

Studio osservazionale e di intervento di educazione alimentare in popolazione con pregresso diabete gestazionale a rischio per sviluppo di diabete mellito tipo 2: risultati preliminari.

Observational study and nutritional educational intervention in women with previous gestational diabetes at risk of type 2 diabetes mellitus development: preliminary results.

Valentina De Mori¹, Elena Menegola¹, Giancarla Meregalli², William Pedrini³, Annalisa Balini², Denise Berzi², Giulia Buonaiuto², Rita Carpinteri², Antonio C. Bossi².

¹Università degli Studi di Milano, Corso di Laurea Magistrale in Biologia applicata alle scienze della nutrizione; ²U.O. Malattie Metaboliche e Diabetologia, AO Treviglio (BG); ³Servizio di Dietetica; A.O. Treviglio.

Corrispondenza: dr.ssa De Mori Valentina,

Unità Operativa Malattie Metaboliche e Diabetologia,

Azienda Ospedaliera “Ospedale Treviglio Caravaggio” di Treviglio,

Piazzale Ospedale 1, 24047 Treviglio (BG)

Tel. 0363 424385

e-mail: demorivalentina@gmail.com

Parole Chiave: Diabete gestazionale, diabete mellito di tipo 2, follow-up, educazione alimentare, prevenzione.

Key words: gestational diabetes, type 2 diabetes mellitus, follow-up, nutritional education, prevention.

Riassunto

Il diabete gestazionale (GDM) è un'intolleranza ai carboidrati, con iperglicemia di gravità variabile, che compare durante la gravidanza. Le donne affette da GDM presentano maggior rischio di sviluppare sindrome metabolica o diabete mellito tipo 2 (DMT2). Scopo dello studio: esaminare fattori di rischio associati a alterazioni del metabolismo glucidico in donne con pregresso GDM. Pazienti e metodi: sono state richiamate le pazienti con gravidanza complicata da GDM seguite nell'ambulatorio di Diabetologia tra il 2007 e il 2011. Sono stati raccolti: anamnesi, dati antropometrici ed ematochimici, abitudini alimentari e stile di vita. Sono stati consigliati dosaggi dei

principali parametri glico-metabolici e la compilazione di un diario alimentare di 3 giorni per valutare l'intake energetico, glucidico, proteico, lipidico percentuale giornaliero. E' stata valutata la conoscenza delle pazienti dei contenuti in macronutrienti degli alimenti. Risultati: di 255 donne arruolabili hanno aderito 63 italiane, 3 nordafricane: età al concepimento (anni) $34,1 \pm 4,7$, attuale $39,6 \pm 4,9$; peso (Kg) pregravidico $67,6 \pm 15,0$ e BMI $25,7 \pm 5,0$; peso attuale $69,7 \pm 16,5$ e BMI (kg/m^2) $26,6 \pm 5,4$; glicemia basale (mg/dL) $94,5 \pm 18,9$ alla settimana gestazionale (SG) media $20,8 \pm 6,8$; glicemia basale $106,7 \pm 33,6$ al follow-up. Il 12% delle donne al controllo presentava già un DMT2 conclamato, il 24 % una glicemia basale compresa tra 100- e 125 mg/dL. L'OGTT post-partum è stato eseguito solo dal 10,6 % delle donne, mentre il 56% ha effettuato regolari esami ematici. Peso ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,05$) e glicemia basale ($p < 0,005$) sono risultati allo stato attuale significativamente aumentati rispetto alla condizione pregravidica. Tra i fattori di rischio emergono la familiarità per il DMT2 e uno scorretto stile di vita. Conclusioni: i valori ematici ed antropometrici rilevati appaiono peggiorati rispetto alla condizione pregravidica, con conseguente aumento dei fattori di rischio per la sindrome metabolica o DMT2. In futuro ci proponiamo di svolgere controlli dopo 3 e 6 mesi per verificare l'efficacia dell'intervento educativo che si sta operando sulle pazienti.

Summary

Gestational diabetes mellitus (GDM) is an intolerance to carbohydrates, with varying severity of hyperglycaemia, which appears during pregnancy. GDM is a risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (DMT2) later in life. Aim: to examine risk factors associated with abnormal glucose metabolism in women with previous GDM. Patients and Methods: patients with pregnancy complicated by GDM between 2007 and 2011 were recalled. Medical history, anthropometric data and blood chemistry, eating habits and lifestyle were collected. Blood examination for principal glyco-metabolic parameters was recommended, and filling out a three days food diary to assess daily energy intake of carbohydrates, proteins, and fats was proposed. Patients' knowledge about macronutrient content in foods was also evaluated. Results: 255 women (63 Italian, 3 North African) were recalled: age (years) at conception was 34.13 ± 4.75 (mean \pm SD); 39.62 ± 4.95 at final observation; pre-pregnancy weight (Kg) was 67.65 ± 15.07 , with BMI (kg/m^2) 25.75 ± 5.01 ; current weight 69.71 ± 16.51 , with BMI 26.66 ± 5.46 ; fasting plasma glucose (FPG: mg/dL) was 94.52 ± 18.99 at gestational week (SG) 20.84 ± 6.88 ; FPG was 106.73 ± 33.63 at follow-up. During time observation, 12% of women developed T2DM, 24% showed impaired fasting glucose (IFG). Only 10.6% of women were screened within 6 months from delivery. Weight ($p < 0,05$), BMI ($p < 0,05$) and FPG ($p < 0,005$) were significantly increased at follow-up if compared to pre-pregnancy condition. Among risk factors, familiarity for T2DM and improper lifestyle emerged. Conclusions: in women

who suffered from GDM, metabolic blood levels and anthropometric parameters appear worsened after pregnancy, leading to increased risk for metabolic syndrome or T2DM. We plan to carry out future evaluations to verify the effectiveness of the performed educational intervention.

Introduzione

Il diabete gestazionale (GDM - gestational diabetes mellitus) è stato definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come un'intolleranza ai carboidrati, con iperglicemia di gravità variabile, che compare o che viene diagnosticata per la prima volta durante la gravidanza⁽¹⁾. Questa definizione è indipendente dal tipo di terapia e non accenna al fatto che questa condizione possa persistere o ricomparire dopo il parto⁽²⁾. Inoltre questa definizione mostra l'eterogeneità del GDM che comprende sia forme di diabete misconosciuto preesistente e non conclamato, che il diabete insorto effettivamente durante la gravidanza. Le differenze riguardano anche le possibili evoluzioni dopo il parto. In genere si assiste a un ritorno alla condizione di euglicemia pregravidica, anche se una minoranza di soggetti presentano un'immediata evoluzione del diabete gestazionale in diabete mellito di tipo 2. La sua incidenza, molto variabile in letteratura, a causa dei diversi criteri diagnostici utilizzati, dei differenti metodi di screening e delle diverse caratteristiche della popolazione, riguarda circa il 6-7% di tutte le gravidanze nei Paesi Occidentali, ma può arrivare fino al 14% in alcune regioni nord-americane^(3,4). Negli Stati Uniti, annualmente, si calcolano tra le 150.000 e le 160.000 gravidanze complicate da GDM, in Europa sono circa 150.000 all'anno. Dai dati epidemiologici italiani è emersa una prevalenza del 2,3%, ma non è omogenea su tutto il territorio. Infatti risulta essere maggiore nel Nord Italia (Lombardia 12,7%, Veneto 10,8%) e minore nel Sud e nel Centro (Toscana 6,32 %, Umbria 5,6%)⁽⁵⁾. L'incidenza aumenta con l'età e con altri fattori di rischio tra cui presenza di GDM in precedenti gravidanze (in cui il tasso di recidiva nelle successive gravidanze giunge fino all'85%), alterata tolleranza glucidica, obesità pregravidica, pregressa macrosomia fetale, familiarità per diabete mellito, sindrome dell'ovaio policistico e appartenenza a etnie ad elevata incidenza di DMT2 (popolazioni dell'Asia meridionale, afro-caraitiche e del Medio Oriente). Da tempo è ormai noto che donne affette da GDM presentano un rischio maggiore di sviluppare alterazioni metaboliche come DMT2 o di insulino-resistenza dovute: al declino della funzione delle cellule β pancreatiche, soprattutto nei primi 5 anni dopo il parto⁽⁶⁾; a livelli più elevati di fattori di rischio cardiovascolare: colesterolo, trigliceridi, fibrinogeno e proteina C reattiva aumentati, HDL ed adiponectina minori rispetto alle donne con gravidanza non patologica (6); a un'incidenza di sindrome metabolica tre volte maggiore (27%) rispetto alle donne con gravidanza normale (8,2%)⁽⁷⁾. In donne che hanno presentato GDM è pertanto necessario attuare programmi di follow-up e strategie di prevenzione al fine di ridurre il rischio di sviluppo del diabete mellito di tipo 2 e di altre anomalie

metaboliche e cardiovascolari correlate⁽⁸⁾. Le diverse società scientifiche diabetologiche (American Diabetes Association - ADA, European Association for the Study of Diabetes - EASD, Società Italiana di Diabetologia - SID) raccomandano che le donne con GDM vengano rivalutate mediante l'esecuzione di una curva da carico (OGTT: Oral Glucose Tolerance Test) dopo 6-10 settimane dal termine della gravidanza al fine di rilevare possibili persistenti anomalie glicemiche. Le donne che risultano avere un'alterata glicemia a digiuno o una ridotta tolleranza ai glucidi dovrebbero ripetere l'OGTT dopo un anno, mentre quelle con test normale alla prima valutazione post-partum dovrebbero, secondo gli Standard Italiani per la Cura del Diabete del 2014, ripeterlo regolarmente ogni 3 anni⁽⁹⁾. Tuttavia, secondo dati recenti, meno del 40% delle donne si sottopone allo screening dopo il parto^(10, 11, 12). Il follow-up di questa popolazione rappresenta un'importante occasione di prevenzione della malattia diabetica. Tuttavia sono poco chiare le raccomandazioni di intervento da parte delle diverse società scientifiche. Non ne esistono di peculiari per le donne con pregresso GDM, ma vengono inglobate nelle indicazioni per la prevenzione primaria del DMT2⁽⁹⁾. In generale, un sano stile di vita (regolare attività fisica e adeguato peso corporeo con eventuale calo ponderale) rappresenta un cardine per prevenire o posticipare la comparsa del DMT2, anche nelle donne con pregresso GDM, come dimostrato in un sottogruppo dello studio Diabetes Prevention Program⁽¹³⁾. In questo studio si è voluto indagare la comparsa di alterazioni del metabolismo glucidico (sia DMT2, sia Impaired Fasting Glucose: IFG) in donne con pregresso GDM, esaminare i fattori di rischio che determinano la comparsa di tali alterazioni e impostare un intervento educativo in merito allo stile di vita e alle abitudini alimentari delle donne, per valutarne poi l'efficacia alla fine dei 3 incontri proposti ai soggetti.

Pazienti e metodi

Sono state selezionate 255 donne che hanno avuto una gravidanza complicata da GDM tra gli anni 2007 e 2011 che sono state seguite presso l'ambulatorio per la cura del Diabete Gestazionale dell'Unità Operativa di Diabetologia e Malattie Metaboliche dell'Azienda Ospedaliera "Ospedale Treviglio-Caravaggio" di Treviglio. Dopo essere state contattate telefonicamente, le donne che hanno accettato sono state invitate a presentarsi in ambulatorio dove, al momento dell'accesso, hanno firmato il consenso informato. Lo studio, infatti, è stato approvato dal Comitato Etico della provincia di Bergamo. La diagnosi di GDM è stata posta secondo i criteri vigenti nel periodo della gravidanza. In particolare, fino al 2010 è stato utilizzato un iter diagnostico in due fasi, con minicarico da 50 g di glucosio e, se positivo, un carico da 100 g, secondo i criteri di Carpenter e Coustan; dal mese di Marzo 2010 la diagnosi è stata posta secondo i criteri dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), eseguendo un solo OGTT da 75 g. Sono state escluse dallo

studio donne con diabete mellito preesistente alla gravidanza. Alle donne, nel momento in cui si presentavano in ambulatorio, veniva chiesta la compilazione di un questionario composto da tre parti: la prima riguardante l'anamnesi fisiologica (con numero di parti normali o complicati da GDM, numero di aborti) e familiare del soggetto (in particolare familiarità per DMT2), l'eventuale regolare esecuzione di esami ematochimici; la seconda parte conteneva informazioni riguardanti lo stile di vita (tabagismo, frequenza della pratica dell'attività fisica); infine, nell'ultima parte venivano indagate le abitudini alimentari, come il consumo giornaliero di frutta e verdura, di alcolici, il numero di pasti e spuntini assunti normalmente nell'arco delle 24 ore. Il questionario è stato progettato per definire, velocemente, lo stile di vita e le abitudini alimentari del soggetto. Ogni donna ha partecipato a un colloquio personale in modo da ottenere informazioni circa l'età al momento del concepimento, il peso e il BMI prima della gravidanza, l'incremento ponderale in gravidanza, la tipologia di parto (eutocico o cesareo), le caratteristiche dei neonati al momento della nascita (peso, lunghezza, Apgar score, episodi di ipo-iperglicemia) ed attuali, la condizione socio-economica, l'uso cronico di farmaci, la presenza di patologie pregresse o in atto. Sono stati valutati dati ematochimici recenti e l'esito dell'OGTT 75 g, eventualmente eseguito dopo 6-10 settimane dal parto, come raccomandato dalle principali linee guida nazionali ed internazionali per la cura del GDM. Se era trascorso un periodo più lungo di 12 mesi dall'esecuzione di esami ematochimici, di 1 anno per un OGTT patologico o 3 anni se normale, veniva richiesto alla donna di eseguirli nuovamente. Sono stati valutati anche la glicemia basale, l'emoglobina glicata, il quadro lipidico (colesterolo totale, HDL, trigliceridi e LDL calcolato). Durante l'incontro sono state registrati i dati antropometrici quali: peso, altezza, BMI (kg/m^2), massa grassa (misurata attraverso il misuratore di massa adiposa OMRON BF306 ed espressa in valore percentuale), circonferenza vita e fianchi. Di ogni donna sono state indagate le abitudini alimentari tramite un'anamnesi nutrizionale effettuata utilizzando due metodologie: il recall delle 24 ore e la compilazione del diario alimentare della durata di 3 giorni. Ogni donna ha, infine, partecipato a un incontro di educazione alimentare suddiviso in tre parti. Nella prima parte, conoscitiva, si indagavano le abitudini alimentari e lo stile di vita. La parte centrale consisteva nella fase didattica in cui venivano introdotti i gruppi dei macronutrienti, illustrando la differenza dell'assimilazione dei carboidrati semplici e complessi, l'importanza della fibra, le regole base della sana alimentazione applicate alla popolazione a rischio per DMT2 e l'importanza del saper scegliere la qualità dei nutrienti contenuti negli alimenti. Nell'ultima fase veniva proposta un'attività interattiva in cui la donna doveva dividere in gruppi gli alimenti che venivano presentati in modo da avere informazioni riguardo le conoscenze in ambito alimentare e correggere le abitudini scorrette, al fine di migliorare la qualità dell'alimentazione personale.

Risultati

Hanno firmato il consenso informato per la partecipazione allo studio 66 donne (98% italiane e 2% di altra nazionalità) pari al 25,8% dell'intera casistica, le cui caratteristiche basali sono riportate in **Tabella 1**. I valori sono espressi come media \pm deviazione standard. I dati clinici relativi alla gravidanza sono stati estrapolati sia dalla cartella ambulatoriale cartacea che dal software gestionale MyStar Connect. Se non recentemente eseguito e se non controindicato (dalla presenza di DMT2), ad ogni donna è stato consigliato un OGTT 75 g al fine di valutarne lo stato glico-metabolico attuale. Al primo incontro, non essendo ancora disponibili i risultati della curva da carico, è stata valutata la sola glicemia basale che ha evidenziato come già il 12% delle donne presentava criteri diagnostici per DMT2, il 24% mostrava livelli glicemici compatibili con diagnosi di IFG; il 64% risultava avere un valore minore di 100 mg/dL (**Figura 1**). Di ogni donna sono stati registrati i dati antropometrici sia pre-gravidici che attuali. Sono state confrontate le differenze tra il peso medio espresso in Kg e tra il BMI dal momento pre-gravidico al follow-up. Le differenze tra le medie sono state valutate mediante "test t di Student" per dati appaiati. E' stata considerata statisticamente significativa una $p < 0.05$ a due code. Per l'elaborazione statistica è stato utilizzato il software "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS). Si è osservato un aumento significativo del peso corporeo ($p < 0.05$) e quindi del BMI ($p < 0.05$) dal momento pregravidico ad ora (**Figura 2**). Anche il quadro ematochimico ha mostrato un significativo aumento dei valori glicemici (glicemia basale $p < 0.005$) nel tempo trascorso dalla gravidanza all'osservazione attuale (**Figura 2**). Anche il quadro lipidico è da monitorare nel tempo dal momento che rappresenta un fattore di rischio indipendente per le patologie cardiovascolari. Attraverso la compilazione del diario alimentare e del questionario si sono valutati i fattori di rischio che, oltre al GDM, predispongono le donne allo sviluppo di DMT2 nel corso degli anni. La maggioranza dei soggetti (75,76%) presenta familiarità per la patologia, però i fattori di rischio maggiormente presenti comprendono lo stile di vita e le abitudini alimentari scorrette: è emerso, infatti, che le donne per la maggior parte adottano comportamenti (sedentarietà o ridotta attività fisica, tabagismo, errate abitudini alimentari) che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare e metabolico (**Tabella 2**). Ogni donna ha partecipato a un incontro di educazione alimentare in cui sono state valutate le conoscenze in ambito dietetico. L'incontro aveva come fine quello di migliorare le personali conoscenze in ambito nutrizionale, per comprendere l'importanza della corretta scelta, conservazione e cottura degli alimenti. Alla fine di ogni incontro venivano fornite le regole di base per una sana alimentazione.

Discussione e Conclusioni

Nella maggioranza delle gravidanze complicate da GDM, dopo il parto si ritorna ad una condizione di normalità, ma le donne rimangono maggiormente esposte al rischio di sviluppare sindrome metabolica, IFG e DMT2 nel corso della vita. Per poter attuare un piano preventivo sarebbe importante, già al momento della gravidanza, rendere consapevoli le donne del rischio a cui saranno esposte in futuro. Per fare questo, le donne dovrebbero essere educate a riconoscere i fattori di rischio modificabili, e spinte ad intervenire su di essi, motivandole a svolgere uno stile di vita sano e a mantenere corrette abitudini alimentari, verificando, infine, l'efficacia dell'intervento fatto. Le donne con pregresso GDM arruolate nel presente studio, però, non si sono dimostrate consapevoli del rischio a cui sono sottoposte: infatti, solamente il 26% delle donne richiamate hanno aderito alla valutazione e, di queste, solo il 10,6 % aveva effettuato un OGTT come consigliato dopo il parto, peraltro senza mai ripetere il test diagnostico negli anni successivi.

Nel corso dello studio è stata inizialmente esaminata la comparsa di alterazioni del metabolismo glucidico attraverso la valutazione di un prelievo ematico. E' stata, infine, consigliata l'esecuzione dell'OGTT 75 g, a tutte le donne che hanno firmato il consenso informato. Un quarto delle donne che hanno avuto parti complicati da GDM tra gli anni 2007 e 2011, presentano un quadro di IFG, mentre il 12% presenta già DMT2. Probabilmente sarebbe stato possibile prevenire questa situazione sensibilizzando maggiormente la popolazione fin dal primo accesso in ambulatorio al momento della gravidanza. Successivamente, abbiamo valutato i fattori di rischio per indagarne la correlazione con alterazioni del metabolismo glucidico. I fattori di rischio non sempre possono essere modificati con un intervento. Infatti, tra i fattori di rischio per lo sviluppo del DMT2 o di alterazioni metaboliche, oltre alla presenza del GDM, abbiamo indagato la familiarità per la patologia, che risulta essere presente nella quasi totalità delle donne. Ci siamo poi concentrati maggiormente sui fattori su cui potevamo svolgere un intervento efficace. Dal questionario e dall'anamnesi nutrizionale è emerso, infatti, che le donne non conducono uno stile di vita sano e non seguono corrette abitudini alimentari, nonostante durante il pregresso stato gravidico avessero ricevuto adeguata educazione sanitaria (Tabella 3). Quasi il 20% fuma almeno una sigaretta al giorno, solo il 29% pratica attività fisica in modo costante, il 15% ha dichiarato di consumare alcolici quotidianamente e solamente il 20% consuma il quantitativo giornaliero di frutta e verdura consigliato dalle linee guida della sana alimentazione. Dopo aver identificato i fattori di rischio per lo sviluppo di DMT2 è stato studiato un intervento volto alla diminuzione dei fattori classificati come modificabili. I dati finora raccolti possono essere considerati quali risultati basali di uno studio (attualmente in corso) che prevede una rivalutazione a distanza di 3 e 6 mesi dei parametri antropometrici, dello stile di vita e delle abitudini alimentari. Il risultato atteso consiste nel raggiungimento di un miglioramento dei fattori di rischio per lo sviluppo del DMT2 e delle alterazioni metaboliche ad esso correlate. Sarebbe sicuramente

interessante poter valutare anche come fattore di rischio l'etnia di appartenenza della popolazione, dal momento che le donne di nazionalità non italiana con GDM sono in rapido aumento. Fino ad ora, però, sono state riscontrate difficoltà sia nel rintracciare le donne di nazionalità non italiana, sia nel superare le barriere linguistiche e culturali con coloro che si sono presentate in ambulatorio. Nella popolazione con GDM valutata, un quarto delle donne erano immigrate nel nostro paese, ma è stato possibile comunicare solamente con il 6% di loro. Di queste, solo 3 pazienti si sono presentate in ambulatorio. Abbiamo quindi progettato di proporre interventi adeguati alle diverse culture, semplificati e fruibili, in modo da non trascurare la salute futura di questa popolazione ad alto rischio per lo sviluppo di DM2.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014 Jan; 37 Suppl1:514-80.
2. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003; vol.26 no.suppl 1 S103-S105.
3. Lapolla A, Dalfrà MG, Lencioni C, Di Cianni G. Epidemiology of diabetes in pregnancy: a review of Italian data. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Dec; 17(6):358-67.
4. Jovanovic L, Pettitt DJ. Gestational diabetes mellitus. *JAMA* 2001 Nov 28; 286(20):2516-8.
5. Di Cianni G, Benzi L, Casadidio I, Orsini P, Rossi L, Fontana G, et al. Screening of gestational diabetes in Tuscany: results in 2000 cases. *Ann. Ist. Sup. Sanità* 1997;33(3):389-91.
6. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009 May 23; 373(9677):1773-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
7. Verma A, Boney C, Tucker R, Vohr B. Insulin resistance syndrome in women with prior history of gestational diabetes mellitus; *J Clin Endocrin Metab* 2002 Jul; 87(7):3327-35.
8. Di Cianni G, Ghio A, Resi V, Volpe L. Gestational diabetes mellitus: an opportunity to prevent Type 2 diabetes and cardiovascular disease in Young women. *Women's Health* 2010; 6(1):97-105.
9. AMD-SID-Diabete Italia. Standard italiani per la cura del diabete mellito, Linee guida e raccomandazioni. 2014.
10. Kim C, Newton KM, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 Oct;25(10):1862-8.

11. Mc Closkey L, Berntein J, Winter M, Iverson R, Lee-Parritz A. Follow-up of gestational diabetes mellitus in an urban safety net hospital: missed opportunities to launch preventive care for women. *J Womens Health (Larchmt)* 2014 Apr; 23(4): 327-34. doi: 10.1089/jwh.2013.4628.
12. Bao W, Tobias DK, Bowers K, Chavarro J, Vaag A, Grunnet LG, et al. Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2014 Jul, 174(7):1047-55 doi:10.1001/jamainternmed.2014.1795 .
13. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in woman with a history of gestational diabetes: effect of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Dec; 93(12):4774-4779.