the mother's age, multiparity, and ethnicity.<sup>14–16</sup> These factors may worsen the prognosis of pregnancy, delivery, and the newborn.<sup>17–19</sup>

The prevalence of GDM in Spain has increased in recent years, especially in the immigrant population. In the past decade, increased immigration in Spain has resulted in considerably changes to the composition of the population. According to available data from the National Institute of Statistics ([http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPage%2FINMI\\_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052](http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPage%2FINMI_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052), accessed 8 July 2012), 12.22% of the population living in Spain are of other nationalities. The Community of Madrid is one of the regions with higher rates foreigners, with more than 1 million registered in January 2011 (18.79% of the total population in the Community of Madrid), with 49.7% of them women.<sup>20</sup>

Risk factors associated with the lifestyle of ethnic minorities may change from those in their country of origin. Conversely, it is recognized that some ethnic groups have worse outcomes in the evolution of pregnancy, delivery, and the newborn.<sup>21–25</sup> However, modifiable risk factors for GDM associated with lifestyle remain unknown in the population living in Spain. Identifying these risk factors is the first step in designing preventive strategies.

The aim of the present study was to determine the impact of risk factors related to lifestyle on the onset of GDM and also on the outcomes of pregnancy and newborns in Spanish and Hispanic women residing in Spain with a positive O'Sullivan test. (Hispanics represent the highest proportion of immigrants in Spain.)

## Methods

The Public Health System in Area 7 of Madrid is responsible for the healthcare of more than 99% of the population residing in this area (558,313 inhabitants;

~16.8% foreigners). The established protocol for pregnant women includes administration of the O'Sullivan test between 24 and 28 weeks gestation. In the case of a positive result (i.e.  $\geq 140$  mg/dL 1 h after a 50-g glucose load) the woman is referred to the Central Laboratory of the Hospital Clinico San Carlos for an oral glucose tolerance test (OGTT) with 100 g glucose. Before the OGTT test, the woman receives instructions to consume  $> 150$  g/day carbohydrate-rich food for the 3 days prior to the OGTT test. In accordance with Carpenter-Coustan criteria,<sup>26</sup> two abnormal values after an OGTT are used to establish a diagnosis of GDM. Once the diagnosis is established, the woman is referred immediately to the GDM Unit of the Hospital Clinico San Carlos and is treated according to standard protocols, as described previously.<sup>27</sup> Briefly, women attending the GDM Unit are provided instructions regarding nutritional habits and self-monitoring of capillary blood glucose (SMBG) by nurse educators, and are informed about the goals of glycemic control, namely fasting and preprandial blood glucose  $< 95$  mg/dL and 1-h postprandial blood glucose  $< 120$  mg/dL. After 1 week of nutritional therapy, SMBG values (six readings per day) are evaluated. Women who managed to reach targets remain on nutritional therapy. However, if more than three of five fasting and premeal glycemic values are  $> 105$  mg/dL, and/or 1-h postprandial blood glucose values are  $> 140$  mg/dL, women are started on basal and/or bolus insulin. After this initial visit, only 1-h post-meal SMBG determinations for women on bolus insulin and fasting and 1-h post-meal SMBG determinations for women on bolus/basal insulin are recommended daily or every other day until delivery.

Between 1 April 2007 and 31 March 2008 a total of 1311 pregnant women residing in Area 7 of Madrid underwent an O'Sullivan test. Of these, 459 had a positive result and were included in the present study. While the women were performing the 100-g glucose OGTT, demographic data and a personal history were collected.

A semiquantitative questionnaire was used to collect lifestyle information before conception and during the current pregnancy. The questionnaire evaluated habits related to the onset of diabetes, as described previously.<sup>28</sup> Values of +1, 0, or -1 were assigned to each item (=favorable, neutral, or unfavorable, respectively). The questionnaire contained 18 questions, three on physical activity and 15 on the frequency of food consumption. Based on the answers to these questions, scores were obtained for the following composite variables: physical activity (items 1–3), fiber (items 5, 9, 10), carbohydrates (items 4, 5, 9, 10), polyunsaturated fatty acids (PUFA; items 6, 8), unsaturated fatty acids (UFA; items 6–8), saturated fatty acids (SFA; items 12,

13, 15), food consumption associated with the prevention of diabetes with evidence less than American Diabetes Association (ADA) Level B ("less evidence"; items 16–18), nutrition (items 4–15), total nutrition (= nutrition score + "less evidence" score), and lifestyle (all items).

The duration of gestation, delivery characteristics, and newborn data (prematurity, birth weight, large for gestational age [LGA], small for gestational age [SGA], and Apgar scores) were analyzed for all patients returning a positive O'Sullivan test.

### Statistical analysis

Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). Descriptive data are expressed as the median (interquartile range). Parametric, one-way analysis of variance and non-parametric Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests were used to determine whether there were significant differences between two independent groups. The  $\chi^2$  test and Fisher exact test of significance were used to compare discrete variables. The odds ratios (OR) for each categorical variable and 95% confidence intervals (CI) were obtained from frequency tables. Multivariate logistic regression analysis was performed to select the significant factors when variables were considered jointly.

With a sample size >1000 women and a referred GDM prevalence between 8% and 10%, the study had 80% power to detect GDM prevalence at a level of  $\pm 10\%$  considering type 1 and type 2 statistical errors.

### Results

Of the 1311 pregnant women who underwent an O'Sullivan test, 459 (35%) were positive. Of these, 291 (63.4%) were Spanish and 168 (36.6%) were immigrants. Of the immigrants, 115 (68.5%) were of Hispanic origin (from South America), 26 were Asian, 15 were African American, 10 were North African, and two were Sub-Saharan. Comparisons were made between Spanish and Hispanic women. The Hispanic women in the present study had resided in Spain for a mean ( $\pm$ SD) of  $2.3 \pm 0.8$  years.

The prevalence of GDM in Spanish and Hispanic women was 8.1% (95% CI 7.7–8.5) and 7.8% (95% CI 7.4–8.6), respectively. Spanish women without GDM were significantly older, had a lower pregestational body mass index (BMI) and were more often smokers compared with Hispanic women without GDM. In both populations, women with GDM were

older and had a significantly higher pregestational BMI than women without GDM. In addition, newborns from the Hispanic population were significantly heavier than the Spanish women, but there were no significant differences in the rates of LGA and SGA between the two groups. The multiparity rate was greater in Hispanic women with GDM compared with both Hispanic women without GDM and Spanish women. The rate of Caesarean delivery was significantly higher in Hispanic women with GDM compared with Hispanic women without GDM, and there were no significant trends for LGA newborns (Table 1).

Small differences in lifestyle were detected between the two populations (Table 2). Certain lifestyle habits were uniformly unfavorable before conception and improved, in part, during pregnancy, mainly as a result of a reduction in the consumption of saturated fats and an increase in the intake of both fiber and low glycemic index (GI) carbohydrate-rich food.

The pregestational nutrition score was more unfavorable in Hispanic compared with Spanish women, mainly because of a lower pregestational fiber intake. In Hispanic women, GDM was associated with lower pregestational fiber and low GI carbohydrate-rich food consumption, as well as a more unfavorable nutritional score before and during pregnancy, compared with Spanish women. Lower pregestational fiber intake was associated with GDM in Spanish women.

The prevalence of GDM increased with mother's age, pregestational BMI, and multiparity (Table 3). The ORs adjusted for nutrition score and smoking status for the total population were 2.53 (95% CI 1.28–5.01;  $P < 0.01$ ) for overweight, 3.68 (95% CI 1.72–7.90;  $P < 0.01$ ) for obesity, 3.83 (95% CI 2.03–7.23;  $P < 0.01$ ) for the highest tertile of age (i.e.  $\geq 35$  years), and 1.64 (95% CI 1.02–3.01;  $P < 0.05$ ) for multiparity (>2 previous pregnancies). These results are similar to those in each of the ethnic groups individually (Table 4).

### Discussion

According to data obtained in the present study, the main risk factors for the development of GDM are pregestational obesity, mother's age, and multiparity. These factors appear to act in a similar way in Spanish women and in those from South America residing in Spain. This suggests that the immigrant population acquires the same risk factors associated with lifestyle that apply to the indigenous population. Therefore, interventions could be equally effective in both populations to achieve a reduction in the occurrence of GDM.

**Table 1** Characteristics and obstetric outcomes for women with a positive O'Sullivan test and women with gestational diabetes

	Positive O'Sullivan test			Gestational diabetes		
	All women (n = 384)	Spanish women (n = 241)	Hispanic women (n = 98)	All women (n = 75)	Spanish women (n = 50)	Hispanic women (n = 17)
Age (years)	33 (28–36)	34 (30–36)	31** (26–36)	36 <sup>†††</sup> (32–38)	36 <sup>†††</sup> (33–39)	36 <sup>†††</sup> (33–39)
No. gestations	2 (1–2)	1 (1–2)	2 (2–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	3 (2–4)
No. women with 1st gestation (%)	164 (42.7%)	124 (51.5%)	22** (22.4%)	27 (36%)	24 (48%)	0 <sup>†††††</sup> (0%)
Smoking status						
Never smoked (%)	193 (50.3%)	97 (40.2%)	74* (75.5%)	38 (51%)	20 (40%)	13** (76.5%)
Current smoker (%)	69 (18%)	56 (23.2%)	3 (3.1%)	12 (16%)	12 (24%)	0 (0%)
Pregestational body weight (kg)	60 (55–70)	60 (55–68)	62 (55–72)	63 (57–75)	61 (57–78)	65 (58–74)
Pregestational BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.1 (21.0–26.1)	22.8 (21.0–25.6)	24.7** (22.1–27.0)	24.5 (22.6–28.4)	24 <sup>†</sup> (21.8–28.5)	26.1 <sup>†††††</sup> (24.8–26)
Week of delivery	39 (38–40)	39 (38–40)	39 (38–40)	39 (38–40)	39 (38–40)	40 (37–41)
Preterm delivery (before 37 weeks)	15 (3.9%)	8 (3.3%)	5 (5.1%)	3 (4%)	3 (6%)	0 (0%)
Cesarean delivery	75 (19.5%)	50 (20.7%)	17 (17.3%)	19 (25%)	12 (24%)	6* <sup>†</sup> (35.3%)
Apgar scores						
1 min	9 (9–9)	9 (9–9)	9 (8–9)	9 (8.3–9)	9 (9–9)	9 (7–9)
5 min	10 (10–10)	10 (10–10)		10 (9.3–10)	10 (10–10)	10 (9–10)
Weight of newborn (kg)	3.3 (2.9–3.6)	3.1 (2.8–3.4)	3.5* (3.1–3.8)	3.2 (2.8–3.5)	3.1 (2.8–3.4)	3.4 (3.2–3.9)
Large for gestational age	13 (3.4%)	5 (2.1%)	6 (6.1%)	3 (4%)	1 (2%)	2 (11.8%)
Small for gestational age	25 (6.5%)	19 (7.9%)	3 (3.1%)	5 (6.7%)	5 (10%)	0 (0%)

Data are given as either the median with the interquartile range in parentheses or as the number of women (or babies) in each group, with percentages in parentheses.

Data for 53 women of others ethnicities (26 Asian, 15 African American, 10 North African, and two Sub-Saharan) are not shown.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  compared with Spanish women; <sup>†</sup> $P < 0.05$ , <sup>††</sup> $P < 0.01$ , <sup>†††</sup> $P < 0.001$  compared with women with normal glucose tolerance.

BMI, body mass index.

Regarding the questionnaire of adherence to Mediterranean lifestyle, no significant association was observed between individual habits and increased risk of GDM, in either the prepregnancy period or during the first trimester of pregnancy before the diagnosis of GDM. Only a lower pregestational intake of fiber was associated with the presence of GDM in both populations. A lower intake of low GI carbohydrate-rich foods as opposed to juice was associated with the development of GDM in Hispanic women. Previous studies have suggested that diets rich in saturated fats, red and processed meats, and high glycemic load increase the risk of developing GDM, with the intake of PUFA, carbohydrates, and fiber being protective.<sup>29–31</sup> In addition, the consumption during prepregnancy of some sugar-sweetened beverages is associated with an elevated risk of GDM.<sup>32</sup> In the present study, we observed these trends but statistical significance was not reached, probably because the sample size. As reported previously, prepregnancy nutritional status, reflected by the BMI, seems to be more important in

the development of GDM than the individual dietary components.<sup>33</sup> However, the considerable impact of nutritional habits and physical activity on the onset of overweight and obesity justifies the promotion of programs based on lifestyle modification in the preconception period to prevent GDM.

The present study identifies prepregnancy nutritional habits as a priority for intervention in both populations. Fewer than 25% of women consumed at least two pieces of fruit each day, oily fish and nuts at least three times a week, and high-fiber grain products on a regular basis. However, more than 75% of Hispanic women regularly consumed sweetened beverages and juices. Although fiber consumption is more common among immigrant women, it is clearly insufficient. Similar observations were made with regard to physical activity. Fewer than 25% of women walked at least 60 min/day, or climbed more than 12 flights of stairs daily, or performed 150 min moderate-intensity physical activity every week. In the present study, Hispanic women were less sedentary than the Spanish women,

**Table 2** Lifestyle risk factors in women with a positive O'Sullivan test and women with gestational diabetes

	Positive O'Sullivan test			Gestational diabetes		
	All women (n = 384)	Spanish women (n = 241)	Hispanic women (n = 98)	All women (n = 75)	Spanish women (n = 50)	Hispanic women (n = 17)
<b>Pregestational</b>						
Physical activity score	-1 (-2, 0)	-2 (-2, -1)	-1 (-2, 0)	-1 (-2, -0.25)	-2 (-3, -1)	-1 (-1, -0.3)
Nutrition score	0 (-1.3, 3)	1 (-1, 3)	0* (-2, 2)	1 (-1, 4)	1 (-1, 3)	0* (-6, 8)
Carbohydrate score	0 (-1, 1)	0 (-1, 0)	0 (-1, 1)	0 (-1, 1)	0 (-1, 1)	-1* <sup>†</sup> (-2, 1)
Fiber score	-1 (-2, 0)	1 (1, 2)	-1 (-2, 0) c	-1 (-2, 0)	-1* <sup>††</sup> (-2, 0)	-1.5* <sup>†</sup> (-3, -1.5)
PUFA score	0 (-1, 0)	0 (-1, 0)	-1 (-1, 0)	0 (-1, 0)	0 (-1, 0)	-1 (-2, 0.5)
UFA score	0 (0, 1)	1 (0, 1)	0 (-1, 1)	0.5 (-0.8, 1)	1 (0, 1)	0 (-1.5, 1.5)
SFA score	1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (-1, 2)	1 (0, 3)	1 (0, 3)	2 (0, 3)
Total nutrition score	1 (-2, 3)	1 (-1, 3)	-1 (-3, 2)	1 (-1, 4)	1 (-1, 4)	2 (-6, 7)
Lifestyle score	-1 (-3, 2)	0 (-3, 2)	-1 (-4, 2)	0 (-3, 3)	0 (-3, 4)	-1 (-5.5, 5)
<b>Gestational</b>						
Physical activity score	-2 (-2, -1)	-2 (-2, -1)	-1 (-2, 0)	-1 (-2, -1)	-1 (-2, -1)	-1 (-2, -1)
Nutrition score	2 (0, 4)	2 (0, 4)	1 (-2, 3)	3 (0-4)	3 (1, 4)	1.5 (-3.8, 6.8)
Carbohydrate score	0 (-1, 0)	0 (0, 1)	0 (-1, 1)	0 (-1, 1)	0 (0, 1)	0 (-1, 1)
Fiber score	0 (-1, 1)	0 (-1, 1)	-1 (-2, 1)	0 (-1, 1)	0 (-1, 1)	0 (-2, 2)
PUFA score	-1 (-1, 0)	0 (-1, 0)	-1 (-1, 0)	0 (-1, 0)	0 (-1, 0)	-0.5 (-1.3, 1)
UFA score	0 (-1, 1)	0 (0, 1)	0 (-1, 0.8)	1 (0, 1)	1 (0, 1)	0.5 (-1.2, 1)
SFA score	2 (0, 3)	2 (0, 3)	1 (0, 2)	2 (0, 3)	2 (0.3, 3)	1 (0, 3)
Total nutrition score	2 (-1, 4)	2 (0, 4)	0 (-3, 2)	2 (1, 5)	3 (1, 5)	-0.5 (-5.3, 7)
Lifestyle score	0 (-3, 2)	1 (-2, 3)	-1 (-4, 1)	1 (-1, 4)	1 (-1, 4)	-1.5 (-7.8, 6)

Data show the median with the interquartile range in parentheses.

The questionnaire used was that reported by Durán et al.<sup>28</sup> In all cases, the more positive the score, the more favorable the lifestyle habit.

\* $P < 0.05$  compared with Spanish women; <sup>†</sup> $P < 0.05$ , <sup>††</sup> $P < 0.01$  compared with women with normal glucose tolerance.

PUFA, polyunsaturated fatty acids; UFA, unsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

**Table 3** Gestational diabetes mellitus rate by tertiles of age, body mass index, and number of gestations

Age	T1 < 31 years (%)	T2 31.1–34.9 years (%)	T3 > 35 years (%)
	All	14 (8)	18 (13.4)
Spanish women	8 (9)	13 (13.4)	29 (27.4)
Hispanic women	5 (6.3)	5 (14.3)	12 (29.3)
Body mass index	T1 < 21.8 kg/m <sup>2</sup> (%)	T2 21.9–24.9 kg/m <sup>2</sup> (%)	T3 > 25 kg/m <sup>2</sup> (%)
	All	14 (10.4)	21 (15.4)
Spanish women	12 (12.1)	16 (16.8)	21 (25.0)
Hispanic women	2 (5.8)	5 (13.2)	10 (19.2)
No. gestations	1 (%)	2 (%)	>2 (%)
	All	27 (14.1)	22 (15.4)
Spanish women	24 (16.1)	12 (14.3)	25 (17.7)
Hispanic women	3 (7.9)	9 (15.8)	18 (16.4)

Data show the number of women, with the rate of gestational diabetes in parentheses.

All  $P < 0.05$  for trends.

T1, T2, T3, first, second, and third tertiles, respectively.

although both groups reported reduced physical activity. These differences in physical activity levels are due mainly to daily physical activity, probably related to

the employment of immigrant women. These women usually walk to work or take public transport and have to walk and/or climb stairs more often in their work environment.

Although the aim of the present study was not to evaluate interventions after the diagnosis of GDM, the interventions may be considered effective because they enabled the objectives to be reached, namely pregnancy, delivery, and newborn outcomes similar to those in women without GDM. The incidence of prematurity, LGA, and SGA in the population with GDM was similar to that in the population without GDM. Although the rate of LGA did not differ between populations, the weight of the newborns was significantly higher for babies born to Hispanic women, independent of the presence of GDM. Similarly, rate of Caesarean sections was significantly higher for Hispanic women with GDM. Therefore, the interventions during pregnancy were appropriate to minimize morbidity and mortality associated with GDM in both populations.

The present study provides evidence to support the hypothesis that the Hispanic population residing in Spain acquires the same modifiable risk factors that

**Table 4** Adjusted odds ratio with 95% confidence intervals for physical activity score, nutrition score and smoking status

	OR (95% CI) for risk factors for GDM by ethnicity		
	Entire cohort	Spanish women	Hispanic women
Prepregnancy BMI			
<25 kg/m <sup>2</sup>	1	1	1
25.1–29.9 kg/m <sup>2</sup>	2.53 (1.28–5.01)	1.40 (0.62–3.14)	5.15 (0.57–46.48)
>30 kg/m <sup>2</sup>	3.68 (1.72–7.90)	2.51 (1.15–5.48)	8.10 (0.99–66.42)
Age by tertiles			
<31 years	1	1	1
31.1–34.9 years	1.84 (0.81–4.17)	1.50 (0.53–4.24)	3.00 (0.74–12.21)
>35 years	3.83 (2.03–7.23)	3.25 (1.43–7.39)	5.00 (1.66–15.05)
No. gestations by tertiles			
1	1	1	1
2	1.11 (0.60–2.03)	0.86 (0.41–1.83)	2.19 (0.55–8.67)
>2	1.64 (1.02–3.01)	1.53 (0.72–3.26)	2.39 (0.60–9.49)

GDM, gestational diabetes mellitus; BMI, body mass index.

apply to the indigenous population, so that ethnicity cannot be associated with a higher risk, at least after the intervention developed in our area. Prevention and treatment programs for GDM initially designed for the Spanish population can be successfully applied to populations from other countries, always taking into account cultural differences.

Because prepregnancy overweight and obesity are confirmed as major modifiable risk factors for the occurrence of GDM regardless of ethnicity, it is necessary to improve preconception counseling programs based on lifestyle modifications. These modifications must stress the importance of increased daily physical activity, increased fiber intake, and decreased consumption of sweetened beverages and juices with the aim of achieving an effective reduction in body weight before pregnancy.

#### Acknowledgments

This research was supported by grants from Fundación Estudios Metabólicos, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. The authors thank Laura del VALLE, Isabel CALVO (both from Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico San Carlos), and Ana Rosa BEDIA (Clinical Analysis Department,

Hospital Clínico San Carlos) for administering the questionnaires.

#### Disclosure

The authors declare no conflicts of interest.

#### References

- Choi BCK, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: Results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001; **44**: 1221–31.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001; **345**: 790–7.
- Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007; **76**: 317–26.
- Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991; **325**: 147–52.
- Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1997; **20**: 537–44.
- Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001; **344**: 1343–50.
- Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; **346**: 393–403.
- Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol*. 1997; **90**: 869–73.
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Care*. 2002; **25**: 1862–8.
- 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**(Suppl. 2): S1674–83.
- Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; **198**: 409.e1–7.
- Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2010; **115**: 597–604.
- Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary

- behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; **166**: 543–8.
14. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ et al. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1997; **278**: 1078–83.
  15. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA et al. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990–2001. *Am J Public Health.* 2005; **95**: 1536–9.
  16. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; **202**: 616.e1–5.
  17. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 1998; **338**: 147–52.
  18. Ramos GA, Caughey AB. The interrelationship between ethnicity and obesity on obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; **193**: 1089–93.
  19. Nicholson WK, Fox HE, Cooper LA, Strobino D, Witter F, Powe NR. Maternal race, procedures, and infant birth weight in type 2 and gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2006; **108**: 626–34.
  20. Informe demográfico de la población extranjera en la Comunidad de Madrid. January 2011. Observatorio de Inmigración-Centro de estudios y datos. Available at: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPage%2FINMI\\_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052](http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPage%2FINMI_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052) (accessed 8 July 2012).
  21. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Savitz DA, Thorp JM Jr. The association between impaired glucose tolerance and birth weight among black and white women in central North Carolina. *Diabetes Care.* 2003; **26**: 656–61.
  22. Steinfeld JD, Valentine S, Lerer T, Ingardia CJ, Wax JR, Curry SL. Obesity-related complications of pregnancy vary by race. *J Matern Fetal Med.* 2000; **9**: 238–41.
  23. Jonhson D, Jin Y, Truman C. Influence of Aboriginal and socioeconomic status on birth outcome and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; **24**: 633–40.
  24. Kieffer EC, Tabaei BP, Carman WJ, Nolan GH, Guzman JR, Herman WH. The influence of maternal weight and glucose tolerance on infant birthweight in Latino mother–infant pairs. *Am J Public Health.* 2006; **96**: 2201–8.
  25. Homko CJ, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care.* 1995; **18**: 1442–5.
  26. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1982; **144**: 763–73.
  27. Pérez-Ferre N, Galindo N, Fernández D et al. The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits. *Int J Endocrinol.* 2010; Epub 14 April 2010; doi:10.1155/2010/386941.
  28. Durán A, Martín P, Runkle I et al. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus. St Carlos study: A prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *J Diabetes.* 2010; **2**: 203–11.
  29. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2004; **79**: 479–86.
  30. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2006; **29**: 2223–30.
  31. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2006; **49**: 2604–13.
  32. Chen L, Hu FB, Yeung E, Willett W, Zhang C. Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009; **32**: 2236–41.
  33. Radesky JS, Oken E, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Diet during early pregnancy and development of gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2008; **22**: 47–59.



**Estudio 2:**

***Association of low serum 25-Hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes.***

Natalia Perez-Ferre<sup>1</sup>, María José Torrejon<sup>2</sup>, Manuel Fuentes<sup>3</sup>, María Dolores Fernandez<sup>1</sup>, Ana Ramos<sup>1</sup>, Elena Bordiu<sup>1</sup>, Laura del Valle<sup>1</sup>, Miguel A. Rubio<sup>1</sup>, Ana Rosa Bedia<sup>2</sup>, Carmen Montañez<sup>1</sup> and Alfonso L. Calle-Pascual<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Endocrinology and Nutrition Department*

<sup>2</sup> *Clinical Analysis Department*

<sup>3</sup> *Preventive Medicine Department*

*Hospital Clinico San Carlos-IdISSC*

*Facultad de Medicina Universidad Complutense. Madrid, Spain.*

**Publicado en Endocrine Practice 2012, vol 18.**



## ASSOCIATION OF LOW SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D LEVELS IN PREGNANCY WITH GLUCOSE HOMEOSTASIS AND OBSTETRIC AND NEWBORN OUTCOMES

Natalia Perez-Ferre, MD<sup>1</sup>; Maria José Torrejon, MD<sup>2</sup>; Manuel Fuentes, MD<sup>3</sup>;  
Maria Dolores Fernandez, MD<sup>1</sup>; Ana Ramos, MD<sup>1</sup>; Elena Bordiu, PhD<sup>1</sup>;  
Laura del Valle, BS<sup>1</sup>; Miguel A. Rubio, PhD<sup>1</sup>; Ana R. Bedia, RN<sup>2</sup>;  
Carmen Montañez, MD<sup>1</sup>; Alfonso L. Calle-Pascual, PhD<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) status with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes in women screened for gestational diabetes mellitus (GDM).

**Methods:** Consecutive women were screened for GDM at 24 to 28 weeks' gestation during the months of maximal sunlight exposure in Spain (June through September). Serum 25(OH)D levels and parameters of glucose homeostasis were measured. Outcomes of the delivery and newborn were collected.

**Results:** Two hundred sixty-six women were screened. Vitamin D deficiency (25[OH]D <20 ng/mL) was observed in 157 women (59%). We observed an inverse correlation between 25(OH)D levels and hemoglobin A<sub>1c</sub>, homeostasis model assessment of insulin resistance, serum insulin, and fasting and 1-hour oral glucose tolerance test glucose levels ( $P < .001$ ). With a 25(OH)D concentration less than 20 ng/mL, the odds ratios were 3.31 for premature birth (95% confidence interval, 1.52-7.19;  $P < .002$ ) and 3.93 for cesarean delivery (95% confidence interval, 2.00-7.73;  $P < .001$ ).

A 25(OH)D concentration of 20 ng/mL had 79% sensitivity and 51% specificity for cesarean delivery and 80% sensitivity and 45% specificity for premature birth. The cutoffs with the best combination of sensitivity and specificity were 16 ng/mL for cesarean delivery (62.9% sensitivity and 61.2% specificity) and 14 ng/mL for premature birth (66.7% sensitivity and 71.0% specificity).

**Conclusions:** In the population we sampled, vitamin D deficiency is very common during pregnancy. Lower 25(OH)D levels are associated with disorders of glucose homeostasis and adverse obstetric and newborn outcomes. (Endocr Pract. 2012;18:pp)

### Abbreviations:

CI = confidence interval; GDM = gestational diabetes mellitus; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D

### INTRODUCTION

In recent years, there has been a growing interest in nonskeletal actions of vitamin D, especially its role in glucose homeostasis and cardiometabolic outcomes (1). Vitamin D deficiency has been associated with insulin resistance and increased risk of prediabetes and type 2 diabetes mellitus (2,3). However, the relevance of this association and the potential clinical impact have been widely discussed (4,5).

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a growing health problem. Its association with adverse pregnancy and newborn outcomes and the risk for developing type 2 diabetes and cardiovascular disease in the long term are well known (6-8). Lifestyle and obesity are the main modifiable risk factors for GDM, and maternal age, multiparity, and ethnicity are well-known nonmodifiable factors (9-12).

Low concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) have been inversely associated with maternal glycaemia and insulin resistance, but data on associated GDM risk are controversial (13-15). 25(OH)D deficiency during pregnancy may affect the health of the mother, as

Submitted for publication January 19, 2012

Accepted for publication March 21, 2012

From the <sup>1</sup>Endocrinology and Nutrition Department, <sup>2</sup>Clinical Analysis Department, and <sup>3</sup>Preventive Medicine Department, Hospital Clinico San Carlos-IdISSC, Madrid, Spain.

Address correspondence to Dr. Alfonso L. Calle-Pascual, Professor Martin Lagos s/n, Hospital Clinico San Carlos, Endocrinology and Nutrition Department, 1<sup>a</sup> Sur. 28040 Madrid, Spain. E-mail: acallepascual@hotmail.com, acalle.hcsc@salud.madrid.org.

Published as a Rapid Electronic Article in Press at <http://www.endocrinepractice.org> on May 1, 2012. DOI:10.4158/EP12025.OR

To purchase reprints of this article, please visit: [www.aace.com/reprints](http://www.aace.com/reprints).

Copyright © 2012 AACE.

## 2 Vitamin D Deficiency in Pregnancy, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 5)

well as the health of the newborn (16). There are conflicting data regarding the effects of vitamin D on maternal weight gain and fetal growth (17). Increased incidence of cesarean delivery and increased risk of preeclampsia have been reported in women with severe 25(OH)D deficiency (18,19), but data are limited. Apart from the recent recommendations from The Endocrine Society (20), there are no established recommendations for appropriate timing and dosing of vitamin D in pregnant women with vitamin D deficiency.

The increasing prevalence of GDM and the high prevalence of vitamin D deficiency in our population (21) prompted us to explore a possible association between vitamin D deficiency in pregnancy and the development of disorders of glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes.

### PATIENTS AND METHODS

#### Patients

In 2010, 266 consecutive women were screened for gestational diabetes during the months of maximal sunlight exposure in Spain (June 1st through September 30th). Participants were recruited from the catchment area of Hospital Clinico San Carlos of Madrid that has a population of 575 555 inhabitants. Participants were invited to participate in the study, and written informed consent was obtained from each participant. The local ethics committee approved the study protocol.

The established GDM screening protocol in our hospital has been previously reported (22). Demographic data and obstetric and family history were collected at the time of screening. A semiquantitative questionnaire was used to document lifestyle information before conception and during pregnancy. The questionnaire was designed to evaluate habits related to the onset of diabetes as previously reported (23). The dietary intake of vitamin D and the estimated time of daily sunlight exposure were also recorded. Women did not receive any recommendation to increase their vitamin D levels beyond the usual practice (5 mcg or 200 IU daily). Prospectively, we assessed the parameters of gestation length; delivery characteristics such as cesarean delivery and instrumental vaginal birth; and newborn data such as newborn weight, Apgar test values, and cord blood pH.

A venous blood sample was collected with a Vacutainer system (Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey) after overnight fasting. After 30 minutes, samples were centrifuged for 10 minutes in a refrigerated centrifuge, and serum was frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until analysis. Hemoglobin  $A_{1c}$  was measured in whole blood collected in an EDTA-3K tube.

Total 25(OH)D was measured by a competitive direct immunoassay through chemiluminescence in a Liason analyzer (Diasorin, Saluggia, Italy). The method

uses magnetic particles covered with a specific 25(OH)D antibody (solid phase) and conjugated 25(OH)D with an isoluminol derivate. The method had a functional sensitivity below 4 ng/mL and an analytic range to 150 ng/mL. The interassay coefficient of variation was 10.7%, 9.7%, and 9.9% for 25(OH)D concentrations of 17 ng/mL, 43 ng/mL, and 112 ng/mL, respectively. The quality of the method was evaluated by DEQAS (Vitamin D External Quality Assessment Scheme). Insulin was determined by a sandwich-type chemiluminescence immunoassay in solid phase in an Immulite 2000 Xpi (Siemens Healthcare Diagnostics, Munich, Germany). The method uses an insulin murine monoclonal antibody fixed in the solid phase and an insulin polyclonal antibody from sheep conjugated with alkaline phosphatase. Hemoglobin  $A_{1c}$  (standardized International Federation of Clinical Chemistry) was determined by high-performance liquid chromatography of ionic exchange in gradient with a Tosoh G8 analyzer (Tosoh Co, Tokyo, Japan). The interassay coefficients of variation were 0.7% and 1.2% for hemoglobin  $A_{1c}$  values of 38.8 mmol/mol (5.7%) and 87.98 mmol/mol (10.2%), respectively. Serum adiponectin and resistin concentrations were measured using Luminex xMAP technology on a Luminex 200 instrument with commercially available kits, according to the manufacturer's instructions (MILLIPLEX MAP Human Adipokine Panel A, cat. No. HADK1-61K-A, Millipore, Hamburg, Germany). The assay sensitivities were 145.4 pg/mL for adiponectin and 6.7 pg/mL for resistin. The intra-assay and interassay coefficients of variation were less than 6% and less than 10%, respectively.

#### Statistical Analysis

Dichotomous variables are presented as frequency distribution and continuous variables are presented as median and interquartile range (quartile 1-quartile 3). The statistical difference between the medians of continuous variables was determined with the Student *t* test or nonparametric Mann-Whitney test and 1 or more way variance test. The association between dichotomous variables was evaluated with the  $\chi^2$  test or the Fisher exact test.

The correlation between continuous variables was analyzed with the nonparametric Spearman rank correlation, and the regression was determined by designing multiple linear regression models. Receiver operating curves were calculated with vitamin D levels for 2 variables, cesarean delivery and premature delivery. Area under the curve was calculated with a 95% confidence interval (CI).

Three logistic regression models were performed using cesarean delivery and premature delivery as dependent variables to determine the independent effect of 25(OH)D concentrations less than 20 ng/mL. This concentration was considered to indicate vitamin D deficiency (20). In model 1, the effect of vitamin D was adjusted by nonmodifiable factors (age, ethnicity, family and personal history). Model

2 adjusted for modifiable factors (pregestational body mass index, cigarette smoking) as continuous variables. In model 3, body mass index was regarded as a discontinuous variable (body mass index <25 kg/m<sup>2</sup>, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup>, and >30 kg/m<sup>2</sup>). Model 4 adjusted for factors with significant differences between the groups with 25(OH)D concentrations below or above 20 ng/mL in the univariate model. Adjusted odds ratios are displayed together with 95% CIs. The statistical analysis was performed using SPSS, version 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

## RESULTS

In the 266 consecutive women screened, median age was 33 years (range, 29-36 years). The median (quartile 1-quartile 3) 25(OH)D concentration was 18.9 ng/mL (11.5-24.7 ng/mL), which was very close to the concentration that defined deficiency (<20 ng/mL). Forty-four women (16.5%) had 25(OH)D values less than 10 ng/mL, 113 (42.5%) had values between 10 and 19.9 ng/mL, 84 (31.6%) had values between 20 and 29.9 ng/mL, and 25 (9.4%) had values greater than 30 ng/mL. Characteristics of mothers, the gestation, the delivery, and the newborn are displayed according to vitamin D levels in Table 1.

An inverse correlation was documented between 25(OH)D levels and hemoglobin A<sub>1c</sub> ( $r = -0.295$ ;  $P < .001$ ), homeostasis model assessment of insulin resistance ( $r = -0.251$ ;  $P < .001$ ), serum insulin levels ( $r = -0.132$ ;  $P < .025$ ), fasting glucose levels ( $r = -0.370$ ;  $P < .001$ ), and 1-hour oral glucose tolerance test glucose values ( $r = -0.339$ ;  $P < .001$ ) (Fig. 1). Women with 25(OH)D deficiency (<20 ng/mL) were less frequently of white ancestry (47.8% vs 68.8%,  $P < .001$ ) and reported less outdoor physical activity during gestation than women with 25(OH)D concentrations of 20 ng/mL or greater (4.0 hours per week vs 5.0 hours per week,  $P < .03$ ), but estimated dietary vitamin D intake was similar in both groups.

Compared with women who had 25(OH)D concentrations of 20 ng/mL or greater ( $n = 109$ ), women with 25(OH)D levels less than 20 ng/mL ( $n = 157$ ) had higher fasting serum glucose levels ( $P < .001$ ), had higher 1-hour glucose levels after oral glucose tolerance testing ( $P < .001$ ), had higher hemoglobin A<sub>1c</sub> levels ( $P < .001$ ), had higher homeostasis model assessment of insulin resistance values ( $P < .009$ ), presented more frequently premature birth ( $P < .001$ ), presented more frequently with cesarean delivery ( $P < .001$ ), and had newborns who weighed more ( $P < .001$ ) and had lower cord blood pH ( $P < .001$ ) (Table 2).

In the logistic regression analysis, the odds ratios for having vitamin D deficiency were determined for the following findings: fasting plasma glucose concentration of 85 mg/dL or greater (4.37 [95% CI, 2.29-7.03],  $P < .001$ ); 1-hour plasma glucose value after oral glucose tolerance testing of 156 mg/dL or greater (3.73 [95% CI, 2.14-6.53],  $P < .001$ ); both values  $\geq$  category 4 after HAPO study and

premature birth (3.31 [95% CI, 1.52-7.19;  $P < .002$ ]); and cesarean delivery (3.93 [95% CI, 2.00-7.73;  $P < .001$ ]) (Table 3). A 25(OH)D concentration of 20 ng/mL had 79% sensitivity and 51% specificity for cesarean delivery and 80% sensitivity and 45% specificity for premature birth. The cutoff points that afforded the best combination of sensitivity and specificity were 16 ng/mL for cesarean delivery (62.9% sensitivity and 61.2% specificity) and 14 ng/mL for premature birth (66.7% sensitivity and 71.0% specificity). The area under the receiver operating curve was 0.67 (95% CI, 0.59-0.74;  $P < .001$ ) for cesarean delivery and 0.72 (95% CI, 0.64-0.81;  $P < .001$ ) for premature birth (Fig. 2).

## DISCUSSION

The present study reports an association between low maternal 25(OH)D levels in pregnancy with disorders of glucose homeostasis and with adverse obstetric and perinatal outcomes. Pregnant women with 25(OH)D concentrations below 20 ng/mL at the time of the GDM screening test had 3.93 times the odds of having a cesarean delivery and 3.31 times the odds of having a premature birth than women with 25(OH)D concentrations of 20 ng/mL or greater.

The association of low 25(OH)D levels with markers of insulin resistance, increased risk of prediabetes, and type 2 diabetes mellitus has been reported in several studies. However, the relevance of this association and the potential clinical impact have been widely discussed. Some personal characteristics such as obesity (body mass index greater than 30 kg/m<sup>2</sup>) and darker skin tone are well-known factors associated with lower 25(OH)D levels (26-28). These 2 situations are also associated with increased risk of type 2 diabetes. Findings from a recent clinical trial support the thought that short-term supplementation with cholecalciferol in adults at risk of diabetes may improve  $\beta$ -cell function (29), suggesting that maintaining appropriate vitamin D levels could be an additional factor to consider in the preventive strategies for diabetes in addition to lifestyle change and weight loss. Interventional studies have been summarized in a meta-analysis (30), but available data do not show a significant improvement in cardiovascular outcomes and in surrogate outcomes of lipid levels, glucose homeostasis, or blood pressure.

Among the women who underwent consultation in the gestational diabetes unit of our hospital, the main risk factors identified for the development of GDM were pregestational obesity, maternal age, and multiparity (31). Despite this, vitamin D deficiency may also have a role in the pathogenesis of GDM, as previously suggested (13). In the present study, 25(OH)D concentrations less than 20 ng/mL were associated with a significantly higher basal glucose concentration and homeostasis model assessment index, accounting for increased insulin resistance. In the same way, low vitamin D levels were significantly associated

4 Vitamin D Deficiency in Pregnancy, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 5)

**Table 1**  
**Characteristics of 266 Women According to 25-Hydroxyvitamin D Concentration**

Characteristics	All patients (n = 266)	25(OH)D <10 ng/mL (n = 44)	25(OH)D 10-19.9 ng/mL (n = 113)	25(OH)D 20-29.9 ng/mL (n = 84)	25(OH)D ≥30 ng/mL (n = 25)
Age, median (Q1-Q3), y	33 (29-36)	32 (28-36)	34 (30-37)	33 (29-36)	34 (28-36)
Ethnicity, No. (%)					
White	178 (66.9)	18 (40.9)	61 (54.0)	69 (82.1)	19 (76.0)
Hispanic	77 (28.9)	18 (40.9)	50 (44.2)	14 (16.7)	6 (24.0)
Asian	3 (1.1)	2 (4.5)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
North African	7 (2.6)	6 (13.6)	1 (0.9)	0 (0)	0 (0)
Other	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)
Before gestation BMI, median (Q1-Q3), kg/m <sup>2</sup>	23.1 (20.8-25.6)	23.2 (21.8-24.4)	23.4 (21.4-26.2)	22.9 (20.4-25.6)	21.5 (20.6-23.3)
BMI during gestation, median (Q1-Q3), kg/m <sup>2</sup>	25.7 (23.2-27.9)	26.3 (24.0-27.6)	26.3 (23.5-29.1)	25.6 (23.0-27.8)	23.5 (22.3-26.1)
Weight increase (kg), median (Q1-Q3), kg	6.0 (4-8)	6.5 (4.2-8.0)	6.0 (4.0-8.0)	6.0 (4.3-8.0)	6.3 (4.3-9.8)
Fasting blood glucose, median (Q1-Q3), mg/dL	85 (79-91)	89 (83-92)	88 (83-93)	80 (78-86)	79 (77-86) <sup>c</sup>
1-Hour glucose during OGTT, median (Q1-Q3), mg/dL	161 (132-187)	179 (159-198)	170 (139-194)	152 (127-176)	132 (124-160) <sup>d</sup>
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , median (Q1- Q3), %	5.1 (4.9-5.3)	5.3 (5-5.4)	5.1 (4.9-5.3)	5 (4.9-5.3)	4.9 (4.4-5.1) <sup>d</sup>
Insulin, median (Q1-Q3), μIU/mL	5.3 (2.0-9.4)	7.8 (3.8-9.6)	5.1 (2.0-9.9)	4.7 (2.0-9.6)	3.7 (2.1-7.5) <sup>d</sup>
HOMA-IR, median (Q1-Q3)	1.6 (1.0-2.5)	2.1 (1.5-3.4)	1.6 (1.1-2.1)	1.3 (0.9-2.9)	1.0 (0.6-1.8) <sup>d</sup>
Serum adiponectin, median (Q1-Q3), μg/mL	12.4 (9.2-18.3)	11.6 (8.9-19.9)	12.1 (9.0-17.1)	12.5 (8.9-18.2)	17.1 (14.1-19.2)
Resistin, median (Q1-Q3), ng/mL	17.0 (13.1-22.5)	18.0 (14.1-25.8)	16.9 (13.1-22.9)	17.8 (13.5-22.1)	13.0 (9.6-16.8)
GDM-Carpenter-Coustan <sup>a</sup> , No. (%)	64 (24.1)	15 (34.1)	25 (22.1)	21 (25.0)	3 (12.0)
GDM-National Diabetes Data Group <sup>b</sup> , No. (%)	49 (18.4)	9 (20.5)	20 (17.7)	18 (21.4)	2 (8.0)
Gestational week at delivery, median (Q1-Q3)	38 (38-40)	38 (37-39)	38 (38-40)	38 (38-40)	39 (38-40) <sup>c</sup>
Preterm delivery (<37 weeks), No. (%)	45 (16.9)	17 (38.6)	19 (16.8)	7 (8.3)	2 (8.0) <sup>c</sup>
Delivery outcomes, No. (%)					
Vaginal	152 (57.1)	20 (45.5)	47 (41.6)	66 (78.6)	19 (76.0)
Cesarean	62 (23.3)	17 (38.6)	32 (28.3)	11 (13.1)	2 (8.0) <sup>c</sup>
Newborn weight, median (Q1- Q3), g	3250 (3037- 3456)	3334 (3012-3411)	3400 (3150-3544)	3179 (3042-3253)	3080 (2981-3350) <sup>c</sup>
SGA, No. (%)	6 (2.3)	2 (4.5)	0 (0)	2 (2.4)	2 (8.0)
LGA, No. (%)	5 (1.9)	1 (2.3)	2 (1.8)	1 (1.2)	1 (4.0)
Cord blood pH, median (Q1-Q3)	7.2 (7.1-7.3)	7.1 (7.0-7.3)	7.2 (7.1-7.2)	7.3 (7.2-7.3)	7.4 (7.3-7.4) <sup>c</sup>

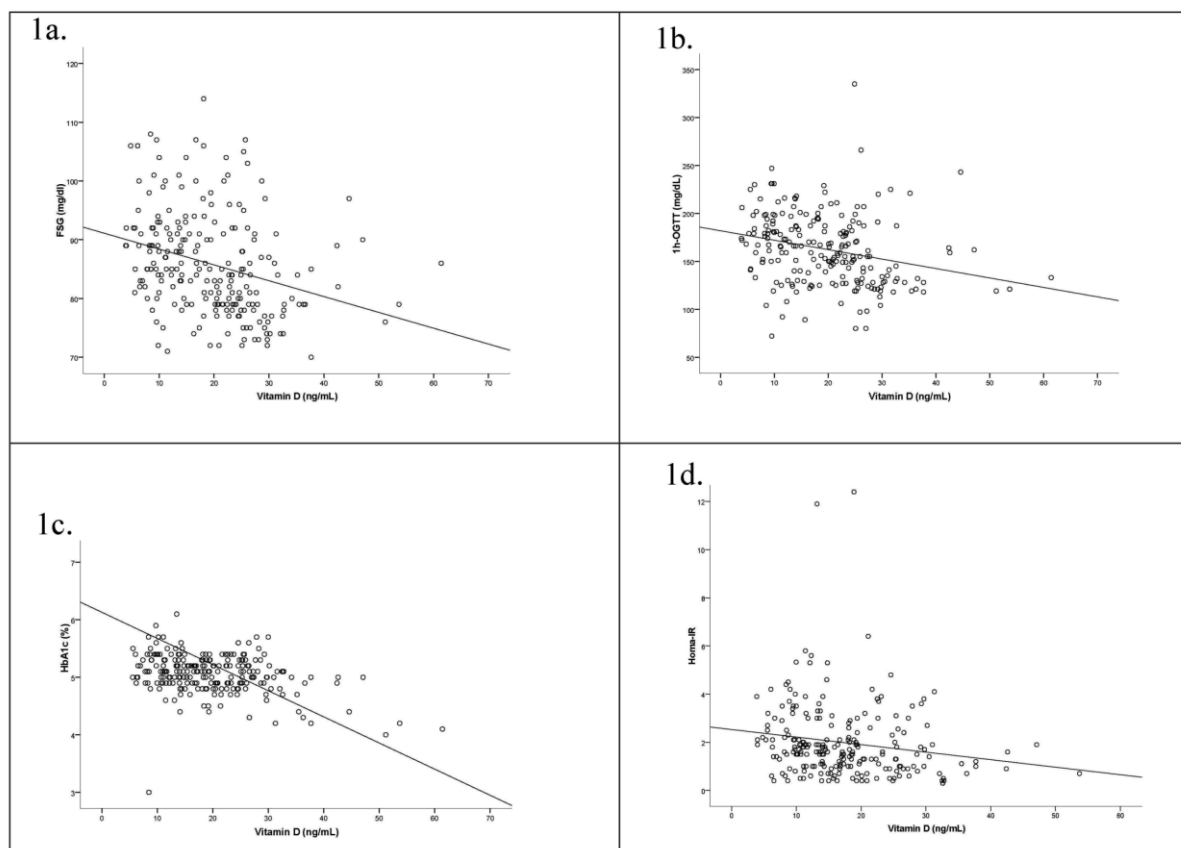
Abbreviations: BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; LGA, large for gestational age; OGTT, oral glucose tolerance test; Q, quartile; SGA, small for gestational age.

<sup>a</sup> Diagnosis of GDM with a 100-g OGTT after Carpenter-Coustan criteria (Fourth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus [24]).

<sup>b</sup> Diagnosis of GDM with a 100-g OGTT after National Diabetes Data Group criteria (25).

<sup>c</sup> *P*<.05 for trend after 1-way analysis of variance.

<sup>d</sup> *P*<.01 for trend after 1-way analysis of variance.



**Fig. 1.** Correlations between 25-hydroxyvitamin D concentrations and glucose homeostasis parameters. *Panel A*, Fasting serum glucose (FSG),  $r = -0.370$ ,  $P < .001$ . *Panel B*, 1-Hour serum glucose after oral glucose tolerance testing (1h-OGTT),  $r = -0.339$ ,  $P < .001$ . *Panel C*, Hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>),  $r = -0.295$ ,  $P < .001$ . *Panel D*, Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR),  $r = -0.251$ ,  $P < .001$ .

with a higher glucose value 1 hour after glucose administration in oral glucose tolerance testing, suggesting an insulin secretion deficiency. Possible confounding factors, mainly body mass index and ethnicity, must be considered because they are accepted risk factors for GDM. However, we did not find a significant increase of GDM in women with 25(OH)D concentrations less than 20 ng/mL.

Vitamin D deficiency in pregnancy may affect delivery outcomes, as well as newborn outcomes (16). The present study reports for the first time a strong association between 25(OH)D levels less than 20 ng/mL and risk of cesarean delivery or premature birth. These associations remain after adjusting for possible confounding factors in the logistic regression models.

The mechanisms by which vitamin D deficiency is associated with increased risk of cesarean delivery and premature birth are not well known. One possible explanation is the fact that vitamin D deficiency has been associated with proximal muscle weakness (18,32) and suboptimal muscle performance and strength, thus having a role in the

initiation of early labor. However, the vitamin D level has been linked to immune status (33) and certain infections have been associated with preeclampsia (34), increasing the risk of cesarean delivery and premature birth. Our study did not collect data about prevalence of obstetric infections or preeclampsia, and those factors should thus be further evaluated.

There are not enough data to evaluate the effectiveness of vitamin D supplementation in normal pregnancy. According to the last recommendations of The Endocrine Society, pregnant and lactating women require at least 600 IU daily of vitamin D, and at least 1500 to 2000 IU daily of vitamin D may be needed to maintain a blood 25(OH)D concentration of 30 ng/mL (20). How to effectively increase vitamin D levels during pregnancy and whether this action would affect obstetric outcomes and newborns are areas of interest in view of recent evidence.

Data obtained from our study suggest 2 cutoff levels for 25(OH)D with the best combination of sensitivity and specificity at 14 and 16 ng/mL for cesarean delivery and

**Table 2**  
**Characteristics of Mothers, Gestation, Delivery, and**  
**Newborns According to 25-Hydroxyvitamin D Concentration**

Characteristics	25(OH)D $\geq$ 20 ng/mL (n = 109)	25(OH)D <20 ng/mL (n = 157)	P univariate
Age, median (Q1-Q3), y	33 (29-36)	33 (29-37)	.59
Ethnicity, No. (%)			
White	75 (68.8)	75 (47.8)	<.001
Hispanic	20 (18.3)	57 (36.3)	
North African	0	7 (4.5)	
Asian	0	3 (1.9)	
Other	14 (12.8)	15 (9.6)	
Parity, No. (%)			
Nulliparous	45 (41.3)	62 (39.5)	.45
2nd pregnancy	25 (22.9)	39 (24.8)	
>2 pregnancies	39 (35.8)	56 (35.7)	
Previous GDM, No. (%)	6 (5.5)	7 (4.5)	.819
Previous metabolic syndrome, No. (%)	12 (11.0)	22 (14.0)	
Previous miscarriage, No. (%)	28 (25.7)	38 (24.2)	
Family history of metabolic syndrome, No. (%)	52 (47.7)	98 (62.4)	.511
Smoke cigarettes, No. (%)			
Currently	21 (19.3)	9 (5.7)	<.001
Up until gestation	21 (19.3)	25 (15.9)	
Before gestational nutrition score, median (Q1-Q3)	3.0 (0.8-5.3)	2.0 (-1 to 4)	.006
Outdoor physical activity January-May, median (Q1-Q3), hours/week	2.0 (0.0-7.0)	2.0 (0.0-4.3)	.359
Gestational nutrition score	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (0.0-4.0)	.11
Outdoor physical activity June-September, median (Q1-Q3), hours/week	5.0 (3.0-10.0)	4.0 (2.0-10.0)	.035
Vitamin D intake, median(Q1-Q3), mcg daily	26.7 (13.1-42.1)	25.7 (14.6-41.7)	.958
Prepregnancy BMI, median (Q1-Q3), kg/m <sup>2</sup>	22.5 (20.5-24.8)	23.4 (21.5-26.0)	.035
BMI at 28 weeks' gestation, median (Q1-Q3), kg/m <sup>2</sup>	25.3 (22.8-27.4)	26.3 (23.5-28.2)	.043
Weight gain, median (Q1-Q3), kg	6.0 (4.3-8.0)	6.0 (4.0-8.0)	.653
OGTT values, median (Q1-Q3), mg/dL			
Fasting glucose	80 (78-86)	88 (83-93)	<.001
1-Hour glucose	149 (127-170)	174 (150-196)	<.001
2-Hour glucose	135 (106-160)	136 (120-158)	.552
3-Hour glucose	107 (96-126)	110 (86-127)	.755
Hemoglobin A <sub>1c</sub> , median (Q1-Q3), %	5.0 (4.8-5.2)	5.1 (4.9-5.3)	<.001
Fasting insulin, median (Q1-Q3), $\mu$ IU/mL	4.4 (2.0-8.4)	6.1 (2.0-9.7)	.151
HOMA-IR, median (Q1-Q3)	1.3 (0.8-2.5)	1.8 (1.2-2.6)	.009
Adiponectin serum concentration, median (Q1-Q3), $\mu$ g/mL	14.1 (9.9-18.5)	11.8 (9.1-18.0)	.286
Resistin concentration, median (Q1-Q3), ng/mL	16.8 (12.9-21.6)	17.4 (13.6-23.0)	.146
GDM-Carpenter-Coustan <sup>a</sup> , No. (%)	24 (22.0)	40 (25.5)	.516
GDM-National Diabetes Data Group <sup>b</sup> , No. (%)	20 (18.3)	29 (18.5)	.980
Gestational week at delivery, median (Q1-Q3)	39 (38-40)	38 (37-39)	.013
Preterm delivery (<37 weeks), No. (%)	9 (8.3)	36 (22.9)	<.001
Delivery outcomes, No. (%)			
Vaginal	85 (78.0)	67 (42.7)	<.001
Cesarean	13 (11.9)	49 (31.2)	
Newborn weight, median (Q1-Q3), g	3175 (3005-3298)	3389 (3105-3533)	<.001
SGA, No. (%)	4 (3.7)	2 (1.3)	.190
LGA, No. (%)	2 (1.8)	3 (1.9)	.667
Cord blood pH, median (Q1-Q3)	7.3 (7.2-7.3)	7.2 (7.0-7.2)	<.001

Abbreviations: BMI, body mass index; GDM, gestational diabetes mellitus; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; LGA, large for gestational age; OGTT, oral glucose tolerance test; Q, quartile; SGA, small for gestational age.

<sup>a</sup> Diagnosis of GDM with a 100-g OGTT after Carpenter-Coustan criteria (Fourth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus [24]).

<sup>b</sup> Diagnosis of GDM with a 100-g OGTT after National Diabetes Data Group criteria (25).

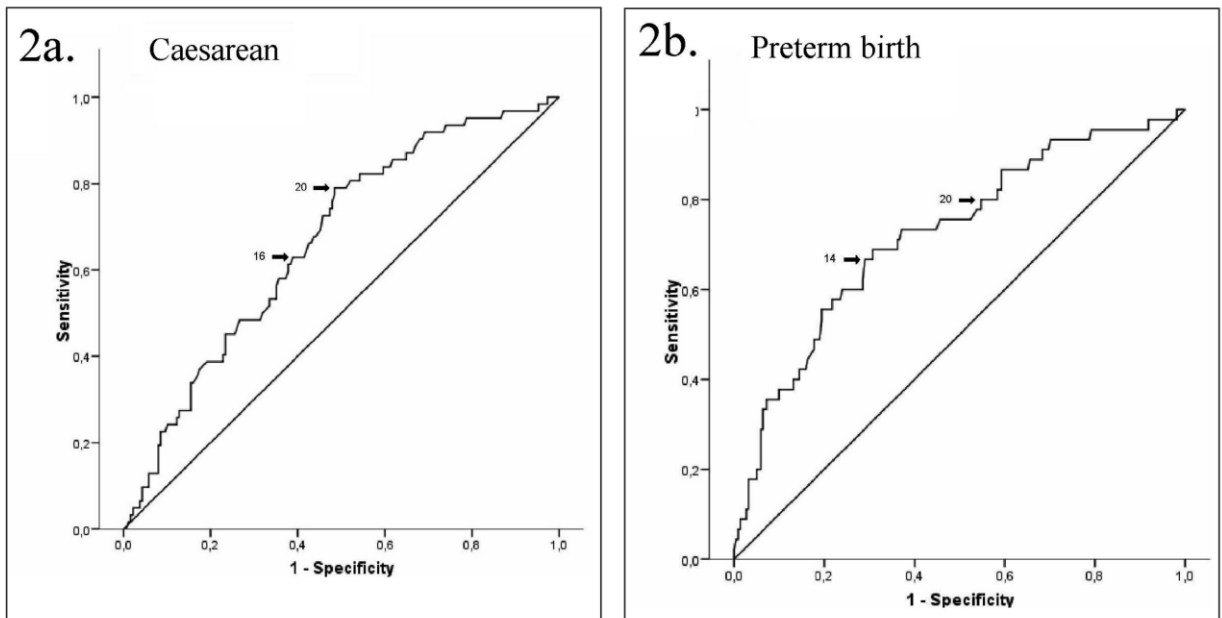
**Table 3**  
**Relationship of Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Less Than 20 ng/mL to Incidence of Cesarean Delivery, Preterm Birth, and Glucose Homeostasis Parameters**

Model <sup>b</sup>	FPG $\geq$ 85 mg/dL			1-Hour PG <sup>a</sup> $\geq$ 156 mg/dL			Premature birth <37 wks			Cesarean delivery		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Univariate	4.37	2.29-7.03	.001	3.73	2.14-6.53	.001	3.31	1.52-7.19	.002	3.93	2.00-7.73	.001
Model 1	3.34	1.80-6.21	.001	2.86	1.53-5.34	.001	2.26	1.02-5.26	.036	3.27	1.59-6.70	.001
Model 2	2.38	1.16-4.90	.02	2.33	1.17-4.65	.02	4.66	1.66-13.07	.004	3.33	1.50-7.38	.003
Model 3	2.69	1.32-5.51	.01	2.38	1.20-4.71	.02	4.67	1.67-13.06	.003	3.31	1.47-7.36	.003
Model 4	2.40	1.15-5.01	.02	2.42	1.19-4.93	.02	3.80	1.32-10.97	.013	3.40	1.51-7.68	.003

Abbreviations: CI, confidence interval; FPG, fasting plasma glucose; OR, odds ratio; PG, plasma glucose.

<sup>a</sup> 1-Hour plasma glucose concentration after 100-g oral glucose tolerance test. Concentrations  $\geq$ 85 mg/dL and  $\geq$ 156 mg/dL are  $\geq$  category 4 after HAPO study.

<sup>b</sup> Crude, adjusted for unmodifiable factors (Model 1: age, ethnicity, and family and previous gestational history), adjusted for modifiable factors (Model 2: body mass index and cigarette smoking as continuous variables, and Model 3: body mass index as a discontinuous variable, <25 kg/m<sup>2</sup>, between 25 and 30 kg/m<sup>2</sup>, and >30 kg/m<sup>2</sup>), and adjusted for parameters with significance in the univariate study (Model 4). Homeostasis model assessment of insulin resistance was not significant in the univariate analysis (OR, 1.03 [95% CI, 0.49-2.17]; *P* = .936).



**Fig. 2.** Receiver operating characteristic curves for cesarean delivery (*Panel A*) and preterm birth (*Panel B*). Numbers indicate cut points corresponding to sensitivity and specificity of 20 ng/mL of 25-hydroxyvitamin D and the concentration of 25-hydroxyvitamin D with the best sensitivity and specificity (14 ng/mL and 16 ng/mL for preterm birth and cesarean delivery, respectively).

## 8 Vitamin D Deficiency in Pregnancy, *Endocr Pract.* 2012;18(No. 5)

premature birth, respectively. These findings suggest that it is necessary to treat this degree of vitamin D deficiency to achieve successful gestation outcomes. The first step would be evaluation of vitamin D status in women before and during pregnancy with measurement of serum 25(OH)D levels. Second, all the actions directed to increase sub-optimal levels of vitamin D should be reinforced. In our population, sunlight exposure time would be difficult to increase, but outdoor physical activity should be strongly recommended before and during pregnancy, which also controls weight gain and thus prevents disorders of glucose homeostasis. Exogenous vitamin D supplementation is probably the most effective action for increasing 25(OH)D levels in the short period of pregnancy. Different dosages of oral cholecalciferol have been recently tested (35,36), but fetal safety data are still limited.

### CONCLUSION

According to our data, a serum 25(OH)D concentration of at least 16 ng/mL in pregnancy is necessary to improve obstetric outcomes. Well-conducted studies to determine the optimal timing and dosing of vitamin D supplementation in pregnancy to reach this desirable level should be strongly encouraged. Meanwhile, the recommendation of the American College of Obstetrics and Gynecology that proposes vitamin D supplementation of 1000 to 2000 IU daily in patients with 25(OH)D concentrations below 20 ng/mL should be applied.

### DISCLOSURE

The authors have no multiplicity of interest to disclose.

### REFERENCES

1. **Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al.** Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152:307-314.
2. **Mathieu C, Gysemans C, Gioletti A, Bouillon R.** Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1247-1257.
3. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.** The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-2029.
4. **Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM.** Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28:2926-2932.
5. **Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al.** Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology.* 2008;19:666-671.
6. **Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ.** Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol.* 1997;90:869-873.
7. **Kim C, Newton KM, Knopp RH.** Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care.* 2002;25:1862-1868.
8. **Catalano PM, Kirwan JP, Haugel-de Mouzon S, .** Gestational diabetes and insulin resistance: role in short- and long-term implications for mother and fetus. *J Nutr.* 2003;133(Suppl 2):1674S-1683S.
9. **Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A.** Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus (erratum in *Obstet Gynecol.* 2012;115:1092). *Obstet Gynecol.* 2010;115:597-604.
10. **Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB.** A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166:543-548.
11. **Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, et al.** A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1997;278:1078-1083.
12. **Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes.** *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:616.e1-e5.
13. **Clifton-Bligh RJ, McElduff P, MsElduff A.** Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med.* 2008;25:678-684.
14. **Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al.** Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One.* 2008;3:e3753.
15. **Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N.** First-trimester circulating 25-Hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34:1091-1093.
16. **Prentice A.** Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J Nutr.* 2003;133(Suppl 2):1693S-1699S.
17. **Specker B.** Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(Suppl 6):1740S-1747S.
18. **Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF.** Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:940-945.
19. **Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM.** High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137:447-452.
20. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline (erratum in *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3908). *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.
21. **González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, et al.** Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65:321-328.
22. **The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits.** *Int J Endocrinol.* 2010;386941.
23. **Durán A, Martín P, Runkle I, et al.** Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus: the St Carlos Study, a prospective randomized clinic-based interventional study with parallel groups. *J Diabetes.* 2010;2:203-211.
24. **Metzger BE, Coustan DR.** Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care.* 1998;21(Suppl 2):B161-167.
25. **Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.** National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28:1039-1057.

26. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-693.
27. **Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF.** Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *Lancet.* 1982;1:74-76.
28. **Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB.** Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr.* 2008;138:1482-1490.
29. **Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG.** Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:486-494.
30. **Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al.** Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Metab.* 2011;96:1931-1942.
31. **Ramos-Levi AM, Pérez-Ferre N, Fernández MD, et al.** Risk factors for gestational diabetes mellitus in a large population of women living in Spain: implications for preventative strategies. *Int J Endocrinol.* 2012;312529.
32. **Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B.** Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
33. **Adams JS, Hewison M.** Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4:80-90.
34. **Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M.** Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:7-22.
35. **Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL.** Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2341-2357.
36. **Urrutia RP, Thorp JM.** Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:57-64.



**Estudio 3:**

***The Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus after a Telecare Approach Are Not Inferior to Traditional Outpatient Clinic Visits***

Natalia Pérez-Ferre, Mercedes Galindo, M<sup>a</sup> Dolores Fernández, Victoria Velasco, Isabelle Runkle, M<sup>a</sup> José de la Cruz, Patricia Martín Rojas-Marcos, Laura del Valle and Alfonso L. Calle-Pascual.

Endocrinology and Nutrition Department.

*Hospital Clinico San Carlos-IdISSC*

*Facultad de Medicina Universidad Complutense. Madrid, Spain.*

**Publicado en International Journal of Endocrinology, 2010..**

Ver también versión corta con subanálisis publicada en **Diabetes Research and Clinical Practice, 2010**, en el anexo 1.



## Clinical Study

# The Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus after a Telecare Approach Are Not Inferior to Traditional Outpatient Clinic Visits

**Natalia Pérez-Ferre, Mercedes Galindo, M. Dolores Fernández,  
Victoria Velasco, Isabelle Runkle, M. José de la Cruz, Patricia Martín Rojas-Marcos,  
Laura del Valle, and Alfonso L. Calle-Pascual**

*Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Clínico Universitario San Carlos, 28040 Madrid, Spain*

Correspondence should be addressed to Alfonso L. Calle-Pascual, [acallepascual@hotmail.com](mailto:acallepascual@hotmail.com)

Received 9 December 2009; Revised 31 March 2010; Accepted 14 April 2010

Academic Editor: Robert R. Henry

Copyright © 2010 Natalia Pérez-Ferre et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**Objective.** To evaluate the feasibility of a telemedicine system based on Internet and a short message service in pregnancy and its influence on delivery and neonatal outcomes of women with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods.** 100 women diagnosed of GDM were randomized into two parallel groups, a control group based on traditional face-to-face outpatient clinic visits and an intervention group, which was provided with a Telemedicine system for the transmission of capillary glucose data and short text messages with weekly professional feedback. 97 women completed the study (48/49, resp.). **Main Outcomes Measured.** The percentage of women achieving HbA1c values <5.8%, normal vaginal delivery and having a large-for-gestational-age newborn were evaluated. **Results.** Despite a significant reduction in outpatient clinic visits in the experimental group, particularly in insulin-treated women (2.4 versus 4.6 hours per insulin-treated woman resp.;  $P < .001$ ), no significant differences were found between the experimental and traditional groups regarding HbA1c levels (all women had HbA1c <5.8% during pregnancy), normal vaginal delivery (40.8% versus 54.2%, resp.;  $P > .05$ ) and large-for-gestational-age newborns (6.1% versus 8.3%, resp.;  $P > .05$ ). **Conclusions.** The system significantly reduces the need for outpatient clinic visits and achieves similar pregnancy, delivery, and newborn outcomes.

## 1. Introduction

Many studies indicate that the complications of diabetes may be prevented through tight metabolic control and accurate patient monitoring [1, 2]. The active involvement of the patient in his/her management is essential to optimize results and can only be achieved if fluid and regular communication circuits are established between the patient and the health-care providers. Traditional methods of communication via physical attendance of the patient at outpatient clinics cannot easily attain the needed level of feedback and interchange. Furthermore, the growing prevalence of diabetes makes this optimal level of assistance difficult to implement in clinical practice, given the limited health system resources available, as well as the interference that intensive follow-up can have with the working life of patients.

Telemedicine-based systems have been increasingly used over the last decade to facilitate the monitoring of diabetes [3–5]. Different services have been designed, with varied levels of complexity, in accordance with the evolution of technology and communications engineering [6–8]. These systems are primarily designed to provide a tool to improve the quality of care through a closer communications network between the patient and the professional. Moreover, they attempt to create a more dynamic and motivating communication, involving the patients to a greater extent in their own care and making the monitoring of the disease more compatible with patients' lifestyles [6–12].

Women with gestational diabetes mellitus (GDM) require frequent changes in treatment and constant feedback from healthcare providers. During the short period of time up to child birth, the patient has to make important changes

in nutritional habits and physical activity, undergo strict self-monitoring of capillary blood glucose, and, in some cases, must start using insulin.

In our health area, immigration has meant a sharp increase in the number of patients with gestational diabetes, and new strategies are needed to attend these patients and avoid massification of our outpatient clinics. Our group has previously reported [13] that a telemedicine system may be used safely by women with GDM. The objective of this study is to report pregnancy, delivery, and newborn data and outcomes of women with GDM when treated using a fluid telemedicine system as compared with standard outpatient clinic care.

## 2. Subjects, Materials, and Methods

**2.1. Patients.** We designed a prospective, randomized, clinic-based, and interventional study with two parallel groups. Eligible women diagnosed as having GDM (Carpenter-Coustan criteria) before 28 weeks of gestation and referred to the Unit of Gestational Diabetes of the Hospital Clínico Universitario San Carlos (HCSC) of Madrid, Spain, from June to December 2007 were invited to participate in the study. Sixteen women were excluded, 10 with inability to understand or to comply with the protocol and 6 women refused to participate. A total of 100 women gave their written informed consent and were allocated either to the intervention group (A,  $n = 50$ ), provided with a telemedicine system detailed below, or allocated to the control group (B,  $n = 50$ ) that was treated in accordance with our standard face-to-face monitoring outpatient protocol. Patients were followed until delivery. 97 women completed the study (48 from group A and 49 from group B, resp.). The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital Clínico Universitario San Carlos and was carried out in accordance with the principles expressed in the Helsinki Declaration.

Clinical characteristics are displayed in Table 1.

**2.2. Experimental Design.** At visit 0 (between 24–28 weeks of pregnancy), patient data were collected: age, nationality, educational level, employment status, problems in access to the medical center, family history, personal history (hypertension, smoking status, obesity, thyroidal disease, and other comorbidities), obstetric history (number of pregnancies, miscarriages, and gestational diabetes in previous pregnancies), use of medications, and body weight and height.

Patients were instructed by the nurse educator in nutritional habits and self-monitoring of capillary blood glucose and informed about the goals of glycemic control: fasting and preprandial blood glucose  $<95$  mg/dl and 1-hour postprandial blood glucose  $<120$  mg/dl. Body weight, blood pressure, HbA1c, and first morning urine sample albumin-to-creatinine ratio were assessed.

At visit 1, one week later (before 28 weeks gestation), capillary blood glucose values were evaluated. Six capillary blood glucose determinations a day were recommended during the first week. If more than 4 of 5 fasting and premeal glycemic values were  $<95$  mg/dl in the first week,

TABLE 1: Characteristics of the survey population by groups.

	Control	Telemedicine	<i>P</i>
N	48	49	
Age (years)	34.19 ± 5.18	33.33 ± 5.58	.357
Race/Ethnicity			
Caucasian	27 (56.3%)	25 (51%)	.608
Hispanic	18 (37.5%)	15 (30.6%)	
Asian	2 (4.2%)	3 (6.1%)	
North African	1 (2.1%)	2 (4.1%)	
Others	0 (0%)	4 (8.2%)	
Education			
Below high school	9 (18.8%)	8 (16.3%)	.188
Some high school	12 (25%)	5 (10.2%)	
High school graduate	9 (18.8%)	14 (28.6%)	
College or above	6 (12.5%)	9 (18.4%)	
Unknown	12 (25%)	13 (26.5%)	
EMPLOYMENT	28 (58.3%)	27 (55.1)	.371
Access problems to office	31 (64.6%)	28 (57.1%)	.490
Family history of Diabetes	23 (47.9%)	23 (46.9%)	.494
Number of pregnancies	2.48 ± 1.51	2.06 ± 1.36	
Primiparous	12 (25%)	18 (38.3%)	.162
Second pregnancy	19 (39.6%)	19 (40.4%)	
>2 pregnancies	17 (35.4%)	10 (21.3%)	
MISCARRIAGE	19 (39.6%)	13 (26.5%)	.215
Prior GDM	9 (18.8%)	4 (8.2%)	.104
Hypertension	5 (10.4%)	4 (8.2%)	.590
Thyroid disease	7 (14.6%)	8 (16.3%)	.361
Current smoker	2 (4.2%)	3 (6.1%)	.081
HbA1c at entry (%)	5.10 ± 0.41	5.03 ± 0.38	.164
Prepregnancy body weight (kg)	74.06 ± 15.37	70.46 ± 12.98	.470
Prepregnancy BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29.01 ± 5.74	27.96 ± 5.24	.588

Data are Mean ± SDM or  $n$  (%).

GDM denotes Gestational Diabetes Mellitus; BMI: Body Mass Index.

only 1 hour postmeal capillary blood glucose determinations were recommended daily or every other day until delivery.

The 8 women most likely to require insulin after the evaluation of the first 7 days of blood glucose profiles (at least 50% of postmeals blood glucose values  $>115$  mg/dl) were allocated to the telemedicine group, because this subgroup of patients was expected to need more provider contacts and therefore benefit more from the telemedicine system.

The remaining 92 women were randomized into two groups (control and intervention), according to age and obstetric history.

During the follow-up of both groups, 4 face-to-face visits (one a month) were scheduled until delivery (before 28 weeks of gestation (visit 1), and between 32–34 (visit 2), 36–38 (visit 3), and 39–40 weeks (visit 4)). Body weight, blood pressure, HbA1c, and first morning urine sample albumin-to-creatinine ratio were determined in each visit. Capillary

TABLE 2: Maternal Metabolic parameters during gestation.

		Control group	Telemedicine group
sBP (mm Hg)	Visit 1	122.0 ± 16.8	122.3 ± 12.5
	Visit 2	122.3 ± 14.5	120.8 ± 11.1
	Visit 3	121.9 ± 13.2	125.1 ± 9.8
	Visit 4	120.8 ± 14.8	122.9 ± 10.8
dBP (mm Hg)	Visit 1	71.5 ± 8.6	72.6 ± 9.5
	Visit 2	71.4 ± 8.6	72.8 ± 5.6
	Visit 3	72.3 ± 9.1	74.6 ± 8.9
	Visit 4	72.1 ± 8.0	76.8 ± 10.6
HbA1c (%)	Visit 1	5.2 ± 0.4	5.0 ± 0.4
	Visit 2	5.2 ± 0.4	5.0 ± 0.3
	Visit 3	5.3 ± 0.4	5.2 ± 0.4
	Visit 4	5.4 ± 0.4	5.3 ± 0.4
Albumin-to-creatinine Ratio (mg/g)	Visit 1	6.8 ± 4.9	10.1 ± 14.4
	Visit 2	6.4 ± 3.8	7.8 ± 5.6
	Visit 3	8.2 ± 7.9	10.0 ± 8.6
	Visit 4	5.1 ± 2.9	7.7 ± 5.3
Body Weight (Kg)	Visit 1	76.9 ± 14.3	75.9 ± 13.2
	Visit 2	77.9 ± 14.8	76.8 ± 11.8
	Visit 3	78.6 ± 15.8	77.8 ± 12.9
	Visit 4	82.3 ± 16.3	80.7 ± 14.7
Weight Gain (Kg)	Visit 1-4	6.446 ± 4.988	5.822 ± 3.950
Insulin-treated Women n (%)		9 (18.8%)	17 (34.7%)
Total contact per Insulin-treated women (total hours)		9.11 (4.6)	15.05 (3.8)***

Data expressed as mean ± SDM. sBP, systolic blood pressure. dBP, diastolic blood pressure. ACR, first morning urine sample albumin-to-creatinine ratio.

\*\*\* $P < .001$ .

glucose values recorded by the patient in her logbook were evaluated, and episodes of mild or severe hypoglycaemia and insulin requirements were registered.

Patients in the control group were followed according to protocol for gestational diabetes at HCSC, including the same capillary blood glucose targets, and were given the opportunity to attend the outpatient clinic without prior appointment (nonscheduled visit) and bring in their logbook when their blood glucose values were above the objectives or for any queries regarding nutritional recommendations or insulin dose. The total number of patients' nonscheduled visits to the medical centre, loss of workdays, and the number of hospital admissions were regularly recorded.

**2.3. Telemedicine System.** The telemedicine system consists of a central database and peripheral units, with cellular phones and a Glucometer capable of transmitting data via infrared port.

Each woman in the intervention group received a Glucometer (Accu-Chek Compact Plus) with a cellular phone

(Nokia E50-1), the latter with a preinstalled application that allows the transmission of capillary glucose values to the central database via short message service (SMS). This application has also an interface that allows the infrared transmission of the glucose values stored in the glucometer to the cellular phone. The system enables the patient to regularly transmit blood glucose values and also to maintain contact through short text messages with health professionals as required.

Patients were recommended to send blood glucose values recorded in the glucometer to the medical terminal once a week.

An endocrinologist and a diabetes nurse educator evaluated patients' data accessing into the Emminens Conecta Plus Web Application (<http://www.emminens.com/>) from any PC with Internet connection. Entering a personal password, they had access to blood glucose values sent by the patients, accompanied by their identification by patients' initials, date and time of measurement. The application provides graphics showing glycemic trends over time, charts of everyday and weekly glucose values, and the daily glycemic values of every patient. Health professionals can send text messages from their computer, and they are received via Internet on the cellular phone of the patient. Through these messages, the professional makes recommendations for nutritional changes or adjustments in insulin doses. Patients can send text messages from their cellular phones to the medical terminal via Internet with questions as required or answer questions about their nutritional patterns or treatment. Our group previously reported that this telemedicine system may be used safely by women with GDM [13].

**2.4. Statistical Analysis.** Sample size was estimated to test the hypothesis that the telemedicine-based intervention would not be inferior to standard therapy. A primary endpoint difference was detecting more than a 20% difference in HbA1c of patients achieving HbA1c values <5.8%. With 40 patients in each group, the study had 80% power to detect a 20% difference between groups at 5% significance.

The statistical study was performed by using SPSS 15.0 program for Windows. Descriptive data are expressed as median and Q1-Q3 or mean ± SDM. Nonparametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were carried out to detect significant differences between groups.

### 3. Results

There was a significant 62% reduction in outpatient clinic visits in women from the telemedicine group. This reduction was even greater in the case of the insulin-treated women of the group, with a 82% reduction of outpatient women ( $P < .03$ ) as compared with those patients who exclusively assisted in the outpatient clinic setting. Women from the telemedicine group achieved similar HbA1c values (all <5.8%), systolic and diastolic blood pressure values, albumin-to-creatinine ratio, and weight gain ( $5.820 \pm 3.950$  versus  $6.446 \pm 4.988$  Kg;  $P > .05$ ) as the control patients. The average total number of outpatient clinic visits was 9.11

TABLE 3: Gestation, Delivery and New Born data.

	Control group	Telemedicine group	P
N	48	49	
Gestational Weeks at Delivery	39.42 ± 1.42	39.12 ± 1.66	n.s.
Pregnancy induced hypertension	0 (0%)	2 (4.1%)	.501
Delivery Outcomes			
Normal vaginal birth	26 (54.2%)	20 (40.8%)	.068
Dystocia	17 (35.4%)	27 (55.1%)	
(i) Caesarean Section	12 (25%)	17 (34.7%)	.427
(ii) Instrumental vaginal birth	5 (10.4%)	10 (20.4%)	
New born gender (M/F)	22 (47.9%)/18 (37.5%)	20 (40.8%)/26 (53.1%)	.240
Birth weight (g)	3370.6 ± 479.1	3308.2 ± 488.8	
(i) Male	3407.1 ± 492.2	3214.5 ± 435.7	.385
(ii) Female	3346.9 ± 481.3	3380.2 ± 522.9	
New born Outcomes			
Large-for-gestational age	4 (8.3%)	3 (6.1%)	
Hypoglycemia	0 (0%)	1 (2%)	
Hypokaliemia	0	0	
Hypocalcemia	0	0	
Poliglobulia	0	0	.500
Small-for-gestational age	0	0	
Preterm Birth (GA <37 weeks)	1 (2.1%)	1 (2.0%)	
Loss of fetal wellbeing	5 (10.4%)	3 (6.1%)	
Umbilical cord pathology	2 (4.2%)	1 (2.0%)	
Shoulders dystocia	1 (2.1%)	0 (0%)	
Abruptio placentae	1 (2.1%)	0 (0%)	

Data are Mean ± SDM or n (%).

for insulin-treated diabetic women in the control group (4.6 hours per woman) as compared to 4.25 for those in the intervention group (2.37 hours per insulin-treated woman). In addition to the outpatient clinic visits, insulin-treated women from the intervention group had an additional 10.8 contacts on average (1.44 hours per insulin-treated woman). In other words, the women in the intervention group had more contacts with health personnel (15.05 versus 9.11) taking up less time (3.8 versus 4.6 hours;  $P < .001$ ) than the control group. Data are displayed in Table 2. Pregnancy-induced hypertension was observed in 2 women from the telemedicine group. Normal vaginal birth rate (20 (40.8%) versus 26 (54.2%), resp.;  $P < .068$ ) and the frequency of caesarean section (17 (34.7%) versus 12 (25%), resp.;  $P > .05$ ) were similar in both groups 3 (6.1%) and 4 (8.3%). A similar percentage of neonates were large for gestational age in both groups (6,1 and 8,3 % resp.). Data are displayed in Table 3. We did not detect differences in clinical and laboratory data during the follow-up nor were differences in delivery and neonatal outcomes observed.

#### 4. Discussion

The present study shows that a telemedicine system can be useful as an alternative to traditional outpatient clinic visits. Although women in the telemedicine group attended the outpatient clinic less frequently than those in the control group, we found no deleterious effects on metabolic control, pregnancy, delivery, or on the newborn despite the presence of a higher proportion of insulin-using patients in the telemedicine group.

A reduction in the number of clinic visits saves time of both the patient and the health professional, and the telemedicine connection increases patient accessibility to the professional team, permitting contact at the women's convenience. Needless to say, telemedicine communications facilitate patients' lives, reducing transportation and outpatient waiting times and minimizing interfere with patients' regular work schedules. The telemedicine system was particularly useful in the subgroup of insulin-treated patients, who require more contacts to adjust the insulin dose. The extent of the use of the telemedicine system has been variable and is highly dependent on the woman's cultural level [13]. However, in our study, cultural level was similar in both groups. At visit 1, all the patients assigned to the intervention group received information about the system and were asked to send capillary blood glucose values at least once a week. Access to a computer was not required in order to do so. Some women in the intervention group, particularly those with a lower cultural level, preferred directly attending the outpatient clinic or the use of a landline phone for questions they considered important.

The professional team also made use of land phones at certain times, particularly upon initiation of insulinization or when correct patient compliance was in doubt. But most treatment decisions involving control of glycemia after initiation of insulin therapy did not require outpatient clinic attendance. Insulin dose adjustment can be based on the data of home blood glucose monitoring each 5 profiles (3 out of 5, 1 hour post meal values >120 mg/dl), as used in our study). Therefore doses could be adjusted every 5 days.

The median outpatient visit duration was 30 minutes whereas the telematic visit lasted less than 8 minutes, including assessment of capillary blood glucose profiles and SMS response. In our study, the telemedicine system not only made attention more convenient for the patient, it was also less expensive for the health system in terms of use of health professionals' time. Similarly others studies [14–17] on women from the telemedicine group indicate a higher level of adherence to treatment and increased satisfaction.

Although the telemedicine group had a higher rate of C-sections, this difference was not significant. Furthermore, there was no between-group difference in metabolic control, pregnancy duration, fetal outcome, or neonatal morbidity. In addition, gestational week at delivery, preterm birth, fetal macrosomia, and neonatal morbidity were similar to mothers with normal glucose tolerance during pregnancy in our hospital. These data suggest that the algorithms used in the study for management of gestational diabetes mellitus are

useful in order to reach similar outcomes of pregnancy of women without gestational diabetes mellitus.

Despite the potential benefits, the use of telemedicine is still very limited and is not integrated into healthcare systems. There are a few small-scale projects designed to study the usefulness of telemedicine in patients with GDM [18–20]. The Commission of the European Communities recently has written a recommendation [21] to encourage Member States in an effort to integrate these new services into healthcare systems, focusing on improving the confidence and acceptance of telemedicine services through consistent studies of effectiveness and cost-effectiveness, as well as bringing legal clarity, solving technical issues, and facilitating market development, promoting the interoperability of the systems, and improving their quality and safety.

We conclude that a telemedicine system can be a useful tool in the treatment of gestational diabetes patients, as a complement to conventional outpatient clinic visits, especially in cases requiring tighter glycemic control or with difficulties in access to the medical centre [22].

### Conflicts of Interest

No one declares conflicts of interest. Data from the manuscript have been partially presented at 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. Athens, Greece, February 25–28, 2009. (abstract no. 261).

### Acknowledgment

This work was supported by grants from Fundacion para Estudios Metabolicos.

### References

- [1] DCCT Research Group, "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus," *New England Journal of Medicine*, vol. 329, no. 14, pp. 977–986, 1993.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)," *Lancet*, vol. 352, no. 9131, pp. 837–853, 1998.
- [3] V. M. Montori, P. K. Helgemoe, G. H. Guyatt, et al., "Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control: a randomized controlled trial and meta-analysis," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 5, pp. 1088–1094, 2004.
- [4] H.-S. Kwon, J.-H. Cho, H.-S. Kim, et al., "Establishment of blood glucose monitoring system using the internet," *Diabetes Care*, vol. 27, no. 2, pp. 478–483, 2004.
- [5] H.-S. Kwon, J.-H. Cho, H.-S. Kim, et al., "Development of web-based diabetic patient management system using short message service (SMS)," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 66, pp. S133–S137, 2004.
- [6] G. T. McMahon, H. E. Gomes, S. H. Hohne, T. M.-J. Hu, B. A. Levine, and P. R. Conlin, "Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 7, pp. 1624–1629, 2005.
- [7] R. Bellazzi, M. Arcelloni, P. Ferrari, et al., "Management of patients with diabetes through information technology: tools for monitoring and control of the patients' metabolic behavior," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 6, no. 5, pp. 567–578, 2004.
- [8] C. Kim, H. Kim, J. Nam, et al., "Internet diabetic patient management using a short messaging service automatically produced by a knowledge matrix system," *Diabetes Care*, vol. 30, no. 11, pp. 2857–2858, 2007.
- [9] M. Azar and R. Gabbay, "Web-based management of diabetes through glucose uploads: has the time come for telemedicine?" *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 83, no. 1, pp. 9–17, 2009.
- [10] K. D. Blanchet, "Telehealth and diabetes monitoring," *Telemedicine and e-Health*, vol. 14, no. 8, pp. 744–746, 2008.
- [11] H. P. Chase, J. A. Pearson, C. Wightman, M. D. Roberts, A. D. Oderberg, and S. K. Garg, "Modem transmission of glucose values reduces the costs and need for clinic visits," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 5, pp. 1475–1479, 2003.
- [12] F. Verhoeven, L. Van Gemert-Pijnen, K. Dijkstra, N. Nijland, E. Seydel, and M. Steehouder, "The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review," *Journal of Medical Internet Research*, vol. 9, no. 5, p. e37, 2007.
- [13] N. Pérez-Ferre, M. Galindo, M. D. Fernández, et al., "A Telemedicine system based on Internet and short message service as a new approach in the follow-up of patients with gestational diabetes," *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 87, no. 2, pp. e15–e17, 2010.
- [14] F. Mair and P. Whitten, "Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine," *British Medical Journal*, vol. 320, no. 7248, pp. 1517–1520, 2000.
- [15] A. F. Long, T. Gambling, R. J. Young, J. Taylor, and J. M. Mason, "Acceptability and satisfaction with a telecarer approach to the management of type 2 diabetes," *Diabetes Care*, vol. 28, no. 2, pp. 283–289, 2005.
- [16] P. M. Trief, J. Sandberg, R. Izquierdo, et al., "Diabetes management assisted by telemedicine: patient perspectives," *Telemedicine and e-Health*, vol. 14, no. 7, pp. 647–655, 2008.
- [17] S. Bakken, L. Grullon-Figueroa, R. Izquierdo, et al., "Development, validation, and use of English and Spanish versions of the telemedicine satisfaction and usefulness questionnaire," *Journal of the American Medical Informatics Association*, vol. 13, no. 6, pp. 660–667, 2006.
- [18] M. E. Hernando, E. J. Gómez, R. Corcoy, and F. Del Pozo, "Evaluation of DIABNET, a decision support system for therapy planning in gestational diabetes," *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, vol. 62, no. 3, pp. 235–248, 2000.
- [19] D. F. Kruger, K. White, A. Galpern, et al., "Effect of modem transmission of blood glucose data on telephone consultation time, clinic work flow, and patient satisfaction for patients with gestational diabetes mellitus," *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, vol. 15, no. 8, pp. 371–375, 2003.
- [20] C. J. Homko, W. P. Santamore, V. Whiteman, et al., "Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus," *Diabetes Technology and Therapeutics*, vol. 9, no. 3, pp. 297–306, 2007.
- [21] Communication from the Commission to the European Parliament, The Council, The European Economic and Social Committee and The Committee of the Regions on Telemedicine for the Benefit of Patients, Healthcare Systems

- and Society, Commission of the European Communities, Brussels, Belgium , COM, 2008.
- [22] M. B. Davidson, "How our current medical care system fails people with diabetes," *Diabetes Care*, vol. 32, no. 2, pp. 370–372, 2009.

**Estudio 4:**

***Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a three-year, prospective, randomized, clinical-based, lifestyle interventional study with parallel groups***

Natalia Pérez-Ferre MD<sup>a</sup>, Laura del Valle RD<sup>a</sup>, Maria José Torrejón MD PhD<sup>b</sup>, Idoia Barca MD<sup>c</sup>, María Isabel Calvo<sup>a</sup>, Pilar Matía MD<sup>a</sup>, Miguel Ángel Rubio MD PhD<sup>a</sup>, Alfonso L. Calle-Pascual MD PhD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Endocrinology and Nutrition Department*

<sup>b</sup> *Clinical Analysis Department*

<sup>c</sup> *Rehabilitation Department*

*Hospital Clinico San Carlos-IdISSC*

*Facultad de Medicina Universidad Complutense. Madrid, Spain.*

**Aceptado provisionalmente para publicación en Clinical Nutrition.**

Manuscript Number:

Title: Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: a three-year, prospective, randomized, clinical-based, lifestyle interventional study with parallel groups.

Article Type: Randomized Control Trials

Keywords: gestational diabetes, lifestyle intervention, diabetes prevention, postpartum.

Corresponding Author: Dr. Natalia Perez-Ferre, M.D.

Corresponding Author's Institution: Hospital Clinico San Carlos Madrid

First Author: Natalia Perez-Ferre, M.D.

Order of Authors: Natalia Perez-Ferre, M.D.; Laura Del Valle, RN; María José Torrejón, MD, PhD; Idoya Barca, MD; María Isabel Calvo; Pilar Matía, MD; Miguel Ángel Rubio, MD, PhD; Alfonso L Calle-Pascual, MD, PhD

**Abstract: Background and Aims:** Women with prior gestational diabetes (GDM) have a high risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2) in the postgestational period. The study aim was to evaluate the efficacy of a lifestyle intervention in the prevention of glucose homeostasis impairments (GHI: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance or DM2) in women with prior GDM.

**Methods:** A total of 260 women with prior GDM who presented normal fasting glucose at six to 12 postpartum weeks were randomized into two groups: a lifestyle intervention group (n=130) who underwent an educational program on nutrition and a monitored physical activity program and a control group (n=130) with a conventional follow-up. A total of 237 women completed the three-year follow-up (126 in the intervention group and 111 in the control group). Their GHI rates, clinical and metabolic changes and rates of adherence to the Mediterranean lifestyle were analyzed.

**Results:** A total of 72 (57%) of the women in the intervention group and 48 (43%) in the control group did not have GHI at the end of the three-year follow-up period (HR 1.45 [1.24-1.67] (p<0.001). The multivariate analysis indicated a reduction in the rate of GHI with a BMI <27 kg/m<sup>2</sup> (OR 0.28; 0.12-0.65; p <0.003), low fat intake pattern (OR 0.30:0.13-0.70; p <0.005), low saturated fat pattern (0.30:0.13-0.69; p <0.005) and healthy fat pattern (0.34:0.12-0.94; p <0.04).

**Conclusions:** Lifestyle intervention was effective in the prevention of GHI in women with prior GDM. Body weight gain and an unhealthy fat intake pattern were the most predictive factors for the development of GHI.

Current Controlled trials: ISRCTN24165302.

<http://www.controlled-trials.com/isrctn/pf/24165302>

## ABSTRACT

**Background and Aims:** Women with prior gestational diabetes (GDM) have a high risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2) in the postgestational period. The study aim was to evaluate the efficacy of a lifestyle intervention in the prevention of glucose homeostasis impairments (GHI: impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance or DM2) in women with prior GDM.

**Methods:** A total of 260 women with prior GDM who presented normal fasting glucose at six to 12 postpartum weeks were randomized into two groups: a lifestyle intervention group (n=130) who underwent an educational program on nutrition and a monitored physical activity program and a control group (n=130) with a conventional follow-up. A total of 237 women completed the three-year follow-up (126 in the intervention group and 111 in the control group). Their GHI rates, clinical and metabolic changes and rates of adherence to the Mediterranean lifestyle were analyzed.

**Results:** A total of 72 (57%) of the women in the intervention group and 48 (43%) in the control group did not have GHI at the end of the three-year follow-up period (HR 1.45 [1.24-1.67] ( $p < 0.001$ )). The multivariate analysis indicated a reduction in the rate of GHI with a BMI  $< 27 \text{ kg/m}^2$  (OR 0.28; 0.12-0.65;  $p < 0.003$ ), low fat intake pattern (OR 0.30:0.13-0.70;  $p < 0.005$ ), low saturated fat pattern (0.30:0.13-0.69;  $p < 0.005$ ) and healthy fat pattern (0.34:0.12-0.94;  $p < 0.04$ ).

**Conclusions:** Lifestyle intervention was effective in the prevention of GHI in women with prior GDM. Body weight gain and an unhealthy fat intake pattern were the most predictive factors for the development of GHI.

**Current Controlled trials:** ISRCTN24165302.

<http://www.controlled-trials.com/isretn/pf/24165302>

**Keywords:** gestational diabetes, lifestyle intervention, diabetes prevention, postpartum

## INTRODUCTION

Lifestyle changes that impact modifiable risk factors have been unequivocally demonstrated to be highly efficient in the prevention of type 2 diabetes (DM2) in people at risk, achieving reductions of up to 58% in the conversion rate to DM2 in three years (1-3). Long-term reductions of approximately 43% in 10 years have been successfully maintained (4-6). In addition, lifestyle interventions have been demonstrated to be at least as efficient as pharmacological interventions with an outstanding reduction in adverse effects, in addition to being cost-effective (4, 7). How to translate these preventive programs into clinical practice with the available resources is the most important question.

Women who have previously presented gestational diabetes (GDM) have a well-known increased risk of developing glucose homeostasis impairments (GHI) in the postgestational period, with conversion rates to DM2 from 20 to 50% by 10 years postpartum (8,9). Moreover, they have an increased long-term cardiovascular risk (10). Obesity, weight gain during pregnancy and shortly after in the postgestational period and a sedentary lifestyle are the main modifiable risk factors for the development of postgestational diabetes (11).

GDM represents a growing health problem with increasing prevalence in our population; however, the optimal lifestyle intervention that achieves an effective reduction in the risk of DM2 in the postgestational period in real conditions of clinical practice has not been defined yet (12-14).

One of the most interesting aspects examined in the last few years is the potential modification of nutritional patterns as the key to preventing postgestational diabetes (15).

The Mediterranean diet is broadly recognized as a healthy nutritional pattern and has recently demonstrated a relevant reduction in the incidence of DM2 and a reduction in cardiovascular risk compared with other nutritional patterns (16, 17).

The hypothesis of the present study is that a Mediterranean-pattern lifestyle intervention and a monitored program of physical activity are able to reduce the development of GHI three years postpartum in women who have previously presented GDM in real conditions of clinical practice.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study design**

The present study was an interventional, randomized, controlled trial with 2 parallel groups. The primary outcome was a comparison of the effects of a standard follow-up with a nutritional intervention and a monitored physical activity program in the prevention of GHI at three years postgestational diabetes development.

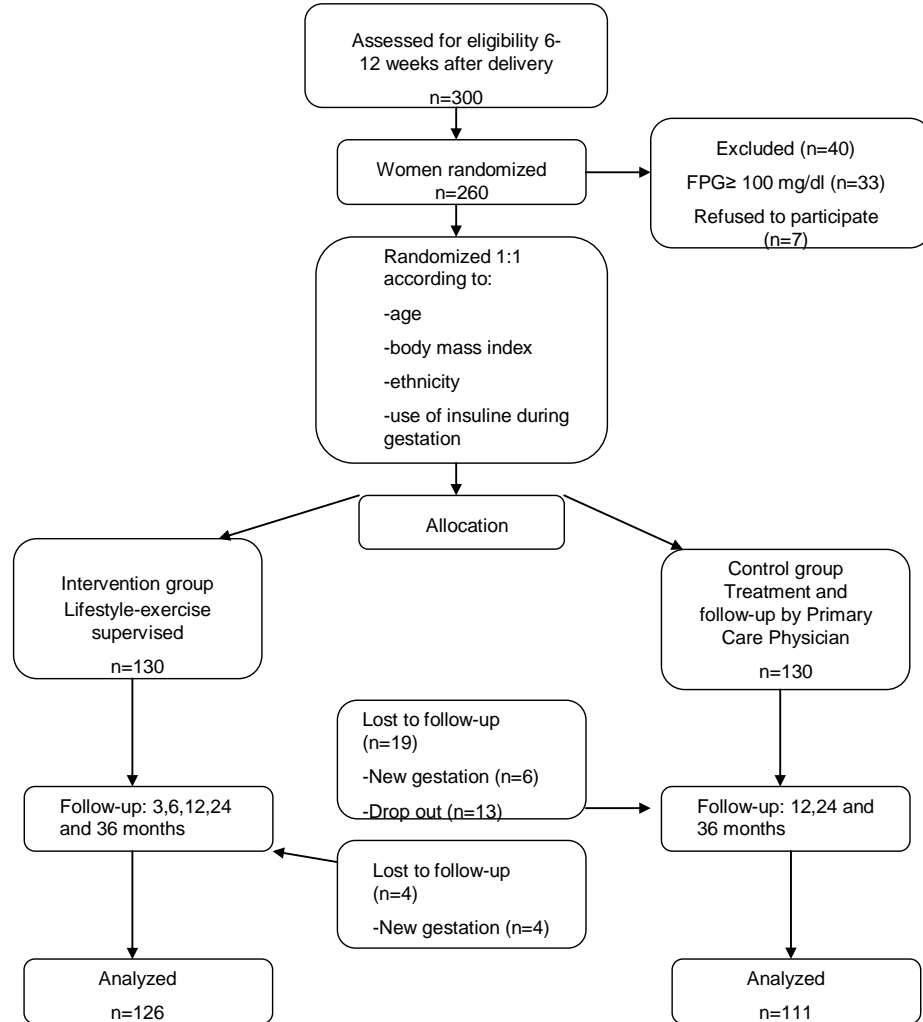
The secondary objectives were to evaluate clinical changes and biochemical parameters in the intervention and control groups, adherence to lifestyle changes and predictive factors of conversion to GHI in the postpartum period.

### **Subjects**

The inclusion criteria were as follows: women diagnosed with GDM between 24 and 28 weeks of gestation with the Carpenter-Coustan criteria who were assisted and followed during pregnancy in the Gestational Diabetes Unit of Hospital Clinico San Carlos (HCSC) between January 2007 and December 2008. Exclusion criteria were the presence of impaired fasting plasma glucose ( $\geq 100$  mg/dl) in the first postpartum evaluation and plan for new pregnancy during the 3 years of follow-up. All patients signed informed consent forms, and the protocol was approved by the Ethical Committee of HCSC and followed the Declaration of Helsinki.

A total of 300 consecutive women diagnosed with GDM and assisted in our unit between January 2007 and December 2008 were invited to join the study. Figure 1 shows the participant flow chart.

**Figure 1.** Flow chart of the clinical trial.



From the total population selected, 7 refused to participate, and 33 were excluded because of impaired fasting glucose at their first postpartum visit. Finally, a total of 260 women gave their informed consent and were randomized 1:1, according to age, ethnicity, BMI and use of insulin during pregnancy, to an intervention group (n=130) or a control group (n=130). During the follow-up, 23 women, 4 in the intervention group and 19 in the control group, did not complete the first annual evaluation and were excluded because of new pregnancy (n=10) and change of address (n=9). The final sample analyzed for intention to treat included 237 patients (126 in the

intervention group and 111 in the control group). Both groups displayed similar characteristics at entry, without significant differences in demographic data (Table 1).

### **Intervention.**

During pregnancy, all the participants received the same recommendations about a healthy diet based on the Mediterranean pattern and recommendations about physical activity according to the diabetologic education program in the GDM Unit of HCSC (18).

In the last visit before delivery, between 37-39 weeks of gestation, women were given an appointment to be evaluated at 7 to 12 weeks postpartum in our unit, with previous blood analyses performed at 6 weeks postpartum.

Patients participated in a group session of 2 hours at the first visit (7-12 weeks postpartum), with the additional participation of a nurse, a registered dietitian and one endocrinologist. Women received information about the risk of DM2 after presenting GDM and how it can be prevented, education about healthy nutritional habits, about the practice of physical activity and the importance of smoking cessation.

The **nutritional recommendations** for both groups consisted of as much adherence as possible to the Mediterranean diet pattern: high consumption of fruits and vegetables ( $\geq 5$  serving a day), high consumption of legumes ( $>2$  serving per week), high consumption of nuts ( $>3$  serving a week), daily use of virgin olive oil (more than 40 cc per day), at least 3 serving per week of oily fish, low consumption of red and processed meats ( $<2$  serving per week) and low consumption of non-skimmed dairy products ( $<2$  serving per week). To guide these recommendations, a semiquantitative questionnaire was applied as will be described later in the text.

The objective of the intervention was to achieve a Nutrition score over 5 based on the Diabetes Nutrition and Complications Trial (DNCT) previously reported (19).

The **physical activity program** was monitored by a physiotherapist with a monthly evaluation by the doctor of the Rehabilitation Unit of HCSC and was only implemented in the intervention group. The control group received recommendations to practice aerobic exercise (brisk walking, bicycle, paddle, tennis, etc.) at least 150 min per week.

Group and individual sessions were programmed during 10 weeks, between 3 and 6 months postdelivery in the intervention group. After this program, reinforcement sessions of 1 hour were added at the end of the monitored physical activity period and 3 and 6 months later.

The exercises consisted of aerobic activities and muscular conditioning, progressive and practiced on a regular basis with moderate intensity. The exercises were performed at sessions of 50-60 minutes 4 days per week (2 days at the hospital and 2 days at home).

The exercise sequence was as follows: warm-up exercises (10 min), aerobic activity; cycle ergometer and treadmill (15 min); muscular strengthening exercises, biceps, triceps, abdominals, quadriceps, with 2-3 series of 8-10 repetitions of each muscular group (15 min); resting periods between series (10 min) and, finally, relaxation exercises (5 min).

At the same time, there was a non-monitored physical activity program, in which the patients practiced the exercises at home, with the objective of introducing the habit in her daily life. They registered in a log book their daily physical activity, duration, type and heart rate at the beginning and the end of the exercise.

### **Visits**

The intervention group was followed at the HCSC at 3, 6 months, 1 year, 2 years and 3 years after delivery. At every visit to the unit, which were 45 minutes in duration, women received an individual reinforcement session concerning nutrition and physical activity, a reevaluation of their habits using the questionnaires previously mentioned, along with body weight, waist circumference and blood pressure measurement and an evaluation of analyses, including an overload glucose tolerance test with 75 g of glucose.

Women of the control group were referred to their Primary Care Physician for conventional follow-up after receiving the group educational session at the time of the randomization. They received an annual appointment in the HCSC until 3 years postpartum. At every annual visit in the hospital, clinical and laboratory parameters were determined and adherence to the Mediterranean lifestyle pattern was evaluated using the same questionnaire.

In cases where a patient from the intervention or control group could not attend the appointment in the hospital, they were contacted by phone to change the day of the visit, with an effort made to fit the availability of the patients.

Reminders of the appointments were mailed to the patients when they could not be contacted by phone.

### **Evaluation of lifestyle: semiquantitative questionnaire.**

A semiquantitative questionnaire of food and physical activity frequency, which has been previously described (20), was used to evaluate the adherence to the Mediterranean lifestyle.

Briefly, the modified questionnaire contents 15 items, 3 about physical activity and 12 regarding food frequency intake. An option is taken from the patient regarding each item: option A (value= +1) is the most favorable frequency of the respective habit or is associated with DM2

prevention and represents the optimal objective to achieve; option C (value= -1) is the most unfavorable frequency for the respective habit or is associated with increased risk of DM2 and represents the habit to be modified; option B (value=0) is the medium frequency for the respective habit and represents the minimum to achieve.

The following nutritional and physical activity patterns were obtained based on the application of the questionnaire:

Physical activity pattern: 3 questions, score between -3 and 3. Objective  $>1$ .

Nutrition pattern: 12 questions, score between -12 and 12. Objective  $>5$ .

Low glycemic index pattern: 4 questions, score between -4 and 4. Objective  $>2$ .

Unsaturated fat pattern: 3 questions, score between -3 and 3. Objective  $\geq 2$ .

Saturated fat pattern: 4 questions, score between -4 and 4. Objective 4.

Healthy fat pattern: 7 questions, score between -7 and 7. Objective  $>4$ .

Low fat pattern: 7 questions, score between -7 and 7. Objective  $>2$ .

The minimal score to achieve for every pattern was  $\geq 0$ .

#### **Clinical and biochemical parameters.**

The following clinical data were evaluated at every visit: body weight (kg), waist circumference (WC, cm) and blood pressure (mm Hg). A blood sample was obtained after 10 hours of fasting to measure fasting glucose, HbA1C, insulin, lipid profile and microalbuminuria.

HbA1C was assessed in total blood collected with EDTA 3K. HbA1C IFCC-standardized was determined by HPLC of gradient ionic exchange with a Tosoh G8® analyzer. The interassay coefficient of variation was 0.7% and 1.2% for HbA1C values of 38.8 mmol/mol (5.7%) and 87.98 mmol/mol (10.2%), respectively.

Insulin was determined in serum using a sandwich-type quimioluminescence immunoassay in solid phase in an Immulite 2000 Xpi (Siemens Diagnostics®). The method uses an anti-insulin murine monoclonal antibody fixed in the solid phase and an anti-insulin polyclonal antibody from sheep conjugated with alkaline phosphatase. The analytic interval of the assay is 2 – 300 uIU/mL.

HOMA-IR was calculated according to the formula:  $\text{Glucose (mmol/L)} \times \text{Insulin (uIU/mL)} / 22.7$ . The following parameters were performed in serum in an AU 5800® (Beckman Coulter): total cholesterol (colorimetric enzymatic method CHOD-PAP), triglycerides (colorimetric enzymatic method GPO-PAP), HDL-Cholesterol (enzymatic immunoinhibition method), glucose (glucose-hexokinase method), albumin (colorimetric method, green of bromocresol) and creatinine (Jaffé kinetic method).

Apo A1 and Apo B were measured by immunonephelometry in a Dimension Vista® (Siemens Diagnostics).

The quality of the methods was evaluated by an External Quality Guarantee Program of the SEQC (Sociedad Española de Química Clínica) with monthly revision.

### **Statistics.**

For sample size calculation, a primary end-point for conversion from normal glucose values (<100 mg/dl) between 6-12 weeks after delivery to abnormal glucose tolerance (AGT) rate of 50% after 3 years of follow-up, with an assumed expected conversion rate to DM2 of 2% per year and 15% per year for impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT) or both (IFG and IGT). A reduction of at least 30% in the conversion to AGT after intervention was expected. A sample size of 100 women per group has 80% power to detect a 30% difference between groups in the primary outcomes of 5% significance. This number has been increased to 130 per group to allow a predicted drop-out of approximately 20% including new gestation. With an abnormal glucose value rate of 10% between 6-12 weeks after delivery, a sample size of 300 eligible consecutive women previously diagnosed with GDM and followed at our center were invited to participate in the study to ensure inclusion of 260 women and analysis of at least 100 women by group.

Analyses of all the variables pertaining to efficacy were performed on an intention-to-treat basis, including data of all patients randomized with at least the 1<sup>st</sup> year follow-up data. The ANOVA and non-parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare continuous variables between two independent groups and expressed as median (interquartile range). Categorical variables were compared using the  $\chi$  test.

The Paired T test was used to compare before/after parametric variables in the same groups.

The Wilcoxon test was applied to compare before/after non-parametric variables in the same groups.

Composite variables of lifestyle pattern displaying a p value <0.05 in the univariate analysis were selected for the multivariate analyses adjusted by age and parity. The odds ratios and 95% confidence interval for each categorical variable were obtained using a multivariate binary logistic regression.

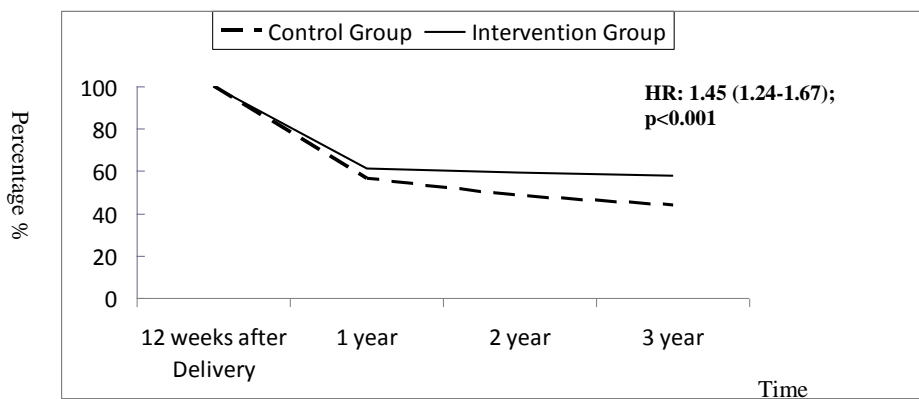
Analyses were performed using SPSS version 15.0 software for Windows.

## **RESULTS**

The rate of conversion to some GHI at the end of the 3 year-follow-up period was 57% (n=63) in the control group versus 43% (n=54) in the intervention group (p<0.05). The cumulative

incidence of DM2 was 13.5% (n=15) versus 8.7% (n=11) ( $p<0.05$ ), respectively, and the cumulative incidence of IGT 43% (n=48) versus 34% (n=43) in the intervention group ( $p<0.05$ ). A total of 57% of women in the intervention group versus 43% in the control group maintained a lack of GHI at the end of the 3-year follow-up period, with a Hazard Ratio 1.45 (1.24-1.67),  $p<0.001$  (Figure 2).

Figure 2. Cumulative rate of abnormal glucose tolerance free-survival (FPG<100 mg/dL and 2h-75 g. OGTT <140 mg/dL)



After 3 years of follow-up, a significant reduction in BMI, WC, fasting plasma insulin, HOMA-IR and LDL-cholesterol, triglycerides and Apo B was observed in the intervention group compared with the control group ( $p<0.05$ ). The improvement in other risk factors was similar to both groups (Table 2).

The Physical activity pattern significantly improved in both groups at the end of the follow-up, whereas the improvement in the Nutritional pattern and the Lifestyle pattern were significantly higher ( $p <0.05$ ) in the intervention versus the control group.

These differences were explained by a healthier pattern in the consumption of unsaturated fat, saturated fat and healthy fat.

A greater percentage of women in the intervention group achieved a Nutrition pattern  $>5$  (82.6% vs. 60.8%;  $p <0.05$ ), unsaturated fat pattern  $>2$  (61.9% vs. 28.8%;  $p <0.05$ ), saturated fat pattern  $>3$  (57.4% vs. 31.7%;  $p <0.05$ ) and a healthy fat pattern  $>4$  (57.9% vs. 34.8%;  $p <0.05$ ) than in the control group (Table 2).

In the multivariate regression analyses adjusted by age and number of gestations, the probability of having GHI was non-significantly reduced in the global intervention group (OR: 0.77; 0.40-1.09;  $p=0.08$ ) but significantly reduced in the women who achieved  $BMI < 27 \text{ kg/m}^2$  (OR: 0.28; 0.12-0.65;  $p=0.003$ ), maintained a Low Fat Pattern  $>0$  (OR: 0.30; 0.13-0.70;  $p=0.05$ ), a Saturated Fat Pattern  $>0$  (OR: 0.30; 0.13-0.69;  $p=0.005$ ) and in those with increased Healthy Fat Pattern  $>1$  (OR: 0.34; 0.12-0.94;  $p=0.039$ ). No significant changes were observed with the other patterns (Table 3).

## DISCUSSION

Data from the present study indicate that postpartum lifestyle interventions in women with former GDM, assisted and treated from the moment of the diagnosis of GDM, induce a reduction of approximately 25% in the conversion rate to GHI and a reduction of 35% in the conversion rate to DM2.

This reduction in the conversion rate to GHI is lower than reported in other studies with more intensive interventions applied to populations at risk of DM2 (1-3); however, our proposal is more feasible in clinical practice.

First, only 33 women, slightly over 10%, were excluded in the first postpartum evaluation because of presenting GHI, compared with other studies with rates over 20% at the first postpartum evaluation (8), suggesting that the lifestyle recommendations during pregnancy maintained its effects in the first postpartum evaluation. Nutritional recommendations for women with GDM in Spain are the same than the general population, with a Mediterranean nutritional pattern. Therefore, our sample had a beneficial situation at entry, but their clinical situation could still be improved with the intervention program.

Intervention studies on women with previous GDM have been performed later in the postpartum period and included intensive lifestyle intervention and/or pharmacological treatments such as troglitazone in the TRIPOD study (21) or metformin (22), achieving a reduction of 50% in DM2 incidence. It is not yet well defined how to translate these interventions into clinical practice (12-14). In the present study, pharmacological treatment was not added to lifestyle intervention to protect breastfeeding. On the other hand, it is well known that interventions will be more successful when sooner implemented.

As was expected, women practiced very limited physical activity by the first postpartum visit. Because of that, one of the main objectives of the intervention was to ensure at least the practice

of monitored physical activity during a short period of time (10 weeks) near the postpartum period. The beneficial effects of exercising 50 minutes daily with moderate intensity physical activity during at least these 2 months may most likely have a long-term duration (23) (*legacy effects*) and be responsible for part of the results observed in our study.

However, this intervention is difficult to maintain over the long term. According to data from our study, the level of physical activity significantly improved at the end of the 3-year follow-up period compared with the postpartum data in a similar manner in both groups, was much less than expected. These findings suggest that strategies to monitor physical activity must be improved and most likely maintained after 6 months postpartum to reach a minimal level of weekly participation.

Being overweight is the main risk factor of GDM and reaching at least the pregestational body weight is an essential objective of all postgestational intervention programs.

At the end of the follow-up of our study, women from the intervention group achieve a similar BMI to their declared pregestational BMI, but women from the control group maintain the same body weight as in the postpartum period. In a similar manner, the intervention induces a reduction of cardiovascular risk factors, insulin resistance, LDL-cholesterol, triglycerides and Apo B. All these changes may be induced by a reduction in body weight, physical activity or, more likely, a healthier nutritional pattern.

Special interest has been focused on nutritional patterns related to DM2 prevention (24, 25). A nutritional pattern with carbohydrates of low glycemic load, high fiber content, low intake of saturated and trans fatty acids, high content in unsaturated fat, and low amounts of alcohol have been identified as a pattern with a low risk of DM2 (16).

With the intervention of our study, an improvement in the quality of fat consumption was observed with a significant increase in unsaturated fat consumption and a reduction in saturated fat consumption. This healthy fat pattern was the nutritional change most significantly associated with normal glucose homeostasis in our study, supporting recent findings (26). Therefore, frequent oily fish consumption, preferably of small size (sardine, anchovy, mackerel) or from fish farm (salmon, trout) because of their lower content in methyl-mercury (27), the consumption of nuts more than 3 times per week and daily consumption of virgin olive oil (more than 40 cc), together with the reduction of saturated and trans-fatty acid consumption from the dairy products, sausages, cookies, bread and processed meat is essential to preventing glucose homeostasis impairments in the postgestational period and is recommended.

In the multivariate regression analysis, the decrease in the body weight persists as the outstanding factor in the prevention of GHI according to previous evidence (28). As such, strategies must be focused on this main objective, with multiple choices according to personal and material sources.

It remains to be fully answered how the follow-up should be conducted in the postgestational period in women with previous GDM.

In our study, all the women received the same lifestyle recommendations during pregnancy and after delivery. The follow-up of women with GDM during pregnancy has been established to be performed at specialized centers; however, the usual postpartum follow-up is usually performed by Primary Care Physicians applying strategies for early detection and lifestyle counseling. The intervention in our study as an alternative to the usual care includes an educational program with an increased but reasonable number of visits (4 with the dietitian in the first year and later yearly and 2 visits with the doctor from the Rehabilitation Unit). A more intensive program with higher number of visits and a longer duration of monitored physical activity most likely will obtain better results in the prevention of GHI at 3 years than the present study. However, it will require more personal and material sources, which cannot always be assumed in clinical practice. The introduction in this postpartum period of alternative ways of follow-up, such as telemedicine, has been demonstrated to be feasible in the follow-up of GDM (29) and could achieve a reduction in the number of face-to-face visits, reducing the costs and time for patients and health professionals.

The most appropriate moment to apply the intervention is most likely the early postpartum period (7-12 weeks postpartum) in which women are more receptive (30). The frequent interaction of the pregnant women during gestation with the health care system represents a valuable opportunity to start an education on lifestyle that will have outstanding benefits in the future health of the mother and her children. In fact, the concern of mothers about the risk of diabetes in their children decisively can motivate them to adopt long-term lifestyle changes.

In conclusion, intervention programs similar to the one applied in this study should be considered for its implementation in the management protocols of women with GDM in the postgestational period. These types of programs may be cost-effective, considering the reduction observed in the development of GHI.

**Acknowledgments:** This study was supported by grants from the Health Ministry of Spain (Fondos de Cohesión 2008) and the Fundación para Estudios Endocrinometabólicos.

**Authors declare no conflict of interest.**

## **REFERENCES**

1. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
2. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
3. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
4. Diabetes Prevention Program Research Group\*. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–86.
5. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–1679.
6. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li HL, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–1789.
7. Gillies C, Abrams K, Lambert P, Cooper N, Sutton A, Hsu R, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 10;334(7588):299.
8. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–79.
9. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
10. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol.* 2007;50:972-9.

11. Shumei Yun, Nisreen H. Kabeer, Bao-Ping Zhu, Ross C. Brownson. Modifiable Risk Factors for Developing Diabetes Among Women With Previous Gestational Diabetes. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2007;4:1-8.
12. Gabbe SG, Landon MB, Warren-Boulton E, Fradkin J. Promoting health after gestational diabetes: a National Diabetes Education Program call to action. *Obstet Gynecol*. 2012;119:171-6.
13. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Zinman B, Hanley A. Gestational Diabetes and Postpartum Physical Activity: Evidence of Lifestyle Change One Year After Delivery. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1323–1329.
14. England L, Dietz P, Njoroge T, Callaghan W, Bruce C, Buus R, Williamson D. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstetrics & Gynecol* 2009;365e1-8.
15. Sung-Hoon Kim, Moon-Young Kim, Jae-Hyug Yang, So-Young Park, Chang Hoon Yim, Ki Ok Han, Hyun Koo Yoon, Sunmin Park, Nutritional risk factors of early development of postpartum prediabetes and diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2011;27:782–788.
16. Salas-Salvado J, Bulló M, Estruch R, Ros E, Covas MI, Ibarrola-Jurado N et al. Prevention of Diabetes With Mediterranean Diets. *Ann Intern Med* 2014;160:1-10.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. The PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290.
18. Natalia Pérez-Ferre, Mercedes Galindo, M<sup>a</sup> Dolores Fernández, Victoria Velasco, Isabelle Runkle, M<sup>a</sup> José de la Cruz, Patricia Martín, Laura del Valle and Alfonso L. Calle-Pascual. The Outcomes of Gestational Diabetes Mellitus after a Telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits. *Int J Endocrinol* 2010. Available at: doi:10.1155/2010/386941.
19. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association. Diabetes Nutrition and Complications Trial: trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:984–987.
20. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus. *St Carlos Study: A prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. J Diabetes* 2010;2: 203-11.

21. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RS. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.
22. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-4779.
23. Hordern M, Dunstan D, Prins J, Baker M, Fiatarone M, Coombes J. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from exercise and sport science Australia. *J Science and Med Sport* 2012;15:25-31.
24. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345: 790-797.
25. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434-445.
26. Virtanen J, Mursu J, Voutilainen S, Uusitupa M, Tuomainen TP. Serum Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Men: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Diabetes Care* 2014;37:189-196.
27. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiriwardena CJ, Kleinman K, Hu H, and Gillman M. Maternal Fish Intake during Pregnancy, Blood Mercury Levels, and Child Cognition at Age 3 Years in a US Cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:1171–1181.
28. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107.
29. Natalia Perez-Ferre, Mercedes Galindo, Maria Dolores Fernandez, Victoria Velasco, Maria José De la Cruz, Patricia Martín, Laura Del Valle, Alfonso L Calle-Pascual. A Telemedicine system based on Internet and short message service as a new approach in the follow-up of patients with gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:e15-e17.
30. Ferrara A, Hederson M, Albright C, Ehrlich S, Quesenberry C, Peng T et al. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors. *Diabetes Care* 2011;34:1519-1525.



**TABLE 1. Basal characteristics by group.**

	<b>Control Group (n=111)</b>	<b>Intervention Group (n=126)</b>
<b>Age (years)</b>	35 (31-38)	35 (32-38)
<b>Race/Ethnicity (%)</b>		
<b>Caucasian</b>	71 (64)	79 (63)
<b>Hispanic</b>	18 (16.3)	15 (12)
<b>Family history of</b>		
<b>Some component of MetS</b>	44 (40)	42 (33)
<b>Miscarriage</b>	37 (33)	38 (30)
<b>Number of pregnancies n (%)</b>		
<b>Primiparous</b>	33 (30)	46 (36)
<b>Second pregnancy</b>	38 (34)	39 (31)
<b>&gt;2 pregnancies</b>	40 (36)	41 (33)
<b>Prepregnancy BMI (kg/m2)</b>	24.5 (22.8-30.2)	24.5 (22.8-27.8)
<b>Gestational Weeks at Delivery</b>	39 (38-40)	39 (38-40)
<b>Delivery Outcomes</b>		
<b>Normal vaginal birth</b>	62 (56)	64 (51)
<b>Caesarean Section</b>	38 (34)	38 (30)
<b>Instrumental vaginal birth</b>	11 (10)	24 (19)
<b>Birth weight (g)</b>		
<b>Male</b>	3,135 (2,877-3,120)	3,353 (2,996-3,666)
<b>Female</b>	3,025 (2,687-3,570)	2,980 (2,730-3,285)
<b>Large-for-gestational age</b>	2 (1.8)	2 (1.7)
<b>Small-for-gestational age</b>	2 (1.8)	1 (0.8)
<b>Preterm Birth (GA &lt;37 weeks)</b>	6 (5)	5 (4)

Basal characteristics by groups. Data are median (Q1; Q3) or number (%).

TABLE 2. Changes in clinical and laboratory data and lifestyle changes from baseline (post-delivery) to 3-year follow-up.

	Control Group			Intervention Group			p Control vs Intervention
	Baseline	3 Year	p	Baseline	3 Year	p	
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.9 (23.6-31.1)	26.7 (22.7-30.2)	>0.05	26.0 (24.2-29.5)	24.7 (22.4-27.8)	<0.001	<0.01
WC (cm)	89 (82-95)	83 (78-93)	<0.01	86 (80-92)	81 (76-87)	<0.05	<0.05
FP Glucose (mg/dl)	89 (85-93)	92 (89-101)	>0.05	89 (83-95)	91 (86-100)	>0.05	>0.05
FP insulin (mcUI/mL)	4.7 (2.3-8.0)	4.6 (2.0-7.7)	>0.05	4.0 (2.1-6.2)	2.5 (2.0-5.6)	<0.05	<0.05
HOMA-IR	1.2 (0.7-2.0)	1.2 (0.8-2.9)	>0.05	1.2 (0.8-2.0)	1.0 (0.6-2.9)	<0.05	<0.05
SBP (mm Hg)	106 (98-120)	123 (114-131)	<0.05	112 (100-124)	123 (111-131)	<0.05	>0.05
DBP (mm Hg)	64 (63-73)	78 (71-86)	<0.05	70 (60-77)	74 (67-89)	<0.05	<0.05
T-Chol. (mmol/L)	224 (197-255)	185 (164-214)	<0.01	222 (196-250)	173 (151-203)	<0.05	<0.05
HDL-C (mmol/L)	65 (57-74)	55 (50-63)	<0.05	64 (56-74)	56 (48-63)	<0.05	>0.05
LDL-C (mmol/L)	136 (114-161)	116 (87-137)	<0.05	135 (114-160)	95 (77-114)	<0.05	<0.05
Triglycerides (g/L)	85 (67-124)	80 (60-113)	<0.05	88 (61-116)	70 (55-102)	<0.01	<0.05
Apo lipoprotein B (mg/dL)	103 (85-121)	87 (70-106)	<0.05	104 (84-121)	75 (66-89)	<0.05	<0.05
ACR (mg/g)	6 (3-10)	3 (2-4)	>0.05	6 (4-11)	3 (2-4)	>0.05	>0.05
HbA1c-IFCC %	5.4 (5.1-5.6)	5.6 (5.4-5.8)	<0.05	5.4 (5.2-5.7)	5.5 (5.4-5.7)	<0.05	>0.05
HbA1c (mmol/mol)	46 (43-48)	48(46-50)		46 (44-49)	47 (46-49)		
Physical Activity Score >1	7 (5.9)	14(12.6)	>0.05	2 (1.4)	15 (11.8)	<0.01	>0.05
Nutrition Score >5	40 (33.3)	67(60.8)	<0.05	58 (42.9)	104 (82.6)	<0.05	<0.05
Low Glycemic Index Score >2	32 (25.8)	28 (25.4)	>0.05	45 (32.4)	48 (38.4)	>0.05	>0.05
Unsaturated Fat Score >2	30 (27.09)	32 (28.8)	>0.05	33 (26.2)	78 (61.9)	<0.05	<0.05
Saturated Fat Score >3	23 (18.7)	35 (31.7)	<0.05	26 (18.8)	72 (57.4)	<0.01	<0.05
Healthy Fat Score >4	26 (21.5)	39 (34.8)	<0.05	33 (34.3)	73 (57.9)	<0.05	<0.05
Low Fat Score >2	18 (14.9)	7 (6.3)	>0.05	12 (8.7)	13 (9.6)	>0.05	>0.05

Changes in clinical and laboratory data and lifestyle changes from baseline (post-delivery) to the 3-year follow-up. Data are median (Q1;Q3) or number (%). WC, waist circumference; BMI, Body mass index; FP, fasting plasma; SBP, systolic blood pressure; DBP; diastolic blood pressure; ACR, albumin to creatinine ratio.

**TABLE 3. Multivariate regression analyses of food consumption pattern adjusted by age and number of pregnancies and 3-year abnormal glucose metabolism status.**

<b>Model</b>	<b>Pattern</b>	<b><math>\beta</math> coefficient</b>	<b>CI 95%</b>	<b>p</b>
<b>Group</b>	Intervention vs. Control	0.77	0.40-1.09	0.08
<b>BMI</b>	<27 vs. $\geq$ 27	0.28	0.12-0.65	<b>0.003</b>
<b>Increasing score in Nutrition pattern</b>	4 vs. $\leq$ 4	0.73	0.33-1.64	0.448
<b>Increasing score in Low fat pattern</b>	0 vs. $\leq$ 0	0.30	0.13-0.70	<b>0.005</b>
<b>Increasing score in Saturated fat pattern</b>	1-3 vs $\leq$ 0	0.26	0.10-0.68	<b>0.005</b>
<b>Increasing score in Unsaturated fat pattern</b>	>0 vs $\leq$ 0	0.899	0.37-2.18	0.814
<b>Increasing score in Healthy fat pattern</b>	>4 vs $\leq$ 0	0.28	0.08-0.98	<b>0.049</b>
<b>Increasing score in Physical activity pattern</b>	>1 vs. $\leq$ 0	0.78	0.33-1.85	0.575

Multivariate regression analyses of food consumption pattern adjusted by age and number of pregnancies and 3-year abnormal glucose metabolism status.

CI 95%: confidence interval 95%.

The value  $\geq$ 0 was considered as the cut-off point for every variable because the minimal achievement score for every pattern was  $\geq$ 0.



## **V. DISCUSIÓN**



El presente proyecto de tesis doctoral reúne cuatro estudios clínicos aplicados al área de la diabetes gestacional, desarrollados entre los años 2007 y 2012 en la unidad de Diabetes Gestacional del Hospital Clínico San Carlos.

Los dos primeros son estudios observacionales prospectivos y los dos últimos son ensayos clínicos controlados aleatorizados.

Se procederá a una discusión individual para cada estudio seguida de unas conclusiones globales.

### **Estudio 1. Efecto de las modificaciones en el estilo de vida sobre el riesgo de diabetes gestacional en mujeres inmigrantes hispanas residentes en España.**

De acuerdo con los datos de este primer estudio, los factores de riesgo modificables relacionados con el estilo de vida que influyen en el desarrollo de diabetes gestacional parecen actuar de forma similar en las mujeres españolas y en las mujeres procedentes de Latinoamérica que residen en España.

A pesar de que la edad materna y la multiparidad se confirman en este estudio como importantes factores de riesgo no modificables para DG de acuerdo con las evidencias previas (24, 25), la influencia de los hábitos modificables como la alimentación y la actividad física sobre el riesgo de DG ofrece una importante oportunidad de intervención. De aquí la relevancia de profundizar en el estudio de estos factores relacionados con el estilo de vida en nuestra población.

En este estudio no se encontró una asociación significativa entre los hábitos individuales evaluados mediante el cuestionario semicuantitativo aplicado y el riesgo de presentar DG. Únicamente, el bajo consumo de fibra en el periodo pregestacional se asoció con el desarrollo de DG en ambas poblaciones. La agrupación de hábitos o los patrones de alimentación es lo que parece tener más efecto sobre el riesgo de DM2 y DG (46).

Estudios previos han sugerido que las dietas ricas en grasas saturadas, carnes rojas y procesadas y carbohidratos con alto índice glucémico incrementan el riesgo de desarrollar DG, siendo por el contrario hábitos protectores el consumo de grasas poliinsaturadas, carbohidratos de bajo índice glucémico y el alto consumo de fibra (39, 41, 44) Además, el consumo pregestacional de bebidas azucaradas se ha asociado a elevado riesgo de DG (42).

En nuestro estudio observamos esas tendencias pero no llegaron a alcanzar significación estadística, probablemente debido al tamaño de la muestra.

En un análisis posterior de nuestro grupo se estableció un modelo estadístico para predecir el riesgo de DG mediante la identificación de factores de riesgo modificables en una población de 2194 mujeres gestantes residentes en España (136). Los hábitos que se asociaron a un menor riesgo de desarrollar DG en nuestra población de gestantes fueron, respecto a la práctica de actividad física pregestacional: caminar a paso rápido más de 30 minutos al día y la práctica de deporte 30 minutos al día al menos 2 veces a la semana. Respecto a los hábitos de alimentación más protectores, resultaron: el consumo de galletas y bollería menos de 4 veces en semana, el consumo de carnes rojas y procesadas menos de 6 raciones a la semana y el consumo de bebidas azucaradas menos de 4 veces a la semana. Las frecuencias opuestas de cada hábito se asociaron con mayor riesgo de DG.

De acuerdo con las evidencias existentes, el estado nutricional previo a la gestación reflejado por el IMC pregestacional, parece tener más importancia en el desarrollo de DG que los componentes individuales de la dieta (45). Sin embargo, el gran impacto de los hábitos nutricionales y de la actividad física sobre el desarrollo de sobrepeso y obesidad, justifica la promoción de programas basados en los cambios del estilo de vida en el periodo preconcepcional para la prevención de la aparición de DG.

Nuestro estudio identifica los hábitos nutricionales en el periodo pregestacional sobre los que dirigir las intervenciones de forma prioritaria en ambas poblaciones.

Se detectaron de forma muy frecuente en la muestra estudiada hábitos optimizables. Menos del 25% de las mujeres estudiadas consumían al menos dos piezas de fruta al día,

pescado azul y frutos secos al menos 3 veces por semana, y productos ricos en fibra de forma habitual. Sin embargo, más del 75% de las mujeres consumían de forma habitual refrescos azucarados y zumos.

Aunque el consumo de fibra es más común entre las mujeres inmigrantes, es claramente insuficiente con respecto a las recomendaciones actuales.

La observación es similar en lo referente a la actividad física. Menos del 25% de las mujeres caminaban al menos 60 minutos al día, subían más de 12 pisos de escaleras o realizaban 150 minutos a la semana de actividad física moderada.

En nuestro estudio, la población inmigrante resultó ser menos sedentaria que la población española, aunque la actividad física reportada fue limitada en ambas. Estas diferencias observadas en el grado de actividad física están en probable relación con la actividad laboral de las mujeres inmigrantes. Generalmente van al trabajo caminando o en transporte público y suben escaleras más frecuentemente en sus trabajos.

La práctica de actividad física regular antes de la gestación y durante la gestación se ha asociado con la reducción del riesgo de DG en varios estudios observacionales (137, 138) Sin embargo, los resultados de ensayos clínicos controlados no son concluyentes. Una revisión de 2012 de cinco ensayos clínicos aleatorizados reportó una evidencia limitada sobre el efecto del ejercicio físico durante la gestación en la prevención de hiperglucemia inducida por el embarazo (139). Recientemente ha sido publicado un estudio aplicando ejercicios aeróbicos y ejercicios de resistencia de moderada intensidad (realizados tres veces a la semana entre 50-55 minutos por cada sesión) durante la gestación. No pudo demostrar una reducción significativa en el riesgo de desarrollar DG (140) Se requieren ensayos clínicos aleatorizados de mayor tamaño que los realizados hasta la fecha y con diseños adecuados, que apliquen intervenciones sobre los hábitos de ejercicio físico, para establecer la eficacia de la actividad física en la prevención de DG o de otros resultados adversos de la gestación.

Probablemente se alcancen beneficios más significativos si la implementación de la actividad física se realiza en el periodo preconcepcional o lo más precozmente posible en la mujer en edad fértil. Una aproximación inicial factible es la recomendación de incorporar la actividad física en su rutina diaria antes y durante la gestación, como el

uso de escaleras en lugar de ascensor o realizar trayectos cotidianos a pie. Durante la gestación, la recomendación más aceptada es caminar o realizar actividad física moderada durante 30 minutos la mayoría de los días de la semana. Una prescripción concreta puede ofrecer mayor seguridad a la mujer gestante y de esta forma mejorar la adherencia (141).

Aunque el objetivo del estudio no fue evaluar la intervención tras el diagnóstico de DG, el protocolo aplicado en nuestra práctica habitual podría considerarse eficaz, ya que permite alcanzar resultados de la gestación, del parto y del recién nacido similares a los de mujeres sin DG. La incidencia de prematuridad, macrosomía y bajo peso para edad gestacional en la población con DG fue similar en las mujeres sin DG.

Comparando los resultados obstétricos de la población inmigrante con respecto a la población autóctona, la tasa de macrosomía no fue diferente en ambas poblaciones pero el peso del recién nacido fue significativamente mayor en la población inmigrante, especialmente en la etnia hispana, independientemente de la presencia de DG.

Del mismo modo, la incidencia de cesárea fue significativamente mayor en la población inmigrante en general, y de forma más acusada en la etnia hispana. Por lo tanto, la intervención durante la gestación fue apropiada para minimizar la morbilidad y mortalidad asociadas a la presencia de DG en ambas poblaciones.

Nuestro estudio apoya la hipótesis de que las mujeres de etnia hispana residentes en España adquieren similares factores de riesgo modificables que la población indígena, por tanto la etnia no se asocia con un mayor riesgo, al menos después de la intervención desarrollada en nuestra unidad. Esta conclusión contrasta con evidencias anteriores que reportan peores resultados obstétricos y del recién nacido asociados a determinadas etnias como la hispana (36, 50, 51, 52, 54).

Es probable que el nivel educativo sea más determinante en la evolución de la gestación y de los resultados obstétricos que la pertenencia a una etnia en particular (55, 56).

Por este motivo, la adecuada instrucción sobre hábitos saludables de estilo de vida en mujeres con niveles educativos inferiores podría modificar de forma decisiva su riesgo de desarrollar DG.

No es posible establecer conclusiones sobre los factores de riesgo y resultados de la gestación y del recién nacido en otras etnias diferentes de la hispana en comparación con las mujeres españolas, debido a que el número reducido de mujeres de otras etnias como la asiática y norteafricana no permitieron realizar dicha comparación, siendo ésta una de las limitaciones del estudio.

Los programas de prevención y tratamiento de la DG inicialmente diseñados para la población española pueden aplicarse con éxito en población de otros países, teniendo siempre en cuenta las diferencias culturales, educativas y el contexto socio-económico en el que se encuentran.

Dado que la presencia de sobrepeso y de obesidad pregestacionales se han confirmado como los principales factores de riesgo modificables para el desarrollo de DG independientemente del origen étnico, se hace necesario mejorar las estrategias de consejo preconcepcional basadas en las modificaciones del estilo de vida (142).

Estas modificaciones deben aplicarse desde las consultas de Atención Primaria y Ginecología, y deben incidir principalmente en el incremento de la actividad física, el incremento en el consumo de fibra y la reducción de bebidas azucaradas y zumos, con el objetivo de alcanzar una reducción eficaz en el peso corporal antes de la gestación.

## **Estudio 2. Asociación de las concentraciones bajas de 25-hidroxi-vitamina D materna con los parámetros de homeostasis de la glucosa y con los resultados obstétricos y del recién nacido.**

Este segundo estudio describe una asociación entre niveles maternos bajos de 25-OH-vitD durante la gestación con alteraciones en la homeostasis de la glucosa y con resultados obstétricos y perinatales adversos.

Las mujeres con niveles de 25-OH-vitD inferiores a 20 ng/mL en el momento de la prueba de cribado de diabetes gestacional tuvieron 3,93 veces más riesgo de cesárea y 3,31 veces más riesgo de parto pretérmino comparadas con las mujeres con niveles de 25-OH-vitD por encima de 20 ng/mL.

La asociación de niveles bajos de 25-OH-D con marcadores de insulin-resistencia, incremento en el riesgo de prediabetes y diabetes tipo 2 ha sido descrita en varios estudios en los últimos años. Sin embargo, la relevancia de esta asociación y su potencial impacto clínico han sido ampliamente discutidos, teniendo en cuenta los posibles factores de confusión que pueden estar influyendo en esta asociación. La presencia de obesidad ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) y el color de piel más oscuro de algunas etnias son circunstancias bien conocidas que se asocian con niveles más bajos de 25-OH-D (143, 144, 145) y también se asocian a mayor riesgo de diabetes tipo 2.

Los estudios de intervención han sido resumidos en un metaanálisis (146) pero los datos disponibles no pueden demostrar aún una mejora de los parámetros cardiovasculares y de los parámetros asociados como perfil lipídico, homeostasis de la glucosa y tensión arterial.

Entre las mujeres que consultaron en la Unidad de Diabetes Gestacional del HCSC, los principales factores de riesgo identificados para el desarrollo de DG fueron la presencia de obesidad pregestacional, la edad materna y la multiparidad. A pesar de ello, la deficiencia de vitamina D podría tener también un papel relevante en la patogénesis, como se ha sugerido en los últimos años (62, 147-149).

En el presente estudio, niveles de 25-OH-D inferiores a 20 ng/mL se asociaron significativamente con una glucosa basal más elevada y un mayor índice HOMA, representando un estado de mayor insulin-resistencia.

Del mismo modo, los niveles bajos de vitamina D se asociaron significativamente con un nivel más elevado de glucosa 1 hora después de la sobrecarga oral de glucosa, sugiriendo un déficit en la secreción de insulina.

Deben tenerse en cuenta posibles factores de confusión, principalmente el IMC y algunas etnias como la hispana, ya que son factores de riesgo aceptados para el desarrollo de diabetes gestacional.

Nuestro estudio no detectó mayor frecuencia de diabetes gestacional en las mujeres con niveles de 25-OH-D inferiores a 20 ng/mL, sin embargo la asociación de estos niveles bajos con mayor glucosa basal, mayor HOMA y glucosa 1 hora tras sobrecarga se mantuvo significativa tras ajustar por factores de riesgo modificables (entre los que se encuentra el IMC) y por factores no modificables en el análisis de regresión logística. El IMC no parece interferir en la asociación entre vitamina D y parámetros de insulinoresistencia en nuestro estudio probablemente por el hecho de que el IMC de la muestra fue homogéneo y no en el grado de obesidad, con una mediana de 25,7 kg/m<sup>2</sup> (23,2-27,9).

La deficiencia de vitamina D en la gestación puede influir en los resultados del parto y del recién nacido (65). El presente estudio describe por vez primera hasta nuestro conocimiento, una fuerte asociación entre niveles de 25-OH-D por debajo de 20 ng/mL y riesgo incrementado de cesárea y parto pretérmino. Estas asociaciones permanecen tras ajustar por posibles factores de confusión en el análisis de regresión logística.

Los mecanismos por los cuales la deficiencia de vitamina D se asocia a un riesgo incrementado de cesárea y parto pretérmino no son bien conocidos. Una posible explicación es el hecho de que la deficiencia de vitamina D se ha asociado con debilidad muscular proximal (67, 150) y con acción y fuerza muscular subóptimas, por lo que tiene un papel importante en la iniciación del trabajo del parto.

Por otro lado, los niveles de vitamina D han sido relacionados con el estado inmunitario (151) y determinadas infecciones se han asociado a preeclampsia (152), aumentando por tanto el riesgo de cesárea y parto pretérmino. Nuestro estudio no puede aportar datos sobre la prevalencia de infecciones obstétricas o casos de preeclampsia en la muestra, aunque estos aspectos deberían ser evaluados en estudios futuros.

En el momento actual no existen suficientes evidencias para evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D en una gestación normal.

De acuerdo con las últimas recomendaciones de la Endocrine Society, las mujeres embarazadas y con lactancia materna requieren al menos 600 IU/día de vitamina D, y al menos 1500-2000 IU/día de vitamina D pueden ser necesarios para mantener unos niveles de 25-OH-D por encima de 30 ng/mL (69). La estrategia para incrementar eficazmente los niveles de vitamina D en la gestación y si esta acción tendrá efectos en los resultados obstétricos y del recién nacido son áreas de gran interés en vista de las recientes evidencias.

Los datos obtenidos de nuestro estudio aportan dos puntos de corte de 25-OH-D con las mejores combinaciones de sensibilidad y especificidad para cesárea y parto pretérmino: 14 y 16 ng/mL, respectivamente. Esto sugiere que es mandatorio recomendar tratamiento hasta alcanzar al menos esos niveles de vitamina D para obtener mejores resultados del parto y perinatales. El primer paso sería la evaluación de los niveles de vitamina D en las mujeres antes y durante la gestación mediante la determinación de 25-OH-D sérica. En segundo lugar, todas las acciones dirigidas a aumentar los niveles subóptimos de vitamina D deben ser recomendadas. En nuestra población, el tiempo de exposición solar sería difícilmente incrementable, pero la práctica habitual de actividad física al aire libre debería recomendarse enérgicamente antes y durante la gestación, ya que además contribuye al control de peso y por tanto previene las alteraciones en la homeostasis de la glucosa.

Sin embargo, la suplementación exógena de vitamina D es probablemente la acción más eficaz para incrementar los niveles de 25-OH-D en el corto periodo de tiempo de la gestación. Diferentes dosis de colecalciferol han sido ensayadas recientemente (153, 154) pero los datos sobre seguridad para el feto son aún limitados.

Posteriormente al desarrollo de este estudio, han sido publicados varios ensayos clínicos de intervención analizando los efectos de la suplementación de vitamina D durante la gestación sobre el metabolismo de la glucosa y sobre otros parámetros implicados en la diabetes gestacional.

En este estudio de 2013 (155) 54 mujeres con DG fueron aleatorizadas para recibir suplementación de vitamina D (cápsulas de 50.000 UI de colecalciferol en el momento basal y a los 21 días) frente a placebo. La suplementación con vitamina D condujo a una reducción significativa en la glucosa basal plasmática, en la insulina sérica y en el índice HOMA y un aumento significativo en el índice cuantitativo de sensibilidad a insulina (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index). Además se observó una reducción en el colesterol total y LDL. Los parámetros de inflamación y de estrés oxidativo no se vieron modificados por la suplementación con vitamina D.

En otro estudio más reciente publicado en 2014 con 180 pacientes (156) se comparó el efecto de una dosis baja de vitamina D3 (400 UI al día) frente a una dosis alta (5000 UI al día) sobre el metabolismo de la glucosa durante la gestación. La suplementación se inició en la semana 20 de gestación en las mujeres que presentaban niveles de 25-OH-D inferiores a 32 ng/ml. No existió diferencia entre ambos grupos en cuanto a los resultados de la sobrecarga oral de glucosa realizada en semanas 26-28 de gestación. Tampoco se observaron diferencias en cuanto a los parámetros obstétricos. Sin embargo se concluyó que la dosis de 5000 UI de colecalciferol fue bien tolerada y eficaz en la prevención del déficit neonatal en vitamina D.

De acuerdo con nuestros datos, un nivel sérico de 25-OH-D de al menos 16 ng/mL en la gestación sería necesario para optimizar los parámetros obstétricos.

Son necesarios estudios clínicos bien diseñados para determinar la suplementación de vitamina D óptima en dosis y tiempo durante la gestación para alcanzar los niveles deseados.

Hasta la disposición de más evidencias, deberían seguirse las recomendaciones del American College of Obstetrics and Gynecology que propone una suplementación con 1000-2000 IU/día de 25-OH-D en caso de niveles por debajo de 20 ng/mL.

### **Estudio 3. Aplicación de la Telemedicina como nueva aproximación para facilitar el seguimiento de la diabetes gestacional. Comparación frente al seguimiento tradicional con visitas presenciales.**

Este tercer estudio demuestra que el sistema de telemedicina aplicado basado en telefonía móvil e internet puede ser útil en la práctica clínica como alternativa al seguimiento convencional de la diabetes gestacional con visitas presenciales.

En el momento de realización de este ensayo clínico, sólo se habían publicado algunos proyectos a pequeña escala para evaluar la utilidad de la telemedicina en la DG (98-100). Sin embargo, es uno de los grupos de pacientes que más pueden beneficiarse de estos sistemas dada su necesidad de control estricto durante un corto espacio de tiempo, con requerimiento de un alto número de contactos con el profesional sanitario.

El sistema utilizado consiguió reducir de forma significativa el número de visitas presenciales, principalmente en las pacientes insulín-tratadas, sin empeorar la evolución de la gestación ni los resultados del parto y del recién nacido.

La reducción en el número de visitas en persona implica un ahorro importante de tiempo a la paciente y una mejora en su comodidad principalmente en los casos con problemas para acceder a la consulta, ya sea por incompatibilidad con el horario laboral, lejanía respecto al centro sanitario o por necesidad de reposo en determinados momentos del embarazo por prescripción obstétrica (85).

Esta reducción del número de visitas mediante el sistema de telemedicina se hizo más evidente en el subgrupo de pacientes insulín-tratadas, que precisan un mayor número de contactos con el profesional sanitario para el ajuste en la dosis de insulina durante el seguimiento. Se observó una tendencia hacia la insulinización más precoz en el grupo telemedicina, aunque no se alcanzó una diferencia significativa en la semana se inicio de tratamiento con insulina.

El uso del sistema de telemedicina como alternativa a las visitas presenciales no programadas, no determinó diferencias en cuanto a la evolución de la gestación (en términos de los parámetros de control metabólico de la paciente) ni en los parámetros finales parto, y datos del recién nacido, a pesar de la mayor proporción de pacientes insulinizadas en el grupo telemedicina. El grupo de telemedicina presentó una tasa más elevada de cesáreas pero no fue estadísticamente significativa. Por otra parte, la semana de gestación en el momento del parto y las tasas de partos pretérmino, de macrosomía y de morbilidad neonatal fueron similares a los de las mujeres sin DG tratadas en nuestro hospital. Estos datos sugieren que los algoritmos utilizados en nuestra unidad para el manejo de la DG son adecuados para alcanzar resultados equivalentes a los de las mujeres sin DG.

El grado de utilización del sistema de telemedicina por las pacientes fue muy variable, reflejando en la mayoría de los casos su nivel cultural y habilidad en el manejo del sistema. En la visita 1 todas las pacientes asignadas al grupo intervención recibieron información sobre el manejo del sistema y se les recomendó enviar al menos una vez a la semana los valores de glucemia capilar. Para ello no requerían conectarse a internet desde un ordenador, sino simplemente enviar las glucemias desde el teléfono móvil asignado mediante bluetooth, lo que supone un sistema más factible para niveles socioeconómicos más bajos. La opción de enviar a demanda mensajes de texto en general fue infrutilizada por las pacientes. Los mensajes que emitieron durante el seguimiento fueron principalmente en respuesta a cuestiones realizadas por el profesional. Las pacientes prefirieron la entrevista cara a cara o la utilización de la telefonía fija para realizar preguntas que consideraron importantes, probablemente por encontrar más fiables estos medios.

Asimismo, el profesional recurrió a la telefonía fija para contactar con la paciente en ciertos casos, como en el momento de indicar la insulinización o aclarar dudas sobre la realización de las determinaciones de glucemia capilar en los intervalos de tiempo adecuados. En algunos casos, una inadecuada configuración de los horarios de las comidas en el teléfono móvil, dieron lugar a confusión en la interpretación de las cifras de glucemia pre- y postprandiales durante la primera semana de seguimiento, que obligó a consultar con la paciente por telefonía fija.

Sin embargo, la mayoría de las decisiones sobre la dosis de insulina después de su inicio no requirieron visitas presenciales de las pacientes. Los ajustes de las dosis de insulina se realizaban en base a cada 5 perfiles de glucemia capilar, por lo que las dosis se ajustaban cada 5 días. Tres de cada cinco valores fuera de objetivos, indicaba el ascenso de dosis de insulina.

Los profesionales emplearon una media de 10 minutos por paciente en la valoración de los perfiles de glucemia capilar enviados al terminal médico semanalmente y en la emisión de mensajes en respuesta a la interpretación de las cifras. La visita presencial se estima en una duración de 20-30 minutos. Por tanto, la visita telemática estándar supone un ahorro al profesional en el tiempo de consulta, además de un importante ahorro en el tiempo de la paciente, que evita desplazamientos y esperas en la consulta. Este ahorro de tiempo y de ausencias laborales se traduciría en una reducción de los costes globales del proceso de atención al paciente.

Estudios aplicando similares sistemas de telemedicina han documentado una mayor adherencia al tratamiento, dando un importante valor a la telemedicina como instrumento motivador para el paciente (157). También se ha documentado en la literatura una mayor satisfacción con el proceso de tratamiento de la diabetes y mejores resultados en los cuestionarios de calidad de vida en los pacientes que utilizaron estos sistemas (158-161).

En un estudio multicéntrico español de coste-efectividad en el que participó nuestro centro y que evaluó un sistema telemático aplicado al seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1 mal controlada, se observó que la reducción de visitas presenciales en el grupo de intervención no sólo no deterioró la percepción de la calidad de vida del paciente, sino que por el contrario se vieron potenciados para el mejor autocuidado de su enfermedad (162).

La utilización de las visitas telemáticas sustituyendo a las visitas presenciales resultó coste-efectiva, con una reducción significativa en el tiempo empleado, especialmente por el paciente. La reducción del tiempo empleado por el profesional resultó más discreta dado que la utilización del sistema telemático para la interpretación de la

información enviada por el paciente y para su correspondiente respuesta también requirió un tiempo de trabajo.

A pesar de los beneficios potenciales de la telemedicina, su introducción en los protocolos de la práctica clínica actual es aún limitada (163). Algunos centros españoles han conseguido integrar la telemedicina en los procedimientos habituales de atención al paciente diabético, principalmente en el seguimiento de pacientes con diabetes tipo 1, pacientes en edad pediátrica y también en algunos casos en el seguimiento de la mujer diabética gestante, con escasez de datos publicados hasta el momento actual.

El perfeccionamiento de los sistemas de telemedicina mediante el *feedback* de los usuarios es imprescindible para aumentar la confianza del profesional y del paciente en su utilización, y para su implantación de forma progresiva en la práctica clínica.

**Estudio 4. Desarrollo de diabetes mellitus y tolerancia anormal a la glucosa después de haber presentado diabetes gestacional: estudio prospectivo a 3 años, randomizado, basado en la práctica clínica con intervención sobre el estilo de vida.**

Los datos obtenidos en este estudio demuestran que la intervención postparto de mujeres que habían sido diagnosticadas de DG, seguidas y tratadas de forma continuada desde el diagnóstico, induce una reducción en la tasa de aparición de alteraciones en la homeostasis de la glucosa (AHG) aproximadamente en un 25% de los casos, y un 35% en la conversión a DM2.

Esta reducción en la tasa de conversión a DM2 es menor que la referida en otros estudios que utilizaron estrategias de intervención más intensivas sobre población en riesgo, concretamente sobre personas con tolerancia alterada a la glucosa (113-115). Sin embargo nuestra propuesta es más cercana a la práctica diaria habitual.

En primer lugar, tan sólo 33 mujeres, algo más del 10%, fueron excluidas en la primera evaluación postparto por presentar AHG, mientras que otros estudios demuestran tasas superiores al 20% (101), lo que sugiere que la intervención durante la gestación

mantiene sus efectos en la primera evaluación postparto. Las recomendaciones nutricionales de las gestantes en nuestro país son las mismas que las indicadas a la población general, con un modelo de alimentación tipo mediterráneo, sin embargo las gestantes son más sensibles a realizar cambios o a adquirir más adherencia durante ese periodo de la vida. Por tanto, nuestra muestra parte de una situación previa beneficiosa con frecuente adherencia a la dieta mediterránea, pero mejorable con el programa de intervención.

Los estudios de intervención en mujeres con DG previa han sido realizados más tardíamente en el periodo postparto y han incluido tratamiento intensivo con modificaciones del estilo de vida y/o tratamiento farmacológico como troglitazona en el estudio TRIPOD (164) o metformina (165), alcanzando una reducción del 50% en la incidencia de DM 2. Sin embargo, aún no se ha definido cómo trasladar estas intervenciones a la práctica clínica (121, 124, 125).

En nuestro estudio no utilizamos tratamiento farmacológico añadido a los cambios en estilo de vida para asegurar la lactancia materna y por considerar que el periodo del postparto inmediato puede ser un momento de máxima sensibilidad para lograr la adherencia para modificar o mantener los cambios en estilo de vida saludables. Por otro lado está admitido que cuanto más precoz es la intervención, tendrá mayores posibilidades de éxito.

Como cabría esperar, en la primera visita postparto las mujeres realizaban una actividad física limitada. Por ello uno de los principales objetivos de la intervención era garantizar la realización de ejercicio físico supervisado al menos durante un periodo corto de tiempo (10 semanas) cercano al postparto (entre 3-6 meses después del parto). Los efectos beneficiosos de la realización de 50 minutos de actividad física de intensidad moderada realizada durante al menos estos 2 meses pueden mantenerse a largo plazo (166). Es probable que esta intervención pueda influir de forma positiva años después de su aplicación (*legacy effects*) y sea responsable parcialmente de los resultados obtenidos en nuestro estudio.

Sin embargo este tipo de intervención resulta difícil de mantener en el tiempo. Según los datos obtenidos en nuestro estudio, el nivel de actividad física mejoró

significativamente a los 3 años de seguimiento respecto al momento postparto de forma similar en los dos grupos, siendo inferior a lo deseable, lo que sugiere que deben mejorarse las estrategias de supervisión de la actividad física para alcanzar unas cuotas mínimas de participación semanal. Un programa supervisado de actividad física mantenido en el tiempo más allá de los 6 meses postparto podría añadir beneficios importantes en la adherencia al ejercicio.

El sobrepeso es el principal factor de riesgo de DG y recuperar al menos el peso pregestacional es un objetivo fundamental de todos los programas de intervención postgestacional. En nuestro estudio las mujeres del grupo de intervención alcanzan un IMC semejante al pregestacional declarado, mientras que las del grupo control mantienen el peso al mismo nivel que en el periodo postparto.

De igual forma, la intervención induce una mayor reducción de los factores de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, LDL-colesterol, triglicéridos y Apo B, lo que puede estar inducido por la pérdida de peso, por el efecto del ejercicio físico supervisado realizado, o de forma muy probable debido a un patrón nutricional más saludable.

Especial interés han recibido los patrones alimentarios relacionados con la prevención de la DM2 (167-170).

El patrón de consumo de alimentos con carbohidratos de baja carga glucémica y alto contenido en fibra, bajo contenido en grasa saturada y trans, alto contenido en grasa insaturada, junto con el consumo de alcohol en pequeñas cantidades, han sido identificados como los patrones de bajo riesgo para desarrollar DM2 (128, 171).

Con la intervención aplicada en nuestro estudio se objetivó una mejora en la calidad del consumo de grasas, con un aumento significativo en el consumo de grasa insaturada y un descenso en el consumo de grasa saturada. Este patrón favorable en el consumo de grasas saludables es el cambio nutricional que se asoció más significativamente a una situación de homeostasis normal de la glucosa, apoyando las evidencia recientes (172).

Por tanto, es fundamental persistir en la recomendación de consumo frecuente de pescado graso, preferiblemente pescado azul de pequeño tamaño (sardina, boquerón, caballa) o de piscifactoría (salmón, trucha) porque su contenido en metil-mercurio es inferior a los grandes depredadores (como el pez espada, atún, cazón) (173).

Además, debe recomendarse el consumo de frutos secos (principalmente nueces) más de 3 veces a la semana y el consumo diario de aceite de oliva virgen (más de 40 cc) junto con la reducción del consumo de grasa saturada y trans, procedentes de los productos lácteos, de salsas, galletas, pan de molde y de carnes procesadas comerciales. Todo ello resulta crucial para la prevención de la aparición de alteraciones de la glucosa durante el periodo postgestacional. Por otra parte y de acuerdo con las evidencias existentes, este patrón puede mejorar el perfil cardiovascular en este grupo de población a largo plazo (174, 175).

En el análisis de regresión multivariante, el descenso del peso corporal hasta alcanzar el peso pregestacional persiste como factor más importante en la prevención de alteraciones de la glucosa, como es esperable de acuerdo con las evidencias previas (176). Por tanto, las estrategias deben ir dirigidas a este objetivo principal, pudiendo existir múltiples alternativas según los recursos personales y materiales con los que cuenta el centro sanitario.

Permanece aún sin contestar cuál debe ser el seguimiento postgestacional de las mujeres con DG. En nuestro estudio todas las mujeres recibieron la misma intervención durante la gestación y se suministraron las mismas recomendaciones nutricionales y de actividad física y los mismos objetivos a alcanzar en la primera visita postparto. Mientras que el seguimiento de las mujeres con DG está aceptado que debe realizarse en centros especializados durante la gestación como en nuestro estudio, el seguimiento habitual en el postparto de estas mujeres en España lo realizan los médicos de atención primaria básicamente con estrategias de detección precoz y consejos sobre estilo de vida. La intervención realizada en nuestro estudio como alternativa al seguimiento habitual, incluye una educación nutricional como continuación de la realizada durante la gestación, con un mayor número pero razonable de visitas (4 visitas con la nutricionista el primer año y posteriormente anual, y 2 visitas con el médico rehabilitador) y el

programa de ejercicio físico supervisado (presencial 2 días por semana, durante 10 semanas). Probablemente un programa de intervención más intensivo con mayor periodicidad en las visitas médicas y mayor duración de la supervisión de la actividad física con sesiones de refuerzo después de los 6 meses postparto, daría mejores resultados en la prevención de alteraciones de la glucosa a los 3 años postparto respecto al presente estudio. Sin embargo, ello requeriría más recursos materiales y personales, no siempre asumibles en la práctica clínica. La introducción en este periodo postparto de formas alternativas de seguimiento como la telemedicina, que ha demostrado ser viable en el seguimiento de la diabetes gestacional, podría conseguir una reducción de las visitas presenciales, reduciendo costes y desplazamientos al centro sanitario.

El presente estudio aporta evidencia de la eficacia de esta intervención en población en riesgo de DM2 como son las mujeres con antecedente de GDM. El momento más apropiado para realizar esta intervención es probablemente el periodo postparto temprano (7-12 semanas postparto), como una continuación de la intervención realizada durante la gestación, en el que las mujeres están más sensibilizadas (126), y cuando la intervención recibida durante la gestación resulta fundamental en la toma de conciencia sobre el riesgo de diabetes. La interacción frecuente de la mujer gestante con el sistema de salud durante la gestación representa una valiosa oportunidad para iniciar la educación sobre estilo de vida que reportará sin duda beneficios muy relevantes en la salud futura de la madre y su descendencia. La preocupación de la madre por el riesgo de diabetes en sus hijos le motiva de forma decisiva en la adopción de cambios de estilo de vida como la elección de alimentos saludables, formas de cocinado y la incorporación de la actividad física en la rutina diaria. Una vez introducidas estas prácticas en el entorno familiar, serán muy probablemente mantenidas a largo plazo.

Programas de intervención similares al aplicado en este estudio deberían considerarse para su implementación en los protocolos de manejo de la mujer con DG en el periodo post-gestacional. Este tipo de programa induce un incremento razonable en el gasto y puede ser coste-efectivo en la prevención de DM 2 considerando la reducción en la aparición de alteraciones de la glucosa encontrada.



## **VI. CONCLUSIONES**



1. La población inmigrante de etnia hispana que reside en España presenta similares factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional asociados con el estilo de vida que las mujeres españolas.

2. No se encontraron resultados diferentes en cuanto a la evolución de la gestación, del parto y del recién nacido en las mujeres de etnia hispana con diabetes gestacional comparadas con las mujeres españolas que fueron seguidas mediante los protocolos de nuestra unidad.

3. Niveles de 25-hidroxi-vitamina D inferiores a 20 ng/mL se asociaron significativamente con una glucosa basal más elevada, un mayor índice HOMA (mayor insulín resistencia) y un nivel más elevado de glucosa 1 hora después de la sobrecarga oral de glucosa. Sin embargo, estos niveles de vitamina D no se asociaron a una mayor frecuencia de diabetes gestacional.

4. Las mujeres con niveles de 25-OH-vitD inferiores a 20 ng/mL en el momento de la prueba de cribado de diabetes gestacional tuvieron 4 veces más riesgo de cesárea y 3 veces más riesgo de parto pretérmino comparadas con las mujeres con niveles de 25-OH-vitD por encima de 20 ng/mL.

5. El sistema de telemedicina aplicado basado en telefonía móvil e internet resultó ser viable, eficaz y seguro para la monitorización de glucemia capilar en el seguimiento de pacientes con diabetes gestacional frente al seguimiento convencional con visitas presenciales. Su uso no empeoró los datos de control glucémico ni los resultados obstétricos y del recién nacido.

6. La aplicación de un programa de intervención nutricional y un programa de actividad física supervisado en mujeres que presentaron diabetes gestacional redujo la tasa de aparición de alteraciones en la homeostasis de la glucosa en un 25% de los casos, y un 35% en la conversión a diabetes tipo 2 a los tres años de seguimiento.

7. La intervención sobre el estilo de vida en mujeres con antecedente de diabetes gestacional además indujo una mayor reducción del peso corporal y de los factores de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, LDL-colesterol, triglicéridos y Apo B.

8. El descenso del peso corporal hasta alcanzar el peso pregestacional resultó el factor más importante en la prevención de alteraciones de la glucosa a los tres años postparto.

9. El patrón de alimentación que resultó más favorable para la prevención de alteraciones de la glucosa en el periodo postgestacional fue el alto consumo de grasa poliinsaturada junto con el bajo consumo de grasa saturada.

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



1. Metzger BE, Buchanan A, Coustan DR, De Leiva A, Dunbger DB, Hadden DR et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl 2):S251-60.
2. Pendergrass M, Fazoni E, DeFronzo RA. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and gestational diabetes: same disease, another name? *Diabetes Reviews* 1995;3:566-84.
3. Pallardo LF. Concepto, epidemiología y patogenia de la diabetes gestacional. *Diabetes y embarazo. EdikaMed.* 2008. p 15-25.
4. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl 1):S88-90.
5. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31:899-904.
6. Díez JJ, Grande C, Pallardo LF, De la Morena ML, Ibars MT. Detección de diabetes gestacional con la prueba de 50 gramos de glucosa: prevalencia y relación con factores de riesgo. *Med Clin* 1989;93:41-5.
7. Pallardo LF, Grande C. Diabetes Gestacional. *Endocrinología* 1992;39:89-101.
8. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N; 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. *Diabetología* 2005;48:1135-41.
9. IDF Diabetes Atlas. Sixth Edition. 2013-2014, p 44.
10. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, del Valle L, Galindo M, Herraiz MA, Izquierdo N, Rubio MA, Runkle I, Perez-Ferre N, Cusihuallpa I, Jiménez S, García de la Torre N, Fernández, Montañez MC, Familiar C, Calle-Pascual AL. The introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: The St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014. En prensa.
11. Informe demográfico de la población extranjera en la Comunidad de Madrid. January 2011. Observatorio de Inmigración-Centro de estudios y datos. Available:[http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPágina%2FINMI\\_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052](http://www.madrid.org/cs/Satellite?pagename=PortalInmigrante%2FPágina%2FINMI_pintarContenidoFinal&language=es&cid=1142340982052).
12. Barómetro de inmigración en la Comunidad de Madrid. Enero de 2014. <http://www.madrid.org>.

13. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, Leveno KJ. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997;90:869-73.
14. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
15. Martínez Frías M, Bermejo E, Rodríguez Pinilla E, Prieto L, Frías JL. Epidemiological analysis of outcomes of pregnancy in gestational diabetes mothers. *Am J Med Genet* 1998;78:140-5.
16. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, Pettit DJ, Imperatore G, Gabir MM et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risk for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208-11.
17. 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(Suppl 2):S1674-83.
18. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, D'Agostino R, Liese AD, Vehik KS, Venkat Narayan KM, Zeitler P, Hamman RF. Association of Intrauterine Exposure to Maternal Diabetes and Obesity With Type 2 Diabetes in Youth. *Diabetes Care* 2008;31:1422-26.
19. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–79.
20. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
21. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:972-9.
22. Thorpe LE, Berger D, Ellis JA, Bettegowda VR, Brown G, Matte T, Bassett M, Frieden TR. Trends and racial/ethnic disparities in gestational diabetes among pregnant women in New York City, 1990-2001. *Am J Public Health* 2005;95:1536-9.
23. Caughey AB, Cheng YW, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal and paternal race/ethnicity are both associated with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:616.e1-5.
24. Teede H, Harrison CL, The WT, Paul E, and Allan CA. Gestational diabetes: development of an early risk prediction tool to facilitate opportunities for prevention. *Aust N Z J Obstet and Gynaecol* 2011;51:499–504.

25. Solomon CG, Willett WC, Carey VJ, Rich-Edwards J, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus. *JAMA* 1997;278:1078-83.
26. Harder T, Franke K, Kohlkoff R, Plagemann A. Maternal and paternal family history of diabetes in women with gestational diabetes or insulin-dependent diabetes mellitus type 1. *Gynecol Obstet Invest* 2001;51:160-4.
27. Lo JC, Feigenbaum SL, Escobar GJ, Yang J, Crites YM, Ferrara A. Increased prevalence of gestational diabetes mellitus among women with diagnosed polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2006;29:1915-7.
28. Chu SY, Callaghan WM, Kim SY, Schmid CH, Lau J, England LJ. Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:2070-6.
29. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, Nakamura MU, Atallah AN, Moron AF, Valente O. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obesity Reviews* 2009;10:194–203.
30. Hedderson MM, Williams MA, Holt VL, Weiss NS, Ferrara A. Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:409.e1-7.
31. Hedderson MM, Gunderson EP, Ferrara A. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2010;115:597-604.
32. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006;166:543-8.
33. Tobias DK, Zhan C, VanDam RM, Bowers K, Hu FB. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2011;34:223–229.
34. Harizopoulou VC, Kritikos A, Papanikolaou Z. Maternal physical activity before and during early pregnancy as a risk factor for gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* 2010;47(Suppl 1):S83–89.
35. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147-52.
36. Ramos GA, Caughey AB. The interrelationship between ethnicity and obesity on obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1089-93.

37. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.
38. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434-45.
39. Zhang C, Liu S, Solomon CG, Hu FB. Dietary fiber intake, dietary glycemic load, and the risk for gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2006;29:2223-30.
40. Bo S, Menato G, Lezo A, Signorile A, Bardelli C, De Michieli F, Massobrio M, Pagano G. Dietary fat and gestational hyperglycaemia. *Diabetologia* 2001;44:972-8.
41. Zhang C, Schulze MB, Solomon CG, Hu FB. A prospective study of dietary patterns, meat intake and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2604-13.
42. Chen L, Hu FB, Yeung E, Willett W, Zhang C. Prospective study of pre-gravid sugar-sweetened beverage consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2009;32:2236-41.
43. Wang Y, Storlien LH, Jenkins AB et al. Dietary variables and glucose tolerance in pregnancy. *Diabetes Care* 2000;23(4):460-4.
44. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;79:479-86.
45. Radesky JS, Oken E, Rifas-Shiman SL, Kleinman KP, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Diet during early pregnancy and development of gestational diabetes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:47-59.
46. Zhang C, Ning Y. Effect of dietary and lifestyle factors on the risk of gestational diabetes: review of epidemiologic evidence. *American Journal of Clinical Nutrition* 2011;94(Suppl 6):S1975-79.
47. Massachusetts WIC Program. Achieving cross cultural competence. Explore health and dietary patterns of the world. Boston: Massachusetts Department of Public Health; 2001: p 41-6.
48. Mercé Vidal Ibañez. La alimentación del inmigrante. *Diabetes y Etnias. redGEDPS*. 2011. Capítulo 12: p 125-138.
49. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS, Savitz DA, Thorp JM Jr. The association between impaired glucose tolerance and birth weight among black and white women in central North Carolina. *Diabetes Care* 2003;26:656-61.

50. Steinfeld JD, Valentine S, Lerer T, Ingardia CJ, Wax JR, Curry SL. Obesity-related complications of pregnancy vary by race. *J Maternal Fetal Med* 2000;9:238-41.
51. Kieffer EC, Tabaei BP, Carman WJ, Nolan GH, Guzman JR, Herman WH. The influence of maternal weight and glucose tolerance on infant birthweight in Latino mother-infant pairs. *Am J Public Health* 2006;96:2201-8.
52. Homko CJ, Sivan E, Nyirjesy P, Reece EA. The interrelationship between ethnicity and gestational diabetes in fetal macrosomia. *Diabetes Care* 1995;18:1442-5.
53. Nicholson WK, Fox HE, Cooper LA, Strobino D, Witter F, Powe NR. Maternal race, procedures, and infant birth weight in type 2 and gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2006;108:626-34.
54. Esakoff TF, Caughey AB, Block-Kurbisch I, Inturrisi M, Cheng YW. Perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus by race/ethnicity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:422-6.
55. Chung JH, Voss KJ, Caughey AB, Wing DA, Henderson EJD, Major CA. Role of patient education level in predicting macrosomia among women with gestational diabetes mellitus. *Journal of Perinatology* 2006;26:328-32.
56. Johnson D, Jin Y, Truman C. Influence of Aboriginal and socioeconomic status on birth outcome and maternal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:633-40.
57. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307-14.
58. Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57.
59. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2017-29.
60. Liu S, Song Y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005;28:2926-32.
61. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19:666-71.
62. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25:678-84.

63. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, Williams MA. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2008;3:e3753.
64. Makgoba M, Nelson S, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-Hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34:1091-93.
65. Prentice, A. Micronutrients and the bone mineral content of the mother, fetus and newborn. *J. Nutr.* 2003;133:1693–99.
66. Specker, B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(Suppl 6):S1740–47.
67. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between severe vitamin D deficiency and primary caesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:940-45.
68. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007;137:447-52.
69. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Rerrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
70. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
71. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-57.
72. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768-73.
73. Metzger BE, Coustan DR and the Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl 2):S161-7.
74. Pennison EH, Egerman RS. Perinatal outcomes in gestational diabetes: a comparison of criteria for diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1118-21.
75. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;78:69-77.

76. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
77. Standards of medical care in diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S11-61.
78. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1): S14-65.
79. Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2011;70:450-6.
80. Pérez Ferre N, Fernández D, García J, González C, Galindo M, Levy I. *Uso de Telemedicina en el seguimiento de la persona con diabetes*. Ed. Mayo. ISBN: 978-84-9905-022-5.
81. Picón MJ and Pérez Ferre N. *La Telemedicina aplicada a la atención diabetológica*. Monográfico del Grupo de Nuevas Tecnologías de la Sociedad Española de Diabetes: *Tecnologías Aplicadas a la Diabetes 2010*. Ed: SED (Sociedad Española de Diabetes). Pág. 173-200. ISBN: 978-84-692-8997-6.
82. Pérez-Ferre N and Calle-Pascual AL. Overview of Telemedicine Applications in the Follow-Up of the Diabetic Patient. *Advances in Telemedicine: Applications in Various Medical Disciplines and Geographical Regions*. Georgi Graschew and Theo A. Roelofs (Ed.), 2011. ISBN: 978-953-307-161-9. InTech. Available from: <http://www.intechopen.com/articles/show/title/overview-of-telemedicine-applications-in-the-follow-up-of-the-diabetic-patient>.
83. DCCT Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;329:977-86.
84. Pérez Ferre N, Fernández MD, Galindo M, Velasco MV, Fernández de la Cruz MJ, Calle Pascual AL. *Asistencia a los pacientes con diabetes mediante Telemedicina*. Estudio Piloto de Telemedicina aplicada a la Diabetes Gestacional mediante telefonía móvil. Monográfico de conclusiones del III Congreso de la Federación Española de Diabetes, 2008:39-42. ACINDES. Ed. Médica AWWE.
85. Chase P, Pearson JA, Wightman C, Roberts M, Odenberg AD, Garg SK. Modem transmission of glucose values reduces the cost and the need for clinic visits. *Diabetes Care* 2003;26:1475-9.

86. Montori VM, Helgemoe PK, Guyatt GH, Dean DS, Leung TW, Smith SA, Kudva YC. Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control. *Diabetes Care* 2004;27:1088-94.
87. Kwon HS, Cho JH, Kim HS, Song BR, Ko SH, Lee Jm et al. Establishment of blood glucosa monitoring system using the Internet. *Diabetes Care* 2004;27:478-83.
88. Kwon HS, Cho JH, Kim HS, Lee JH, Song BR, Oh JA. Development of web-based diabetic patient management system using short message service (SMS). *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66S:S133-7.
89. Tasker AP, Gibson L, Franklin V, Gregor P, Greene S. What is the frequency of symptomatic mild hypoglycemia in type 1 diabetes in the young?: assessment by novel mobile phone technology and computer-based interviewing. *Pediatric Diabetes* 2007;8:15–20.
90. Bellazzi R, Arcelloni M, Bensa G, Blankenfeld H, Brugués E, Carson E, Cobelli C, Cramp D. Design, methods, and evaluation directions of a multi-access service for the management of diabetes mellitus patients. *Diabetes Technol and Ther* 2003;5:621-29.
91. Bellazzi R, Arcelloni M, Ferrari P, Decata P, Hernando E, García A. Management of patients with diabetes through information technology: tools for monitoring and control of the patients' metabolic behaviour. *Diabetes Technol and Ther* 2004;6:567-78.
92. McMahon GT, Gomes H, Hohne SH, Hu TMJ, Levine BA, Colin PR. Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1624-9.
93. Kim C, Kim H, Nam J, Cho M, Park J, Kang E, Ahn C, Cha B, Lee E, Lim S, Kim K, Lee H. Internet Diabetic Patient Management Using a Short Messaging Service Automatically Produced by a Knowledge Matrix System. *Diabetes Care* 2007;30:2857-8.
94. Azar M, Gabbay R. Web-based management of diabetes through glucose uploads: has the time come for telemedicine? *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:9-17.
95. Blanchet KD. Telehealth and diabetes monitoring. *Telemed J E Health* 2008;14:744-6.
96. Whitten PS, Mair FS, Haycox A, May CR, Williams TL, Hellmich S. Systematic review of cost effectiveness studies of telemedicine interventions. *BMJ* 2002; 324:1434-7.

97. Verhoeven F, Van Gemert-Pijnen L, Dijkstra K, Nijland N, Seydel E, Stehouder M. The contribution of teleconsultation and videoconferencing to diabetes care: a systematic literature review. *J Med Internet Res* 2007;9:e37.
98. Hernando ME, Gómez EJ, Corcoy R, del Pozo F. Evaluation of DIABNET, a decision support system for therapy planning in gestational diabetes. *Comput Methods Programs Biomed* 2000;62:235-48.
99. Kruger DF, White K, Galpern A, Mann K, Massirio A, McLellan M, Stevenson J. Effects of modem transmission of blood glucose data on telephone consultation time, clinic work flow, and patient satisfaction for patients with gestational diabetes mellitus. *J Am Acad Nurse Pract* 2003;15:371-5.
100. Homko CJ, Santamore WP, Whiteman V, Bower M, Berger P, Geifman-Holtzman O, Bove AA. Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:297-306.
101. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773-9.
102. Feig D, Zinman B, Wang X, Hux J. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ* 2008;179:229-34.
103. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-8.
104. Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:972-9.
105. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1314-9.
106. Moses RG. The recurrence rate of gestational diabetes in subsequent pregnancies. *Diabetes Care* 1996;19:1348-50.
107. Moses RG, Shand JL, Tapsell LC. The recurrence of gestational diabetes: could dietary differences in fat intake be an explanation? *Diabetes Care* 1997;20:1647-50.
108. Pallardo LF. Evolución postparto de la diabetes gestacional. *Diabetes y embarazo. EdikaMed*. 2008. p 268-280.
109. Pallardo LF, Herranz L, García Ingelmo T, Grande C, Martín Vaquero P, Jáñez M. Early postpartum metabolic assessment in women with prior gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1053-8.

110. Lauenborg J, Hansen T, Moller Jensen D, Vestergaard H, Molsted-Pedersen L, Hornnes P. *Diabetes Care* 2004;27:1194-9.
111. Shumei Yun, Nisreen H. Kabeer, Bao-Ping Zhu, Ross C. Brownson. Modifiable Risk Factors for Developing Diabetes Among Women With Previous Gestational Diabetes. *Centers for Disease Control and Prevention* 2007;4:1-8.
112. Cho NH, Lim S, Jang HC, Psark HK, Metzger BE. Elevated homocysteine as a risk factor for the development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:2750-5.
113. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
114. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
115. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
116. Diabetes Prevention Program Research Group\*. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–86.
117. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J, on behalf of the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: the follow-up results of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–9.
118. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li HL, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783–9.
119. Gillies C, Abrams K, Lambert P, Cooper N, Sutton A, Hsu R, Khunti K. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people

with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 10;334(7588):299.

120. Diabetes Prevention Program Research Group\*.10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–86.

121. Gabbe SG, Landon MB, Warren-Boulton E, Fradkin J. Promoting health after gestational diabetes: a National Diabetes Education Program call to action. *Obstet Gynecol* 2012;119:171-6.

122. Ferrara A, Ehrlich SF. Strategies for diabetes prevention before and after pregnancy in women with GDM. *Curr Diabetes Rev* 2011;7:75-83.

123. Case J, Willoughby D, Haley-Zitlin V, Maybee P. Preventing type 2 diabetes after gestational diabetes. *Diabetes Educ* 2006;32:877-86.

124. Retnakaran R, Qi Y, Sermer M, Connelly P, Zinman B, Hanley A. Gestational Diabetes and Postpartum Physical Activity: Evidence of Lifestyle Change One Year After Delivery. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18:1323–9.

125. England L, Dietz P, Njoroge T, Callaghan W, Bruce C, Buus R, Williamson D. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;365:e1-8.

126. Ferrara A, Hederson M, Albright C, Ehrlich S, Quesenberry C, Peng T et al. A pregnancy and postpartum lifestyle intervention in women with gestational diabetes mellitus reduces diabetes risk factors. *Diabetes Care* 2011;34:1519-25.

127. Sung-Hoon Kim, Moon-Young Kim, Jae-Hyug Yang, So-Young Park ,Chang Hoon Yim, Ki Ok Han, Hyun Koo Yoon, Sunmin Park, Nutritional risk factors of early development of postpartum prediabetes and diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Nutrition* 2011;27:782–788.

128. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Arós F, Ruiz-Gutiérrez V, Ros E. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care* 2011;34:14-19.

129. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA. The PREDIMED

Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

130. Durán A, Martín P, Runkle I, Pérez N, Abad R, Fernández M, Del Valle L, Sanz MF, Calle-Pascual AL. Benefits of self-monitoring blood glucose in the management of new-onset type 2 diabetes mellitus. St Carlos Study: A prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *J Diabetes* 2010;2:203-11.

131. García de la Torre N, Durán A, Del Valle L, Fuentes M, Barca I, Martín P, Montañez C, Perez-Ferre N, Abad R, Sanz F, Galindo M, Rubio MA, Calle-Pascual AL. Early management of type 2 diabetes based on a SMBG strategy: the way to diabetes regression-the St Carlos study : A 3-year, prospective, randomized, clinic-based, interventional study with parallel groups. *Acta Diabetol* 2013;50:607-14.

132. Schaefer-Graf UM, Kjos SL, Fauzan OH, Buhling KJ, Siebert G, Buhner CB, Ladendorf B, Dudenhausen JW, Vetter K. A randomized trial evaluating a predominately fetal growth-based strategy to guide management of gestational diabetes in caucasian women. *Diabetes Care* 2004;27:297–302.

133. Food Intake and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1078-80.

134. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association. Diabetes Nutrition and Complications Trial: trends in nutritional pattern between 1993 and 2000 and targets of diabetes treatment in a sample of Spanish people with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:984–87.

135. The Diabetes and Nutrition Study Group of the Spanish Diabetes Association. Diabetes Nutrition and Complications Trial: adherence to the ADA nutritional recommendations, targets of metabolic control, and onset of diabetes complications. A 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *J Diabetes Complic* 2006;20:361–66.

136. Ana M. Ramos-Leví, Natalia Pérez-Ferre, M. Dolores Fernández, Laura del Valle, Elena Bordiu, Ana Rosa Bedia, Miguel A. Herraiz, M. José Torrejón, and Alfonso L. Calle-Pascual. Risk Factors for Gestational Diabetes Mellitus in a Large Population of Women Living in Spain: Implications for Preventative Strategies. *Intern J Endocrinol*. Volume 2012, Article ID 312529. doi:10.1155/2012/312529.

137. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, Luthy DA. Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal

recreational physical activity before and during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159:663-70.

138. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Radesky JS, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Association of physical activity and inactivity before and during pregnancy with glucose tolerance. *Obstet Gynecol* 2006;108:1200-7.

139. Hans S, Middleton P, Crowther CA. Exercise for pregnant women for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009021.

140. Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucía A, Ruiz JR. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2013;47:630-6.

141 Colberg SR, Castorino K, Jovanovic L. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 2013;4:256-62.

142. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2012;10:47.

143. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-93.

144. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, HolickMF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1:74–76.

145. Hintzpeter B, Scheidt-Nave C, Müller MJ, Schenk L, Mensink GB. Higher prevalence of vitamin D deficiency is associated with immigrant background among children and adolescents in Germany. *J Nutr* 2008;138:1482–90

146. Elamin MB, Elnour NOA, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, Liu H, Lane MA, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Hensrud DD, Murad MH, Montori VM. Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Metab* 2011;96:1931-42

147. Senti J, Thiele DK, Anderson CM. Maternal vitamin D status as a critical determinant in gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012;41:328-38.

148. Alzaim M, Wood RJ. Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Nutr Rev* 2013;71:158-67.

149. Poel YH, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2012;23:465-9.

150. Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
151. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80–90.
152. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:7–22.
153. Hollis B, Johnson D, Hulsey T, Ebeling M, Wagner C. Vitamin D Supplementation During Pregnancy: Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26:2341-57.
154. Urrutia R, Thorp J. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24. DOI:10.1097/GCO.0b013e3283505ab3.
155. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013;98:1425-32.
156. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A, McLean M. Vitamin D Supplementation and the Effects on Glucose Metabolism During Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care* 2014 Apr 23. [Epub ahead of print].
157. Trief PM, Izquierdo R, Eimicke JP et al. Adherence to diabetes self care for white, African-American and Hispanic American telemedicine participants: 5 year results from the IDEATel project. *Ethn Health* 2013;1:83-96
158. Mair F and Whitten P. Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine. *British Medical Journal* 2000;320:1517–20.
159. Long AF, Gambling T, Young RJ, Taylor J, Mason JM. Acceptability and satisfaction with a telecare approach to the management of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:283–89.
160. Trief PM, Sandberg J, Izquierdo R, et al. Diabetes management assisted by telemedicine: patient perspectives. *Telemedicine and e-Health* 2008;14:647–55.
161. Bakken S, Grullon-Figueroa L, Izquierdo R, et al. Development, validation, and use of English and Spanish versions of the telemedicine satisfaction and usefulness

questionnaire. *Journal of the American Medical Informatics Association* 2006;13:660–67.

162. Esmatjes E, Jansá M, Roca D, Pérez-Ferre N, Del Valle L, Martínez-Hervás S, Ruiz de Adana M, Linares F, Batanero R, Vázquez F, Gomis R, de Solá-Morales O. The efficiency of Telemedicine to optimize metabolic control in patients with type 1 diabetes mellitus: Telemed Study. *Diabetes Technol Ther* 2014; Feb 2014. [Epub ahead of print].

163. Franc S, Daoudi A, Mounier S et al. Telemedicine: what more is needed for its integration in everyday life? *Diabetes Metab* 2011;37(Suppl 4):S71-77.

164. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RS. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-2803.

165. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774-79.

166. Hordern M, Dunstan D, Prins J, Baker M, Fiatarone M, Coombes J. Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from exercise and sport science Australia. *J Science and Med Sport* 2012;15:25-31.

167. Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001; 345:790-97.

168. Nettleton JA, Steffen LM, Ni H, Liu K, Jacobs DR Jr. Dietary patterns and risk of incident type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2008;31:1777-82.

169. Martín Rojas-Marcos P, del Valle L, Fuentes Ferrer M, Runkle I, Duran A, Perez-Ferre N, Bordiú E, Cabrerizo L, Calle-Pascual AL. The lifestyle patterns in a Mediterranean population and its association with diabetes mellitus. MOPOR Case Control Study. *Obes Metab* 2010;6:69-75.

170. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, Karmally W, Mayer-Davis EJ, Wylie-Rosett J, Yancy WS. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434-45.

171. Martínez-González MA, de la Fuente-Arrillaga C, Núñez-Córdoba JM, Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Vázquez Z, Benito S, Tortosa A, Bes-Rastrollo M. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing diabetes: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.
172. Virtanen J, Mursu J, Voutilainen S, Uusitupa M, Tuomainen TP. Serum Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Men: The Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study. *Diabetes Care* 2014;37:189-196.
173. Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiriwardena CJ, Kleinman K, Hu H, and Gillman M. Maternal Fish Intake during Pregnancy, Blood Mercury Levels, and Child Cognition at Age 3 Years in a US Cohort. *Am J Epidemiol* 2008;167:1171–81.
174. Hu FB: The Mediterranean diet and mortality: olive oil and beyond. *N Engl J Med* 2003;348:2595-96.
175. Covas MI, Konstantinidou V, Fitó M. Olive oil and cardiovascular health. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;54:477-82.
176. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–7.

# **ANEXO**





Contents lists available at ScienceDirect

## Diabetes Research and Clinical Practice

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)

International Diabetes Federation



### Brief report

## A Telemedicine system based on Internet and short message service as a new approach in the follow-up of patients with gestational diabetes

Natalia Pérez-Ferre\*, Mercedes Galindo, M<sup>a</sup> Dolores Fernández, Victoria Velasco, M<sup>a</sup> José de la Cruz, Patricia Martín, Laura del Valle, Alfonso L. Calle-Pascual

Endocrinology and Nutrition Department, San Carlos University Hospital, Madrid, Spain

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 21 April 2009

Received in revised form

20 June 2009

Accepted 1 December 2009

Published on line 30 December 2009

##### Keywords:

Telemedicine

Short message service

Cellular phone

Gestational diabetes

#### ABSTRACT

To evaluate the feasibility of a Telemedicine system based on Internet and short message service in the follow-up of patients with gestational diabetes. Compared to control group, Telemedicine group reduced 62% the number of unscheduled face-to-face visits, and 82.7% in the subgroup of insulin-treated patients, improving patient satisfaction, and achieving similar pregnancy and new born outcomes.

© 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Telemedicine-based systems have been increasingly developed in the last decades in order to facilitate the monitoring of diabetes [1–6]. The main objective of these systems is to provide a tool to improve the quality of care through a closer communication between the patient and the professional. In the special situation of gestational diabetes (GDM), the patient requires a very tight glycaemic control during a short period of time that will be critical in reducing maternal and delivery complications and newborn outcomes.

The objective of this pilot study is to assess the feasibility of a Telemedicine system in the treatment of patients with GDM compared to traditional face-to-face visits.

### 2. Materials and methods

#### 2.1. Patients

A prospective randomised interventional study with two parallel groups was designed. All women diagnosed as having GDM according to Carpenter–Coustan criteria before 28 weeks of gestation and referred to San Carlos University Hospital (HCSC) from June to December 2007 were invited to participate in the study, 100 signed written informed consent and 97 completed the study. The study was approved by the Ethical Committee of our institution

Women were instructed as regards nutritional habits and self-monitoring of capillary blood glucose (SMBG). One week

\* Corresponding author at: Endocrinology and Nutrition Department, 1<sup>a</sup> S. St. Carlos University Hospital, c/ Profesor Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, Spain. Tel.: +34 913303281; fax: +34 913303140.

E-mail address: [nataliaferre79@gmail.com](mailto:nataliaferre79@gmail.com) (N. Pérez-Ferre).

0168-8227/\$ – see front matter © 2009 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

doi:10.1016/j.diabres.2009.12.002

later, SMBG values were evaluated and patients were randomised 1:1 in two groups (control and Telemedicine), according to age and obstetric history. Those patients most likely to require insulin were allocated to the Telemedicine group. The travel distance or convenience in getting to the clinic were not taken into account for the randomisation.

Women received a meter (Accu-Chek Compact Plus) with a mobile phone (Nokia E50-1). The phone has a preinstalled application that allows the transmission of SMBG values to the central database through short message service (SMS). This application has also an interface that allows the infrared transmission of the glucose values stored in the meter to the cellular phone. Diabetes team evaluated patients' data accessing into Emminens Conecta Plus Web Application ([www.emminens.com](http://www.emminens.com)). Four face-to-face visits were scheduled until delivery. Between scheduled visits, patients from both groups had the possibility of visits as required with the healthcare team without prior appointment (unscheduled visits).

## 2.2. Statistical analysis

The study had 80% power to detect a 20% difference (percentage of patients achieving HbA1c values <5.8%) between groups at 5% significance. Non-parametric Mann-Whitney and Kruskal-Wallis test were carried out to detect significant differences between groups.

## 3. Results

All women achieved HbA1c values <5.8% during pregnancy. The Telemedicine group transferred a median of 94 (34–127; Q1–Q3) values per patients of SMBG. Five patients (10.2%) were

not able to transmit any data. The professional posted a median of 5 (3–9) text messages per patient (Table 1). There was some kind of fault in the data transmission of 10 patients (20.4%), which forced the health professional to use the telephone to contact the patient. The major defects detected were caused by the use of the meter (modification of the hour configuration that blocked the transmission of successive glucose values, or inadequate use of the meter), pitfalls of the mobile terminal (not appropriate configuration of the meal-times, not receiving text messages), or problems with the web application. The patients had access to a telephone service to solve the fault in the transmission.

The use of Telemedicine services compared with conventional monitoring reduced by 62% the number of unscheduled face-to-face visits ( $0.38 \pm 0.68$  vs  $1 \pm 1.35$  per patient;  $p < 0.03$ ) and 82.7% ( $0.50 \pm 0.73$  vs  $2.89 \pm 1.05$  per patient;  $p < 0.001$ ) in the subgroup of insulin-treated women (Table 2). Differences in gestation, delivery and new born outcomes were not found.

## 4. Discussion

The present study shows that the Telemedicine system based on mobile technology and the Internet applied to the monitoring of GDM is feasible in clinical practice. A significant reduction in the number of visits was reported, mainly in the insulin-treated patients. This means a significant saving of time. A trend toward an earlier insulinitation in the Telemedicine group was observed, but did not reach a significant difference in the week starting insulin treatment. The use of the Telemedicine system as an alternative to unscheduled face-to-face visits did not determine differences in the evolution of pregnancy, delivery nor in the newborn outcomes, despite the higher proportion of patients using insulin

**Table 1 – Use of the Telemedicine system.**

Telemedicine contacts	From patients to health care providers	From health care providers to patients
Number of SMBG values	93.12 ± 70.77	
Number of SMS	1.63 ± 3.87	6.39 ± 4.84
Content of the SMS	Answers about diet (60%) Questions about diet (10%) Questions about insulin (5%) Need of strips for the meter (10%) Reporting technical problems (9%) Other issues (6%)	Positive reinforcement (40%) Questions about diet (30%) Reminding transfer (15%) Need of insulin (6%) Adjusting insulin dosage (4%) Other issues (5%)

Data are mean ± SD or (%). SMBG, self-monitoring blood glucose values; SMS, short message service

**Table 2 – Visits to the clinic.**

	Control group	Telemedicine group	p
Total population (n)	48	49	
Face-to-face Visits	4.34 ± 1.73	3.98 ± 0.99	0.733
Unscheduled visits	1 ± 1.35	0.38 ± 0.68	0.033
Insulin-treated patients	9 (18.75%)	17 (34.69%)	0.013
Gestational weeks at insulinitation	28.22 ± 3.80	27.73 ± 3.13	0.727
Face-to-face visits	6.22 ± 1.48	4.25 ± 0.93	0.002
Unscheduled visits	2.89 ± 1.05	0.50 ± 0.73	0.0001

Data are mean ± SD or n (%)

in the Telemedicine group. Patients who were unable to transmit any data had a lower educational level, difficulties with the language, or were not used to new technologies. In contrast to other studies using similar Telemedicine-based services [7,8], the patient does not require to access to a website being important in the group of patients with low resources.

The option to send text messages was underused by patients. The messages posted during the follow-up were mainly in response to questions from the professional. In some cases, an inappropriate setting of meal times in the mobile phone could lead to confusion in the interpretation of the pre- and postprandial blood glucose values during the first week of monitoring, which led to consultation with the patient by phone.

Professionals employed an average of 10 min per patient in the assessment of capillary blood glucose profiles sent to the terminal and the doctor weekly broadcast messages in response to the interpretation of the data. Therefore, the standard telematic visit saves time to the professional and patients resulting in a reduction of the overall costs of the process of patient care.

When the Telemedicine system was offered, patients accepted the proposal in a positive way and showed their satisfaction at the end of the follow-up as previously referred [9,10]. They highly appreciated the possibility to communicate with the healthcare team as required.

## 5. Conclusions

We conclude that this Telemedicine system can be a useful tool in the treatment of diabetic patients, as long as a complement to conventional face-to-face monitoring, especially in cases requiring a tighter glycaemic control, or with difficulties to access to the medical centre. An improvement of the overall system quality and a more accurate and longer training period prior to the use, would be desirable to reduce technical problems.

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

## Acknowledgement

This work was supported by grants from *Fundacion para Estudios Metabolicos*.

Data from the manuscript have been partially presented at 2nd International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, Athens, Greece, February 25–28, 2009 (abstract no. 261).

## REFERENCES

- [1] V.M. Montori, P.K. Helgemoe, G.H. Guyatt, D.S. Dean, T.W. Leung, S.A. Smith, et al., Telecare for patients with type 1 diabetes and inadequate glycaemic control, *Diabetes Care* 27 (2004) 1088–1094.
- [2] H.S. Kwon, J.H. Cho, H.S. Kim, B.R. Song, S.H. Ko, J.m. Lee, et al., Establishment of blood glucose monitoring system using the Internet, *Diabetes Care* 27 (2004) 478–483.
- [3] H.S. Kwon, J.H. Cho, H.S. Kim, J.H. Lee, B.R. Song, J.A. Oh, Development of web-based diabetic patient management system using short message service (SMS), *Diabetes Res. Clin. Pract.* 66S (2004) S133–S137.
- [4] G.T. McMahon, H. Gomes, S.H. Hohne, T.M.J. Hu, B.A. Levine, P.R. Colin, Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes, *Diabetes Care* 28 (2005) 1624–1629.
- [5] R. Bellazzi, M. Arcelloni, P. Ferrari, P. Decata, E. Hernando, A. Garcia, Management of patients with diabetes through information technology: tools for monitoring and control of the patients' metabolic behaviour, *Diabetes Technol. Ther.* 6 (2004) 567–578.
- [6] C. Kim, H. Kim, J. Nam, M. Cho, J. Park, E. Kang, et al., Internet diabetic patient management using a short messaging service automatically produced by a knowledge matrix system, *Diabetes Care* 30 (2007) 2857–2858.
- [7] M. Azar, R. Gabbay, Web-based management of diabetes through glucose uploads: has the time come for telemedicine? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 83 (2009) 9–17.
- [8] K.H. Yoon, H.-S. Kim, A short message service by cellular phone in type 2 diabetic patients for 12 months, *Diabetes Res. Clin. Pract.* 79 (2008) 256–261.
- [9] F. Mair, P. Whitten, Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine, *BMJ* 320 (2000) 1517–1520.
- [10] A.F. Long, T. Gambling, R.J. Young, J. Taylor, J.M. Mason, PACCTS Team, Acceptability and satisfaction with a telecare approach to the management of type 2 diabetes, *Diabetes Care* 28 (2005) 283–289.