

Auswirkungen auf Mutter und Kind

Gestationsdiabetes

Die Prävalenz des Gestationsdiabetes (GDM) nimmt zu und steigt entsprechend der Zunahme von Übergewicht und Adipositas in der Allgemeinbevölkerung. Ziel der Betreuung ist es, – nach einem positiven Screening auf GDM – Schwangerschaftskomplikationen für Mutter und Kind frühzeitig zu erkennen und zu behandeln. Über den positiven Einfluss von Lifestyle-Massnahmen auf die spätere Gesundheit von Mutter und Kind sollte die Familie informiert werden.

+ La prévalence du diabète gestationnel est en constante augmentation. Elle suit l'augmentation du surpoids et de l'obésité dans la population générale. Après un dépistage positif – qui est recommandé pour toutes les femmes enceintes – la prise en charge a comme objectif de reconnaître et de traiter le plus vite possible les complications de la grossesse pour la mère et l'enfant. Une grande attention doit être portée à l'information donnée à la famille sur l'influence positive des mesures de changement de style de vie pour la santé ultérieure de la mère et de l'enfant.

Gestationsdiabetes (GDM) ist eine Glukosetoleranzstörung, die erstmals in der Schwangerschaft auftritt oder diagnostiziert wird. Die Prävalenz des GDM steigt und liegt je nach Ethnizität und Screeningmethode bei 0,6–22% (1,2). Neben einer genetischen Prädisposition, unterschiedlichen Umweltfaktoren und dem steigenden Alter der Mutter sind die Gründe hierfür die zunehmend ungesunde Ernährung und körperliche Inaktivität und damit eine epidemische Zunahme an Übergewicht und Adipositas. Laut Angaben des 6. Schweizer Ernährungsberichts des Bundesamtes für Gesundheit waren 20,8% der weiblichen Schweizer Bevölkerung im



Dr. med. Evelyn A. Huhn
Basel



Dr. med.
Anna Margareta Wagner
Basel

Jahr 2012 übergewichtig und 7.8% adipös. GDM und seine Kurz- und Langzeitfolgen gehören damit zu den relevanten Gesundheitsthemen der Zukunft.

Auswirkungen auf Schwangerschaft und Geburt sowie Langzeitrissen

Das mütterliche Überangebot an Glukose führt über eine fetale Hyperglykämie zu einer gesteigerten Insulinsekretion beim Fetus. Die anabole Wirkung des Insulins führt zu einer gesteigerten Fettproduktion, einer reduzierten Glykogenolyse in der Leber und erhöhtem Glykogengehalt in Nieren, Skelett- und Herzmuskel mit den bekannten Folgen der Makrosomie und Organomegalie. Eine fetale Polyurie führt zu Polyhydramnion. Die Prävalenz der Makrosomie verdoppelt sich bei Schwangeren mit GDM und normalem Body Mass Index (BMI) von 7,7 auf 13,6%, bei übergewichtigen Frauen erhöht sie sich von 12,7 auf 22,3% (3). Die Folgen der Makro-

TAB. 1 Empfohlene Gewichtszunahme anhand des Ausgangs-BMIs (Institute of Medicine (IOM) Guidelines 2009 (30))

Ausgangs-BMI	Einlingsschwangerschaft		Zwillingsschwangerschaft
	Gesamte Gewichtszunahme in kg	Gewichtszunahme 2. und 3. Trimenon in kg/Woche	Gesamte Gewichtszunahme in kg
< 18.5:	12–18	0,5–0,6	Nicht vorhanden
18,5–25:	11,5–16	0,4–0,5	16,8–24,5
25–30:	6,8–11,4	0,2–0,3	14–22,7
>30:	5–9	0,2–0,3	11,3–19

Hierbei wird von einer durchschnittlichen Gewichtszunahme von 0,5–2kg im ersten Trimenon ausgegangen.

somie sind Schulterdystokie mit/ohne Plexusparese, kindliche Frakturen, höhergradige mütterliche Verletzungen, eine erhöhte Rate an vaginal/abdominal operativen Entbindungen und postpartale Hämorrhagie (4–6). Gestationsdiabetikerinnen haben ein erhöhtes Risiko, an Präeklampsie zu erkranken. Die Insulinresistenz scheint dieses Phänomen zu begünstigen (7–9). Der Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Präeklampsie ist aber weiterhin ungeklärt. Durch eine Behandlung des GDM wird das Risiko für Makrosomie, Schulterdystokie und Präeklampsie reduziert (10, 11). Das Risiko perinataler Mortalität und intrauterinen Fruchttods scheint vor allem mit einer schlechten mütterlichen Blutzuckereinstellung zusammenzuhängen (12–14). Girz et al. berichteten trotz

guter Blutzuckereinstellung (15) über eine intrauterine Fruchtodrate von 7,7/1000 im Vergleich zur Normalbevölkerung von 4,8/1000. Ausserdem haben Neugeborene von Schwangeren mit GDM ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypocalcämie, Hypomagnesämie, Polycythämie sowie Atemnotsyndrome und/oder Kardiomyopathien (16).

Langzeitfolgen für das Neugeborene sind die Entwicklung von junglichem Übergewicht, Glukoseintoleranz und metabolischem Syndrom (17–19). Neben dem erhöhten Risiko von 35–69%, in der nächsten Schwangerschaft erneut an einem GDM zu leiden (20, 21), hat eine Schwangere mit GDM ein siebenfach erhöhtes Risiko, später an Diabetes Typ 2 zu erkranken (22). Bis zu 50% aller Frauen mit GDM werden innerhalb von 22–28 Jahren an Diabetes Typ 2 erkranken (23). Diese Komplikationen und Langzeitrisiken können aller Voraussicht nach durch eine frühzeitige Entdeckung von GDM und entsprechender Therapie positiv beeinflusst werden.

Take-Home Message

- ◆ Nicht nur die Schwangere mit GDM hat ein erhöhtes Risiko, später an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken. Auch das Neugeborene hat ein erhöhtes Risiko für Übergewicht, Diabetes mellitus Typ 2 und metabolisches Syndrom. Eine Prävention in der Schwangerschaft und danach mittels Lifestyle-Massnahmen wird diese metabolische „Einbahnstrasse“ voraussichtlich positiv beeinflussen
- ◆ Ein universelles Screening mittels OGTT 75 g und den IADPSAG-Grenzwerten wird in den 24.–28. SSW empfohlen. Bei entsprechender Risikoanamnese soll bereits in der Frühschwangerschaft auf das Vorliegen eines präexistenten Diabetes untersucht werden (siehe Expertenbrief No. 37 der Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe)
- ◆ Eine Behandlung des Gestationsdiabetes mittels Diät, Sport und/oder Insulintherapie beeinflusst das Geburtsoutcome positiv
- ◆ Stillende Schwangere mit GDM können ihr Risiko, später an Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, um bis zu 40% reduzieren

Message à retenir

- ◆ La parturiente avec un diabète gestationnel a un risque accru de développer un diabète sucré de type 2 plus tard dans sa vie, mais pas seulement: Le nouveau-né également court un risque accru de souffrir plus tard de surpoids, de développer un diabète sucré et/ou un syndrome métabolique. Il est probable qu'une prévention par des mesures de changement de style de vie déjà pendant la grossesse et (pour la mère et l'enfant) par la suite permet de réduire ce risque et d'éviter aux deux de „s'engouffrer dans cette voie métabolique à sens unique“
- ◆ Un screening universel pour le diabète gestationnel avec 75g de glucose pur par voie orale est recommandé entre la 24^{me} et 28^{me} semaine de grossesse. En présence de facteurs de risque, la recherche d'un diabète préexistant doit être recommandée déjà en début de grossesse (cf. l'avis d'experts No 37 de la société de discipline gynécologie suisse SSGO)
- ◆ Le traitement du diabète gestationnel, par des mesures diététiques et des changements de style de vie (par ex. sport) et/ou Insulinothérapie influence positivement „l'outcome“ obstétrical
- ◆ L'allaitement permet à une femme avec diabète gestationnel de réduire considérablement le risque de développer plus tard dans sa vie un diabète sucré de type 2 (jusqu'à 40%)

Screeningempfehlungen

Vor 50 Jahren legten O'Sullivan und Mahan Grenzwerte für den oralen Glukosetoleranztest (oGTT) (damals noch als Zweistufentest mit 50 g und 100 g Glucose) für das zweite und dritte Trimenon fest. Die diagnostischen Grenzwerte basierten auf dem mütterlichen Risiko, acht Jahre nach der Schwangerschaft einen Diabetes Typ 2 zu entwickeln, und waren nicht prädiktiv für ein schlechtes Geburtsoutcome (24). Die Prävalenz des GDM lag mit diesem Test bei 2,5%.

Seit 2011 hat die Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, SGGG, die neuen diagnostischen Kriterien der IADPSAG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (25)) von 75 g oGTT übernommen, die auf einer Beobachtungsstudie von 2008 basieren (26). Die „Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome“ (HAPO)-Studie beschrieb zum ersten Mal eine kontinuierliche Assoziation zwischen mütterlichen Glukosewerten und ansteigendem Geburtsgewicht sowie dem Wert des C-Peptids, einem Insulinabbauprodukt, im Nabelschnurblut als Mass für das neonatale Hypoglykämierisiko. Die neuen diagnostischen Schwellenwerte wurden aufgrund des relativen Risikos (odds ratio) von 1.75 für kindliche Makrosomie und eines erhöhten C-Peptidwerts festgelegt. Daraus ergibt sich folgende empfohlene systematische Screeningmethode:

75 g Glukosetoleranztest in den 24.–28. Schwangerschaftswochen mit folgenden Grenzwerten aus venösem Plasma bei nüchterner Schwangeren:

- ▶ Nüchternwert ≥ 5.1 mmol/l
- ▶ Blutzucker nach einer Stunde ≥ 10.0 mmol/l
- ▶ Blutzucker nach zwei Stunden ≥ 8.5 mmol/l

Mit diesen neuen oGTT-Grenzwerten wird eine Prävalenz von 17,8% für GDM erwartet. Um einen präexistenten Diabetes in der Frühschwangerschaft zu erkennen, wird entweder die Bestimmung eines Nüchternblutzuckers (BZ $\geq 7,0$ mmol/l) oder zweimalig eine zufällige Blutzuckermessung von $\geq 11,1$ mmol/l empfohlen, wenn ein oder mehrere folgender Risikofaktoren vorliegen:

- ▶ Adipositas (BMI ≥ 30)
- ▶ Bestimmte ethnische Herkunft (Lateinamerika, Asien ...)
- ▶ Positive Familienanamnese für Diabetes Typ 2 (Verwandschaft ersten Grades)
- ▶ Positive persönliche Anamnese eines GDM
- ▶ Syndrom der polyzystischen Ovarien

Das universelle GDM-Screening und die intensivere Betreuung der Schwangeren durch Ernährungsberater, Endokrinologen sowie Hebammen und Geburtshelfer führen zu einer Zunahme der Arbeitsbelastung und der Gesundheitskosten. Studien haben gezeigt, dass die neuen Grenzwerte nur kosteneffektiv wären, wenn die Behandlung des GDM entweder die Diabetesinzidenz nach der Geburt (27) oder das Präeklampsie- oder Kaiserschnitt-risiko (28) senken würde. Prospektive Studien hierzu fehlen zurzeit.

Prä- und peripartale Interventionsmöglichkeiten

Die Komplikationen von Mutter und Kind werden direkt beeinflusst durch Ausmass und Qualität der diätetischen oder medikamentösen Blutzuckereinstellungen in der Schwangerschaft. Primär besteht die Therapie aus Beratung zur gesunden Ernährung, körperlicher Aktivität (29) und optimaler Gewichtszunahme in der Schwangerschaft (30) (Tab. 1) in Zusammenarbeit mit den mitbetreuenden Ernährungs- und Diabetesberatern und -beraterinnen sowie Diabetologen und Diabetologinnen.

Werden unter dieser konservativen Therapie keine Blutzuckernormwerte erreicht, wird eine Insulintherapie (siehe Empfehlung der Schweizer Gesellschaft für Diabetologie (31)) empfohlen. Kleine Interventionsstudien zu einer Intensivierung der Therapie, je nach sonographisch geschätztem, fetalem Abdomenumfang, konnten eine Senkung der Rate an Small for Gestational Age, SGA- sowie Large for Gestational Age, LGA-Kindern zeigen (32, 33). Eine moderate Hyperglykämie der Mutter wurde hierbei in Kauf genommen. Der Benefit für diese Herangehensweise muss jedoch in grösseren Studien weiter untersucht werden.

Am Termin können Schwangere mit GDM mit guter Stoffwechsellage und keinen zusätzlichen Risiken exspektativ betreut werden. Eine randomisiert kontrollierte Studie konnte zeigen, dass die Geburtseinleitung am Termin von Schwangeren mit insulinpflichtigem GDM die Rate an grossen Kindern ≥ 90 . Perzentile von 23% auf 10% signifikant senken kann (34). Es gab keinen Unterschied bezüglich der Rate an Sectiones, Schulterdystokie, neonataler Hypoglykämie und peripartaler Mortalität. Eine grosse Beobachtungsstudie bemerkte neben der Reduktion der fetalen Makrosomie eine Abnahme der Schulterdystokie von 10% auf 1,4% nach Geburtseinleitung zwischen 38 bis 39 Schwangerschaftswochen bei Frauen mit insulinpflichtigem GDM (35). Die aktuelle Studienlage ist jedoch unzureichend, so dass keine evidenzbasierte Empfehlung zum Priming gegeben werden kann. Einer diätetisch gut eingestellten Schwangeren, ohne zusätzliche Risiken, kann die Empfehlung zur Einleitung in 41+0 SSW gemäss den SGGG-Richtlinien „Überwachung und Management bei Überschreitung des Geburtstermins“ gegeben werden. Die amerikanische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie empfiehlt wegen der erhöhten Rate an Schulterdystokie, bei einem kindlichen Schätzwert ≥ 4500 g der Schwangeren eine Sectio caesarea anzubieten (36). Jedoch müssten 588 Sectiones bei Schwangeren mit GDM durchgeführt werden, um ein Kind mit permanenter Plexusparese zu verhindern.

Bei Neugeborenen von Müttern mit GDM mit wiederholten Blutglukosewerten $< 1,5$ mmol/l wurden subtile Entwicklungsdefizite und Verhaltensauffälligkeiten beschrieben (37). Eine Prävention der kindlichen Hypoglykämie ist die kindliche Frühernährung in den ersten Lebenstagen gemäss den Leitlinien der

Schweizer Gesellschaft für Neonatologie. Das Neugeborene sollte, beginnend ab der ersten Lebensstunde, alle 3 Stunden zusätzlich zum Stillen an der Brust Säuglingsmilch (5 ml/kgKG) erhalten. Säuglingsmilch hat gegenüber Maltodextrinlösung den Vorteil, dass es die Insulinsekretion nicht steigert. Blutzuckerkontrollen sollen bei erhöhtem Risiko für Hypoglykämien nüchtern innerhalb der ersten Lebensstunde vorgenommen werden.

Erstmals konnte eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigen, dass Stillen über mindestens drei Monate das mütterliche Risiko, an einem späteren Diabetes mellitus Typ 2 zu erkranken, um 40% senken kann. 304 Frauen mit GDM wurden hierfür über einen Zeitraum von 19 Jahren beobachtet (38). Das Stillen scheint sowohl die periphere Insulinsensitivität wie auch die Insulinsekretion aus der Bauchspeicheldrüse zu steigern (39). Daher sollten Frauen nach GDM dringend zum Stillen ermutigt werden.

Die Chancen nutzen

Wegen des erhöhten mütterlichen Diabetes-mellitus-Typ-2-Risikos und wegen der Maskierung eines anderen Diabetestyps (Diabetes Typ 2, MODY) wird ein Screening nach Ende der Stillzeit und Einsetzen der ersten Periode empfohlen. Einfacher ist aber die grundsätzliche Durchführung eines Nüchternzuckers (≥ 7 mmol/l) oder eines 75 g oGTTs (≥ 11.1 mmol/l nach 2 Stunden) 6–12 Wochen postpartal. Je nach Risiko soll ein Screening alle 1–3 Jahre mit einem Nüchternzucker oder HbA1c-Wert durchgeführt werden (40).

Zurzeit gibt es zahlreiche laufende Studien zu Ernährungs- und Sportinterventionen in der Schwangerschaft, die mitunter auch neue technische Möglichkeiten wie eine Unterstützung per App auf Mobiltelefonen ausnutzen. Leider wird jedoch die einmalige Chance, die Familie in primärer Diabetesprävention zu unterrichten, von vielen nachbetreuenden Ärzten noch zu wenig genutzt. Es gibt genug Evidenz, dass Lifestyle-Änderungen wie auch der Gebrauch von Metformin nach GDM die Progression zu Glucoseintoleranz wie auch Diabetes Typ 2 verlangsamen/reduzieren können (41). Studien zu optimalem Beginn und Kosteneffektivität einer Diabetesprävention sowohl für die Mutter als auch für das Kind nach einer Schwangerschaft mit Gestationsdiabetes fehlen.

Dr. med. Evelyn A. Huhn

Dr. med. Anna Margareta Wagner

Klinik für Geburtshilfe und Schwangerenmedizin
Frauenklinik, Universitätsspital Basel, 4031 Basel
evelyn.huhn@usb.ch

Literatur:

1. King H. Epidemiology of glucose intolerance and gestational diabetes in women of childbearing age. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 2:B9-13
2. Murgia C et al. Gestational diabetes mellitus in Sardinia: results from an early, universal screening procedure. *Diabetes Care* 2006;29(7):1713-4
3. Black MH et al. The Relative Contribution of Prepregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG-Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. *Diabetes Care* 2012. doi:10.2337/dc12-0741.
4. Fuchs F et al. Senat M-V. Adverse maternal outcomes associated with fetal macrosomia: what are the risk factors beyond birthweight? *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:90. doi:10.1186/1471-2393-13-90
5. Stotland NE et al. Risk factors and obstetric complications associated with macrosomia. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87(3):220-6
6. Lipscomb KR et al. The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995;85(4):558-64
7. Innes KE, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(4):263-84
8. Yogev Y et al. The association between preeclampsia and the severity of gestational diabetes: The impact of glycemic control. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1655-60
9. Yogev et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):255.e1-7
10. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcome. *N Engl J Med.* 2005 ; 352 :2477-86
11. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B et al., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Eng J Med.* 2009; 361:1339-48
12. White BM, Beischer NA. Perinatal mortality in the infants of diabetic women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*1990;30(4):323-6
13. Beischer NA et al. Identification and treatment of women with hyperglycaemia diagnosed during pregnancy can significantly reduce perinatal mortality rates. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996;36(3):239-47
14. Langer O et al. Gestational diabetes: the consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(4):989-97
15. Girz BA et al. Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol.* 1992;12(3):229-33
16. Hod M et al. Gestational diabetes mellitus. A survey of perinatal complications in the 1980s. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:74-8
17. Holder T et al. A low disposition index in adolescent offspring of mothers with gestational diabetes: a risk marker for the development of impaired glucose tolerance in youth. *Diabetologia* 2014;57(11):2413-20
18. Malcolm JC et al. Glucose tolerance of offspring of mother with gestational diabetes mellitus in a low-risk population. *Diabet Med* 2006;23(5):565-70
19. Boney CM et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115(3):e290-6
20. MacNeill S et al. Rates and risk factors for recurrence of gestational diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(4):659-62
21. Major CA et al. Recurrence of gestational diabetes: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):1038-42
22. Bellamy L et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9677):1773-9
23. England LJ et al. Preventing type 2 diabetes: public health implications for women with a history of gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200
24. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85
25. Metzger BE et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33(3):676-82
26. Metzger BE et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358(19):1991-2002
27. Werner EF et al. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: Are the Criteria Proposed by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups Cost-Effective? *Diabetes Care* 2012;35:529-35
28. Mission JF et al. Gestational diabetes screening with the new IADPSG guidelines: A cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207(4):326.e1-9
29. Ceysens G et al. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;(3):CD004225
30. Rasmussen KM et al. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21:521-6
31. Lehmann R et al. New insights into diagnosis and management of gestational diabetes mellitus: recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetes. *Ther Umsch* 2009;66(10):695-706
32. Kjos SL, Schaefer-Graf UM. Modified therapy for gestational diabetes using high-risk and low-risk fetal abdominal circumference growth to select strict versus relaxed maternal glycemic targets. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S200-5
33. Bonomo M et al. Flexible treatment of gestational diabetes modulated on ultrasound evaluation of intrauterine growth: a controlled randomized clinical trial. *Diabetes Metab* 2004;30(3):237-44
34. Kjos SL et al. Insulin-Requiring Diabetes in Pregnancy: A Randomized Trial of Active Induction of Labor and Expectant Management 1993;611-615
35. Lurie S et al. Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996;13:293-6
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2013;122:406-16
37. Stenninger E et al. Long-term neurological dysfunction and neonatal hypoglycaemia after diabetic pregnancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79(3):F174-9
38. Ziegler A-G et al. Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2012;61(12):3167-71
39. Chouinard-Castonguay S et al. Relationship between lactation duration and insulin and glucose response among women with prior gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 2013;168:515-23
40. Metzger BE et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S251-60
41. Ratner RE et al. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4774-9