

DIABETES GESTACIONAL

DETERMINACION DEL PESO RELATIVO DE SUS FACTORES DE RIESGO

GRACIELA S. ETCHEGOYEN^{1,2}, ELSA R. de MARTINI², CLELIA PARRAL LONGOBARDI², NORBERTO CEDOLA^{1,2},
JORGE ALVARIÑAS², CLAUDIO GONZALEZ³, JUAN JOSE GAGLIARDINO^{1,2}

¹CENEXA - Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (UNLP-CONICET, Centro Colaborador de la OPS/OMS), La Plata, ²PRODIABA - Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético de la Provincia de Buenos Aires (Convenio Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires-CENEXA), La Plata, ³Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen El objetivo del presente trabajo fue determinar el peso relativo de los factores de riesgo de diabetes gestacional (DG), con la finalidad de poder identificar con precisión las poblaciones de mayor riesgo. Se estudiaron 400 pacientes embarazadas –200 con diagnóstico confirmado de DG y 200 controles con factores de riesgo– que asistían regularmente a centros asistenciales del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, en el marco del Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético de la Provincia de Buenos Aires (PRODIABA). Los factores de riesgo a evaluar fueron: DG en embarazos anteriores, antecedentes de diabetes en familiares de primer grado, edad ≥ 30 años, IMC >26 , antecedentes de macrosomía fetal, antecedentes de mortalidad perinatal, y antecedentes de hipertensión durante el embarazo. El análisis de los datos se realizó mediante el Programa de Estadísticas en Salud Pública EpiInfo 6. La asociación entre el desarrollo de DG como variable dependiente y la presencia de los distintos factores de riesgo (variables independientes) se analizó en un modelo de regresión logística múltiple, determinando la probabilidad logística de desarrollo de DG. Los resultados demostraron que no todos los factores de riesgo inciden igualmente sobre la probabilidad de desarrollar DG y, por ende, no tienen el mismo valor predictivo. El factor sobrepeso u obesidad ocupó un lugar preponderante, no sólo en relación a su frecuencia, sino también en cuanto a su contribución al desarrollo de DG. Nuestros hallazgos refuerzan la importancia de los estudios multicausales como base para el diseño y la implementación de estrategias de prevención de la diabetes.

Palabras clave: diabetes gestacional, factores de riesgo, obesidad, prevención

Abstract *Gestational diabetes. Relative importance of risk factors.* The aim of this study was to determine the relative importance of gestational diabetes (GD) risk factors to identify populations at risk. A total of 400 pregnant patients were studied, 200 with confirmed GD diagnosis and 200 controls with risk factors. They regularly attended health-care units belonging to the Ministry of Health of the Province of Buenos Aires, in the context of the Program for the Prevention, Care and Treatment of People with Diabetes of the Province of Buenos Aires (PRODIABA). The following risk factors were evaluated: GD in previous pregnancies, history of diabetes in first degree relatives, age ≥ 30 years, BMI >26 , history of fetal macrosomy, perinatal mortality and hypertension during pregnancy. Data analysis was performed with the Program of Statistics in Public Health EpiInfo 6. The association between GD development as a dependent variable and the presence of different risk factors (independent variables) was analyzed with a multiple logistic regression model, determining the logistic probability to develop GD. Results showed that the incidence of risk factors to develop GD is not the same; therefore, they do not have the same predictive value. Overweight or obesity played a key central role, not only for its frequency, but also for its contribution to GD development. Our findings reinforce the importance of multicausal studies as the basis to design and implement prevention strategies for diabetes.

Key words: gestational diabetes, risk factors, obesity, prevention

La diabetes gestacional (DG) es una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono de gravedad

variable, que se manifiesta por primera vez durante el embarazo¹. Su prevalencia varía de 0.15% a 15%, según la región y los grupos étnicos y sociales.

Durante la gestación normal, ocurren cambios hormonales y metabólicos en respuesta al aumento de la demanda de nutrientes del feto y de la madre. Dichos cambios incluyen el incremento secuencial del nivel circulante de hormonas, tales como los estrógenos, la

Recibido: 8-VIII-2000

Aceptado: 30-XI-2000

Dirección postal: Dr. Juan José Gagliardino, CENEXA (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Médicas, Calles 60 y 120, 1900 La Plata, Argentina
Fax: (54 221) 422 20 81 e-mail: gagliardino@infovia.com.ar

prolactina, el lactógeno placentario, la progesterona y el cortisol, que generan un estado de insulinoresistencia^{2,3}. En conjunto, estos cambios hormonales y metabólicos están orquestados para modificar la homeostasis, promoviendo la producción de glucosa materna y la disminución de su utilización por los tejidos, permitiendo de esta manera una mayor provisión de glucosa al feto. La insulinoresistencia mencionada induce un aumento de la demanda de secreción de insulina y por lo tanto una mayor carga de trabajo para las células beta maternas⁴. Si existe una disminución de la capacidad secretora de dichas células en la madre, no se podrá compensar el estado de insulinoresistencia y se desarrollará DG^{5,6}.

La hiperglucemia materna – que es tóxica para el feto – desencadena un aumento de la secreción de insulina fetal⁷. El estado hiperinsulinémico del feto es responsable de las complicaciones obstétricas y del recién nacido que acompañan a la DG⁸⁻¹². Las primeras se ven reflejadas en el aumento de los índices de cesáreas, mientras que las segundas influyen de manera significativa sobre la mortalidad infantil.

Luego del parto, las mujeres que presentaron DG tienen mayor riesgo de desarrollar posteriormente diabetes tipo 2. Por otro lado, el recién nacido aumenta su riesgo de desarrollar diabetes y obesidad en la vida adulta^{13, 14}.

El riesgo de desarrollar DG se incrementa significativamente en ciertos subgrupos con características tales como historia familiar de diabetes tipo 2, obesidad y edad > 30 años¹⁵⁻²⁰.

Todas estas condiciones se asocian con la resistencia a la acción de la insulina. A estos factores de riesgo se le suman el antecedente de DG previa y antecedentes de complicaciones obstétricas, tales como muerte intra útero¹.

El diagnóstico oportuno y el posterior control metabólico de la embarazada durante la gestación disminuyen de manera significativa la mayor parte de las complicaciones anteriormente citadas⁹. Por lo tanto, la implementación de la búsqueda sistemática en toda embarazada con factores de riesgo se ha difundido ampliamente. Sin embargo, razones de costo (recursos humanos, de tiempo y económicos) dificultan la implementación de una estrategia diagnóstica de esa magnitud en países como el nuestro, donde los recursos son limitados y por lo tanto exigen la optimización y priorización de las inversiones.

Es el objetivo del presente trabajo determinar el peso relativo de los factores de riesgo de DG, con la finalidad de poder identificar con precisión las poblaciones de mayor riesgo y de esta manera limitar el número de detecciones.

Material y métodos

Se estudiaron 400 pacientes embarazadas –200 con diagnóstico confirmado de DG y 200 controles con factores de riesgo– que asistían regularmente a centros asistenciales de diferentes regiones del Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires, en el marco del Programa de Prevención, Atención y Tratamiento del Paciente Diabético de la Provincia de Buenos Aires (PRODIABA). Los centros asistenciales participantes fueron: Hospital Gandulfo de Lomas de Zamora, Hospitales Interzonales Gral. San Martín y R. Gutiérrez de La Plata, y Hospital Eva Perón de San Martín.

El estudio tuvo carácter retrospectivo, relevándose datos de las historias clínicas de las pacientes que se volcaron a un formulario especialmente diseñado para este fin. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

1. Parámetros clínicos:
 - Peso (previo al embarazo y actual).
 - Estatura.
 - Presión Arterial.
 2. Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado
 3. Antecedente gineco-obstétricos:
 - Abortos habituales (3 o más espontáneos consecutivos).
 - DG previa.
 - Macrosomía fetal en embarazos anteriores (recién nacido de peso \geq 4000 g).
 - Mortinato en embarazos anteriores (entre las semanas 28 de embarazo y los 7 días después post parto).
 - Hipertensión inducida por el embarazo. Gestosis. Preeclampsia.
 - Infecciones de las vías urinarias durante embarazos anteriores.
 4. Determinaciones químicas:
 - Glucosa plasmática en ayunas.
 - Prueba de Detección Oral de Diabetes (PDO): consiste en la administración oral de 50 g de glucosa (disueltos en 250 cc de agua acidulada) sin ayuno previo, y medición de la glucemia en sangre capilar a las 2 horas. La prueba se realiza entre las 24 y 28 semanas de gestación y se repite entre las semanas 31 y 33 en caso de resultado negativo.
 - Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).
- Los criterios diagnósticos para determinar DG fueron los siguientes:
- Valor de glucosa plasmática en ayunas \geq a 105 mg/dl observado en dos determinaciones consecutivas (con 7 días de diferencia).
 - PTOG Positiva según los criterios de O'Sullivan y Mahan²¹, si dos o más glucemias igualan o exceden los siguientes valores:

- 0 minutos: 105 mg/dl
- 60 minutos: 190 mg/dl
- 120 minutos: 165 mg/dl
- 180 minutos: 145 mg/dl

Dichos criterios se tomaron del Documento de Consenso de la Sociedad Argentina de Diabetes sobre Diabetes y Embarazo^{22, 23} y del Informe del Comité de Expertos sobre Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association - ADA)²⁴.

Los factores de riesgo a identificar fueron:

1. DG en embarazos anteriores.
2. Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
3. Edad \geq 30 años.
4. Índice de Masa Corporal (IMC) $>$ 26.
5. Antecedentes de macrosomía fetal.
6. Antecedentes de mortalidad perinatal.
7. Antecedentes de hipertensión durante el embarazo.

Análisis estadístico

La recolección de los formularios de cada centro asistencial colaborador se centralizó en el CENEXA. Los datos recabados se codificaron y se incorporaron a una base de datos. El análisis descriptivo se realizó mediante el Programa de Estadísticas en Salud Pública EpiInfo 6 (WHO-CDC). Las diferencias entre medias y proporciones en el análisis univariado se analizaron con los métodos de ANOVA y Chi cuadrado. Debido al carácter dicotómico (SI/NO) de la variable "desarrollo de DG", la asociación entre ésta como variable dependiente y la presencia de los distintos factores de riesgo (variables independientes) se analizó por medio de la correlación de Spearman. Las variables que presentaron una asociación significativa con el desarrollo de DG se incorporaron a un modelo de regresión logística múltiple (modelo quasi newtoniano) utilizando el Programa CSS/Statistica (Tulsa, USA 1993). Las variables incluidas en este modelo fueron: edad $>$ 30 años, obesidad, antecedentes de DG previa, antecedentes de hipertensión arterial durante el embarazo, muerte fetal intrauterina y macrosomía fetal. Para el análisis de la fuerza de asociación entre variables, se empleó la razón de productos cruzados (odds ratio), intervalo de confianza 95%.

La determinación del peso relativo de cada factor de riesgo significativamente asociado al desarrollo de DG en el análisis multivariado se obtuvo mediante el coeficiente β estandarizado (producto de β por el desvío estándar de cada variable). La probabilidad logística de desarrollo de DG en presencia de cada factor –solo o asociado a otro– se analizó mediante la fórmula:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1.X_1 + \beta_2.X_2 + \dots + \beta_n.X_n)}}$$

donde p = probabilidad; e = base de logaritmo natural, α = intercepto del modelo de regresión, β = coeficiente para cada una de las variables; x = valor de cada variable.

Resultados

De las 400 embarazadas registradas, se eliminaron del análisis 7 pacientes con DG y 13 embarazadas control debido a que la información en sus respectivas historias clínicas era incompleta. La caracterización de la población estudiada se muestra en la Tabla 1. Las pacientes con DG fueron de mayor edad y presentaron mayor frecuencia de obesidad que las pacientes control ($p < 0.001$). En el 30% de las embarazadas, el diagnóstico de DG se estableció mediante la determinación de la glucemia en ayunas (≥ 105 mg/dl), motivo por el cual se observa una diferencia significativa en los valores promedio entre ambos grupos. Las pruebas de detección resultaron falsamente positivas en el 16% de las embarazadas que no desarrollaron DG.

La frecuencia relativa de los factores de riesgo en el grupo de embarazadas con DG y en el grupo control se muestra en la Fig. 1, con la excepción de los antecedentes de abortos a repetición, la presencia de factores de riesgo fue significativamente mayor en el grupo de las embarazadas con DG. Los antecedentes familiares de diabetes no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. El factor más frecuente en las embarazadas con DG fue el sobrepeso u obesidad, seguido por la edad $>$ 30 años y los antecedentes de macrosomía

Tabla 1.– Caracterización de la muestra estudiada

	Diabéticas Gestacionales n = 193	Controles n = 186	Valor de p
	Media \pm DE	Media \pm DE	
Edad (años)	31.5 \pm 6.1	27.5 \pm 5.7	0.0001
Peso (Kg)	93.0 \pm 17	60.3 \pm 22	0.0001
Estatura (cm)	153.2 \pm 31	158.7 \pm 7.3	0.01
IMC	32.8 \pm 5.6	25.6 \pm 5.8	0.0001
Glucemia en ayunas (mg/dl)	102.8 \pm 27.4	81.2 \pm 9.3	0.005
PDO (mg/dl)	167.8 \pm 31	120.6 \pm 21.5	0.0001

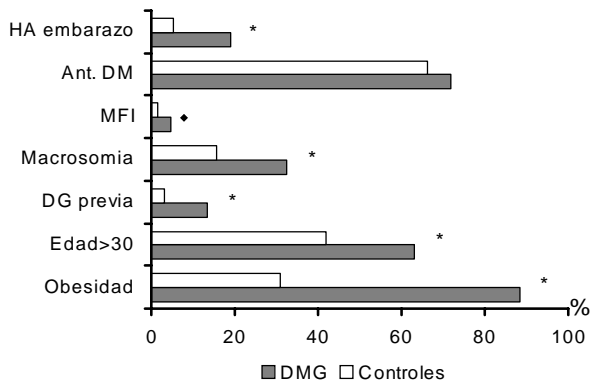


Fig. 1.– Frecuencia relativa de los factores de riesgo de desarrollar DG en diabéticas gestacionales y embarazadas control (♦p< 0.01; *p< 0.001).

Tabla 2.– Asociación entre DG y variables independientes (correlación no paramétrica univariada de Spearman)

	Coef. rS	Valor de p
IMC	0.59	0.0000001
Edad	0.31	0.0000001
DG previa	0.18	0.0003

Aun cuando los valores de p son altamente significativos para todas las asociaciones, es evidente que en función del valor de los coeficientes hay una alta asociación entre DG y obesidad, mientras que ésta disminuye marcadamente en el caso de DG y DG previa.

fetal en embarazos anteriores. Si bien el porcentaje de pacientes que refirieron antecedentes de DG en embarazos anteriores fue significativamente mayor en el grupo de aquéllas con DG, su frecuencia fue relativamente baja (13.3%), siendo superada por la de los antecedentes de hipertensión en embarazos anteriores (19.2%).

La prueba de correlación no paramétrica univariada de Spearman demostró una asociación significativa entre la variable dependiente DG y las variables independientes que se muestran en la Tabla 2. En este análisis univariado las variables hipertensión durante el embarazo, macrosomía fetal y muerte fetal intrauterina se asociaron significativamente con el desarrollo de DG, pero perdieron significación en el análisis multivariado.

La Tabla 3 muestra el valor predictivo de la edad y el índice de masa corporal (IMC) como variables cuantitativas continuas y según punto de corte en el modelo de regresión logística múltiple. Puede observarse que si bien el *odds ratio* de desarrollar DG aumenta discretamente en función del aumento de peso por kilo y de la edad por

Tabla 3.– Valor predictivo de la edad y del IMC (según variables cuantitativas continuas y punto de corte) y de DG previa en el modelo de regresión logística múltiple

	Odds Ratio	IC 95%	P
Variables cuantitativas continuas			
IMC	1.22	1.17- 1.28	0.0000001
Edad (años)	1.09	1.04- 1.14	0.0001
DG previa	4.66	1.49-14.53	0.005
Punto de corte			
Obesidad (IMC>26)	16.61	8.53-32.34	<0.0000001
DG previa	6.42	2.02-20.41	<0.002
Edad > 30 años	2.01	1.00- 4.11	<0.05

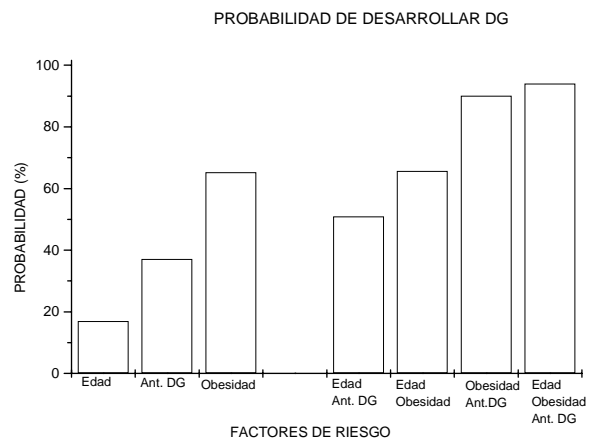


Fig. 2.– Probabilidad de desarrollar DG, de acuerdo a la presencia de los factores de riesgo significativamente asociados en el modelo multivariado.

año (22% y 9%, respectivamente), esta probabilidad se hace muy evidente cuando el análisis se realiza por punto de corte (IMC >26 y edad >30 años). La amplitud de los intervalos de confianza para cada *odds ratio* podría atribuirse a que el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande para poder limitarlos con mayor precisión.

El peso relativo de las variables –obtenido mediante el coeficiente β estandarizado– fue obesidad: 1.34; DG previa: 0.44, y edad > 30 años: 0.28.

La probabilidad de desarrollar DG, de acuerdo a la presencia de los factores de riesgo significativamente asociados en el modelo multivariado, se muestra en la Fig. 2.

Dicha probabilidad es menor si la embarazada tiene como único factor edad >30 años (17% de probabilidad) y alcanza valores máximos cuando se asocian los tres

factores (94.1% de probabilidad). Sin embargo, este último porcentaje no difiere mayormente de la probabilidad de desarrollar DG en presencia de sobrepeso u obesidad y antecedentes de DG (90.1% de probabilidad). El sobrepeso o la obesidad, como único factor de riesgo, tiene el mayor peso dentro de los factores estadísticamente asociados (65%), a tal punto que el valor no cambia si se le agrega la edad >30 años (65.3%). Los antecedentes de DG como único factor aporta a la probabilidad de desarrollar DG un 37.2%.

Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo demostrar que no todos los factores de riesgo inciden equitativamente sobre la probabilidad de desarrollar DG y por ende no tienen el mismo valor predictivo. Si bien varios trabajos han confirmado la alta y diferente prevalencia de estos factores en las embarazadas con DG²⁵, este nuevo aporte permite diferenciar las embarazadas con mayor riesgo dentro del grupo de riesgo y focalizar aún más las acciones de diagnóstico y prevención.

El análisis de las Figs. 1 y 2 da cuenta clara de las diferencias entre la frecuencia de un determinado factor y su peso relativo. La macrosomía fetal por ejemplo, que se encuentra tercera en orden de frecuencia, no mostró una asociación significativa con la probabilidad de desarrollar DG en nuestro modelo de análisis multivariado. Por el contrario, los antecedentes de DG previa cuya frecuencia fue menor, ocuparon el segundo lugar en importancia respecto a su probabilidad de contribuir al desarrollo ulterior de una DG.

Sin lugar a dudas, el factor sobrepeso u obesidad ocupó un lugar preponderante, no sólo en relación a su frecuencia, sino también en cuanto a su contribución al desarrollo de DG. En nuestro estudio, al igual que en otros trabajos¹⁵, la obesidad representó el factor de riesgo más frecuente.

Se ha establecido que cuando el peso real excede un 30% al peso ideal, la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina disminuye entre un 30% y un 40%¹⁶. El riesgo de desarrollar DG no sólo depende del grado de sobrepeso u obesidad sino también de la distribución corporal de la grasa: la adiposidad central está fuertemente asociada al aumento de la resistencia a la acción de la insulina¹⁸.

La obesidad no sólo contribuye al desarrollo de DG, sino que también –como lo demostraron Colditz y col. – existe una fuerte asociación positiva entre IMC y riesgo de desarrollar diabetes tipo 2¹⁷. Confirmando este concepto, en un seguimiento a 15 años O'Sullivan demostró que el 26% de las mujeres de peso normal y el 46% de las mujeres obesas con DG desarrollaron diabetes, comparadas con el 5-10% ocurrido en las mujeres control²⁰.

Si bien se ha descrito que en pacientes con antecedentes familiares de diabetes la obesidad duplica el riesgo de padecer DG¹⁷, nuestro estudio no confirma esa observación. Más aún, si bien la frecuencia de este factor fue la segunda en importancia, no encontramos asociación significativa entre antecedentes familiares de DM y desarrollo de DG. Dicha discrepancia podría deberse: a) al tamaño relativamente reducido de nuestra muestra, b) a que no hubo diferencias significativas entre las obesas y el grupo control (en este último, la obesidad fue el factor de riesgo de mayor frecuencia), o c) a las diferentes características poblacionales incluidas en estos estudios.

La edad parecería jugar un papel importante en el desarrollo de DG, pues ésta aumenta en función de la edad de las embarazadas. El porcentaje de DG en mujeres menores de 20 años es aproximadamente del 1%, se duplica a los 25-30 años y llega a ser del 4% en las mujeres mayores de 35 años¹⁹. Nuestro análisis confirma la alta frecuencia de este factor en las embarazadas con DG (segunda en orden de importancia), pero contribuye con un peso menor a la probabilidad de desarrollo de DG.

En conjunto, nuestros resultados sugieren que: a) La determinación del peso relativo de los factores de riesgo permite identificar una población de alto riesgo para desarrollar DG. Restringir la realización de las pruebas diagnósticas a este grupo puede disminuir significativamente la carga de trabajo y su costo económico, sin disminuir apreciablemente el diagnóstico de esta patología; b) Es importante identificar la subpoblación de muy alto riesgo para el desarrollo de DG (presencia simultánea de varios factores de riesgo), en la que es imprescindible realizar pruebas para establecer su diagnóstico, su posible tratamiento y prevenir así la morbimortalidad asociada a DG, c) El sobrepeso u obesidad, factor de alta prevalencia y elevado peso respecto al desarrollo de DG, es sensible de prevención. Por lo tanto, se impone la implementación de acciones tendientes a lograr un control estricto de la ganancia de peso durante el embarazo para tratar de disminuir la incidencia de DG; y d) A largo plazo, la prevención de la obesidad previa a la gestación sería la meta a alcanzar, ya que este factor favorece de manera significativa no sólo el desarrollo de DG, sino también de diabetes tipo 2 y otros factores de riesgo cardiovascular.

Es dable esperar que la implementación de estudios longitudinales confirmen la validez definitiva de nuestros hallazgos, reforzando la importancia de los estudios multicausales como base para el diseño y la implementación de estrategias de prevención de la diabetes.

Agradecimientos: Este trabajo fue parcialmente financiado mediante subsidios provistos por el CONICET. JJG y GSE son miembros de la Carrera del Investigador del CONICET. Los autores agradecen a A. Di Maggio por la asistencia en la preparación del manuscrito.

Bibliografía

1. Metzger DE. Survey and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991; 40 (Suppl.2): 197-201.
2. Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endoc Metab* 1988; 67: 441-47.
3. Catalano PM, Tyzber DE, Wolfe RR, et al. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *A J Physiol* 1993; 264: E60-7.
4. Ryan EA, O'Sullivan MJ, Skyler JS. Insulin action during pregnancy: studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes* 1985; 34: 380-9.
5. Buchanan TA, Catalano PM. The pathogenesis of gestational diabetes mellitus: implications for diabetes following pregnancy. *Diabetes Rev* 1995; 3: 584-601
6. Ryan EA, Innes S, Dattin L, et al. Defects in insulin action in women with a history of gestational diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506-12.
7. Pedersen J. The pregnant diabetic and her newborn. 2° edition. Baltimore: William and Wilkins, 1977.
8. Ogata E. Perinatal morbidity in offsprings of diabetic mothers. *Diabetes Rev* 1995; 3: 652-7.
9. Fee BA, Weil WB. Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. *Ann NY Acad Sci* 1963; 110: 869-80.
10. Osler M, Pedersen J. The body composition of newborn infants of diabetic women. *Pediatrics* 1960; 26: 988-94.
11. King K, Tserny KT, Kalhen SC. Regulation of glucose production in newborn infants of diabetic mothers. *Pediatr Res* 1982; 16: 600-12.
12. Bourkon JR, Farrel PM. Fetal lung development in the diabetic pregnancy. *Pediatr Res* 1985; 19: 253-60.
13. Silverman BL, Rizzo T, Green CC, et al. Long-term prospective evaluation of offspring of diabetic mothers. *Diabetes* 1991; 40: 121-5.
14. VanAsseche FA, Aents L, Holemans K. Metabolic alterations in adulthood after intrauterine development in mothers with mild diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 106-8.
15. Pendergass M, Fasiani E, De Fronzo R. NIDDM and gestational diabetes: same disease, another name? *Diabetes Rev* 1985; 3: 566-83.
16. Bogardus C, Lilliojo S, Mott D, Reaven GR, Kashimagi A, Fopley JE. Relationship between obesity and maximal insulin-stimulated-glucose uptake in vivo and in vitro in Pima Indians. *J Clin Invest* 1984; 73: 800-5.
17. Colditz GM, Willet WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain and a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122: 482-6.
18. Despres JP. Abdominal obesity as important component of insulin resistance syndrome. *Nutrition* 1993; 9: 452-9.
19. Coustan DR, Nelson C, Carpenter WW, Carr SR, Rotondo L, Widness JA. Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 557-60.
20. O'Sullivan J. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; 248:949-952.
21. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-282
22. Informe Especial: Diabetes Gestacional. *Rev ALAD* 1994; 2:10-2.
23. Sociedad Argentina de Diabetes. Documento de Consenso. Diabetes y Embarazo. *Rev Soc Argent Diabetes* 1995; 29.
24. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-201.
25. Salzberg S, Glatstein M, Cordini R, et al. Estudio multicéntrico de diabetes gestacional en una población heterogénea. *Rev ALAD* 1993; 1: 13-7.

Some time in the 1970s, as happened in physics half a century before, the old world of certainty, stability and determinism in biology fell. In its place we must build a world of fluctuation, change and unpredictability. The genome that we decipher in this generation is but a snap-shot of an ever-changing document. There is no definitive edition.

En un momento determinado de los años setenta, tal como ocurrió con la física medio siglo antes, cayó el viejo mundo de la certidumbre, la estabilidad y el determinismo biológicos. En su lugar debemos construir un mundo de fluctuación, cambio e incertidumbre. El genoma que desciframos en esta generación no es más que la instantánea de un documento que cambia constantemente. No hay una edición definitiva.

Matt Ridley

Genome: the autobiography of a species in 23 chapters. New York: Harper Collins, 1999, p 146
(Genoma: la autobiografía de una especie en 23 capítulos. Traducción de Inés Cifuentes. Madrid: Grupo Santillana de Ediciones S.A., 2000, p 170)