

SIMPOSIO

Diagnosticare il diabete gestazionale per prevenire il diabete tipo 2 e le malattie cardio-vascolari

Gestational diabetes and its implication for the future development of type 2 diabetes and cardiovascular disease

C. Lencioni¹

¹ UOS Diabetologia e Malattia Metaboliche Lucca, USL Toscana NordOvest.

Corresponding author: cristina.lencioni@uslnordovest.toscana.it

Abstract

Gestational Diabetes Mellitus (GDM) is a very common complication of pregnancy.

Although glucose tolerance returns to normal levels after delivery in the majority of women with GDM, this condition represents an early stage in the natural history of type 2 Diabetes Mellitus. Moreover, women with previous GDM exhibit an increased cardiovascular risk profile and a raised incidence of cardiovascular diseases.

Lifestyle changes and pharmacological interventions might be able to reduce the incidence of type 2 diabetes in women with previous Gestational Diabetes, results are still not conclusive although encouraging. Pharmacological interventions are not yet recommended for prevention. Long term continuous program specifically addressed to women with previous GDM should be implemented, especially addressed to encourage them to regularly check glucose tolerance, lipid profile and other parameters related to cardiovascular diseases, aimed at improving women's health.

In this paper, we will review the relationship between type 2 diabetes, cardiovascular diseases and a history of GDM.

KEY WORDS gestational diabetes; type 2 diabetes; cardiovascular disease.

Riassunto

Il Diabete Gestazionale (DG) definito come “un’intolleranza glucidica di ogni grado ad esordio o primo riconoscimento durante la gravidanza”⁽¹⁾ è una complicanza comune della gravidanza ed è strettamente correlato allo sviluppo di Diabete Mellito tipo 2 (DM2) nel corso della vita.

La prevalenza del DG varia ampiamente nelle popolazioni studiate (1-28%) a causa dei differenti criteri diagnostici utilizzati, con un trend in aumento negli ultimi anni, che riflette l’aumento l’incremento dell’obesità e del DM2 nella popolazione generale⁽¹⁾.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation C. Lencioni (2019). Diagnosticare il diabete gestazionale per prevenire il diabete tipo 2 e le malattie cardio-vascolari. JAMD Vol. 22/3

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received August, 2019

Accepted September, 2019

Published October, 2019

Copyright © 2019 Lencioni. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

Il DG si associa ad un aumentato rischio di complicanze ostetriche legate per lo più all'eccessiva crescita fetale quali: la macrosomia (peso > 4500g), la distocia di spalla, i parti pretermine, e l'aumentato tasso di tagli cesarei⁽¹⁾.

Nonostante il ritorno alla normale tolleranza glucidica nell'immediato postparto, le donne sono ad incrementato rischio di sviluppare anomalie metaboliche; infatti l'American Heart Association identifica il DG come un fattore di rischio per la malattia cardiovascolare (CVD)⁽²⁾, sulla base dell'associazione tra DG e sviluppo di ipertensione arteriosa, dislipidemia, DM 2, disfunzione endoteliale e altri markers di rischio cardio-vascolare (CV).

Le donne con DG dovrebbero essere inserite in programmi di follow-up designati ad assicurare una sorveglianza continua e mirati a prevenire lo sviluppo di DM 2 e CVD.

Questa review ha l'obiettivo di analizzare i rapporti tra DG, DM2 e malattia CVD e le possibili strategie di prevenzione.

PAROLE CHIAVE diabete gestazionale; diabete mellito tipo 2; malattia cardiovascolare.

DG E DIABETE TIPO 2

È ormai noto che la gravidanza complicata da DG si caratterizza per una importante alterazione della secrezione e azione insulinica⁽³⁾. L'esatto meccanismo che porta allo sviluppo del DG non è stato del tutto chiarito, ma è probabilmente determinato da una esacerbazione del difetto beta-cellulare in soggetti geneticamente predisposti; infatti il DG si sviluppa quando la secrezione beta-cellulare non è più in grado di compensare l'incrementata insulino-resistenza tipica della gravidanza⁽³⁾. Il parto determina la normalizzazione delle glicemie nella maggior parte delle donne, con il recupero della normotolleranza che può persistere anche per anni. Indipendentemente dal grado di tolleranza glucidica postpartum, il DG rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di DM2.

Già oltre 40 anni fa, lo studio di O'Sullivan, aveva dimostrato che, dopo 22-28 anni da una gravidanza complicata da DG, sino al 36% delle donne sviluppava DM2,⁽⁴⁾ rispetto al 10% dei controlli.

Negli ultimi anni sono stati pubblicati vari studi sull'incidenza di DM 2 in donne con pregresso diabete gestazionale (pDG). Nel 2002 Kim et al⁽⁵⁾ con una revisione sistematica della letteratura, analizzando un totale di 28 studi di follow-up, eseguiti tra 6 settimane fino a 28 anni dopo il parto, aveva mostrato una incidenza cumulativa di DM 2 compresa tra 2,6

% e il 70%. Dopo aggiustamento per fattori confondenti quali la durata del follow-up, tasso di donne esaminate, etnia, aveva messo in luce che l'incidenza di DM 2 aumenta nei primi 5 anni per poi tendere ad un plateau dopo 10 anni.

Bellamy in una famosa meta-analisi di 20 studi su un totale di più di 600.000 donne⁽⁶⁾ aveva dimostrato che nei primi 5 anni dal parto, le donne con DG hanno un rischio relativo di sviluppare DM2 di circa 4,69 che arriva a 9,34 dopo 5 anni. Nonostante il fatto che più del 64% delle donne con pregresso DG non sviluppasse il DM2 nei 20 anni che seguono la gravidanza complicata, queste donne avevano un rischio 7 volte superiore di sviluppare DM 2 nel corso della loro vita.

Il DG e il DM2⁽⁷⁾ condividono gli stessi fattori di rischio: familiarità per DM2, sovrappeso, obesità, età avanzata, etnia ad elevato rischio di DM, suggeriscono un background genetico in comune sul quale fattori precipitanti ambientali, agiscono come trigger per lo sviluppo dell'iperglicemia, prima manifestazione clinica del DM2. Oltre ai classici fattori di rischio per DM2, dobbiamo considerare quali altri fattori di rischio (sia preesistenti che successivi alla gravidanza) di progressione a DM2 (Tabella 1): gruppo etnico di appartenenza, età avanzata, multiparità, una diagnosi precoce (prima della 24 settimana, rischio a 5 anni, 80%), presenza di alterata glicemia a digiuno e/o ridotta tolleranza prima della gravidanza, ipertensione in gravidanza, preeclampsia⁽⁸⁾.

Uno stile di vita errato con iperalimentazione e sedentarietà, tipico dei paesi industrializzati, sta determinando un aumento esponenziale sia del DG che del DM2; l'obesità, l'eccesso di peso corporeo dopo

Tabella 1 | Rischio di DM2 dopo il parto.

Fattori predittivi anteparto	Fattori acceleranti
Familiarità positiva per DM2	Aumento di peso dopo il parto
Etnia ad alto rischio	Sedentarietà
Sovrappeso/obesità pregravidica	Successiva gravidanza Dieta inappropriata
Età materna avanzata	
Diagnosi in epoca precoce	
IGT/IFG prima della gravidanza	
Multiparità	
Disordini ipertensivi in gravidanza	
Valori glicemici elevati all'OGTT	
Terapia insulinica in gravidanza	
Endpoint primario	

la gravidanza sono associati ad un elevato rischio di DM2, ogni 5 kg di incremento del peso corporeo dopo la gravidanza si ha un aumento del rischio del 72% di sviluppare DM2^(8,9). Un eccessivo incremento del peso corporeo durante la gravidanza aumenta il rischio di macrosomia ma non di futuro DM2, mentre l'allattamento sembra avere un ruolo decisamente protettivo nei confronti del DM2⁽⁹⁾.

DG E RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE

Le donne con pregresso DG tendono più frequentemente a presentare le caratteristiche della sindrome metabolica quali: ipertensione, dislipidemia e microalbuminuria che determinano un elevato profilo di rischio cardiovascolare⁽¹⁰⁾. In tutti gli studi le pDG presentavano una più elevata prevalenza della sindrome metabolica sia in accordo ai criteri WHO che ATPIII⁽¹¹⁾ rispetto ai controlli. Già O' Sullivan nel Boston Gestational Study⁽⁴⁾ aveva evidenziato nelle pDG una maggiore frequenza di ipertensione, dislipidemia, anomalie elettrocardiografiche e una più elevata morbilità/mortalità rispetto ai controlli.

Carr⁽¹²⁾ in uno studio retrospettivo di donne in premenopausa con familiarità per DM2, aveva dimostrato che le donne con pregresso DG tendono a sviluppare più frequentemente ipertensione e complicanze ad essa correlate, rispetto alle donne senza DG (46,8% vs 37%) e che il rischio di sviluppare ipertensione nelle donne con pregresso DG era dell'88% più elevato anche dopo la correzione per fattori confondenti quali età, razza/etnia. Queste donne presentavano più spesso dislipidemia (33,9% versus 26,3%) ad un'età più giovane rispetto alle donne normotolleranti⁽¹²⁾.

Recentemente è stata confermata l'associazione tra pregresso DG e lo sviluppo di dislipidemia da parte di O'Higgins et al⁽¹³⁾ che ha evidenziato che le donne con pregresso DG, avevano valori significativamente più elevati di colesterolo totale ($p=0,04$), colesterolo LDL ($p=0,04$), trigliceridi ($p<0,001$) e più bassi di HDL ($p=0,003$) rispetto ai controlli della stessa età.

Queste donne potrebbero pertanto essere esposte ad un processo aterosclerotico più precoce e più grave. Molti studi sperimentali condotti su piccole casistiche hanno documentato vari difetti della funzione endoteliale quali, aumentato spessore intima media (IMT) a livello delle carotidi comuni, alterata vasodilatazione endotelio-dipendente e ridotta riserva di flusso coronarico. Lo spessore intima-media a livello carotideo rappresenta un surrogato clinico di aterosclerosi precoce che predice la malattia cardiaca e lo stroke soprattutto tra le donne⁽¹⁴⁾.

In uno dei primi studi condotti da Bo et al⁽¹⁵⁾ sono state studiate un gruppo di donne con pregresso DG circa 6 anni dopo la gravidanza ed è stato trovato che l'IMT a livello della carotide era significativamente più elevato nelle donne con pregresso DG, indipendentemente dall'indice di massa corporea e dalla presenza di altri componenti della sindrome metabolica.

In uno nostro studio⁽¹⁶⁾ sebbene in un ristretto gruppo di donne, abbiamo dimostrato come già a breve distanza dal parto, cioè dopo soli 2 anni, queste donne giovani presentavano un IMT maggiore dei controlli indicativo di una precoce aterosclerosi.

Data la frequente associazione tra la presenza di fattori rischio CV nelle pDG, molti autori concordano nell'affermare che il DG è associato alla malattia CV⁽¹⁰⁾ e ad una maggiore prevalenza di eventi CV che avvengono ad una età più giovane⁽¹²⁾ rispetto ai controlli.

Rimane ancora da chiarire se la malattia CV nelle donne con pregresso DG è successiva allo sviluppo del DM2 o ne è indipendente.

In uno studio su 1.515.079 donne canadesi⁽¹⁷⁾ seguite per circa 10 anni, le donne erano state suddivise in quattro gruppi (donne con DG e successivo DM2, donne con DG che non sviluppavano il DM2, donne normotolleranti in gravidanza che sviluppavano il DM2, donne normotolleranti che rimanevano tali).

La coorte veniva studiata per circa 10 anni per valutare lo sviluppo di complicanze micro e macrovascolari. Le donne con DG sebbene giovani e in apparente buona salute, presentavano un rischio elevato di ospedalizzazione per malattia CV di 1.3 volte maggiore rispetto ai controlli indipendentemente dal DM2, le complicanze microangiopatiche erano più frequenti in quelle con DM2, infine le pDG con DM2 presentavano il più elevato rischio CV.

Sempre in questo studio, gli autori trovavano che il DG era associato ad un rischio di ospedalizzazione per CVD di 1,3 volte maggiore rispetto ai controlli.

Rimane ancora da chiarire il ruolo di altri fattori quali: l'incremento di peso corporeo postparto, la mancanza di uno stile di vita salutare etc⁽¹⁸⁾. Nella maggior parte degli studi il follow-up si concludeva entro i 10 anni dal parto⁽¹⁸⁾, con il risultato che il numero di eventi era comunque basso in termini assoluti, dati che si trattava di donne ancora in epoca riproduttiva e che la malattia CV impiega oltre 10 anni per manifestarsi clinicamente.

In solo studio⁽¹⁹⁾ retrospettivo erano state valutate 1.070.667 donne dopo circa 25 anni dalla gravidanza. Le pDG avevano una maggiore incidenza cumulativa di ospedalizzazione per malattia CV 25 anni dopo

il parto con un picco a partire dai 15 anni dopo il parto. Le p DG avevano un HR per cardiopatia ischemica di 1,23; di IMA di 2,23, di bypass aortocoronarico di 3,16 rispetto alle donne normotolleranti.

Una recentissima meta-analisi di Retnakaran et al⁽²⁰⁾ ha analizzato 9 studi con dati provenienti da più di 5.000.000 donne con il risultato che le pDG mostravano un rischio doppio di eventi CV rispetto ai controlli (RR:1,98) ed il rischio era indipendente dal tasso di DM2. Una sottoanalisi delle pDG che non svilupparono il DM2, aveva evidenziato che il rischio di eventi CV in questa popolazione rimaneva comunque più alto del 56% rispetto ai controlli (RR1,56) (Figura 1).

Il DG conferiva un aumento del rischio di malattia CV che era 2-3 volte più elevato rispetto ai controlli a partire dalla prima decade postparto (RR: 2.31). Tale rischio tende ad attenuarsi negli anni quando i controlli raggiungono l'età media/avanzata nella quale l'incidenza di malattia CV tende ad aumentare nella popolazione generale.

Queste donne presentano un fenotipo di elevato rischio cardiometabolico che è presente prima, durante e dopo la gravidanza. Si tratta di donne giovani in apparente buona salute, "insospettabili" che rimangono esposte all'insulto aterogenico per molti anni. Rimane da chiarire il peso ed il ruolo dei fattori di rischio associati nel determinare la manifestazione clinica del DM 2 e di malattia CV⁽²⁰⁾. Certamente dovrà aumentare la consapevolezza da parte delle donne e dovranno essere elaborati programmi di sorveglianza e intervento in queste donne.

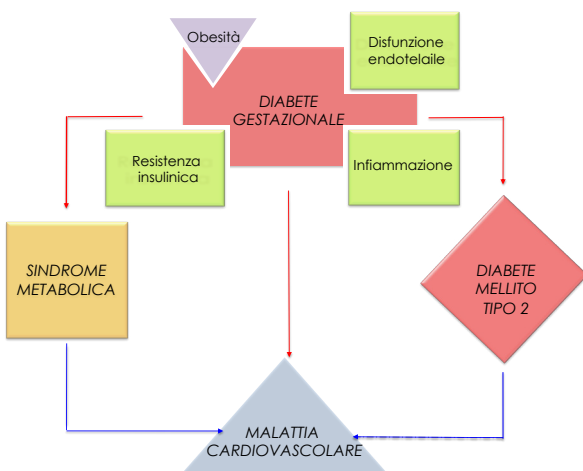


Figura 1 | Correlazione tra DG e malattia cardiovascolare.

Prevenzione del diabete e della malattia CV

L'American Diabetes Association raccomanda che tutte le donne con DG vengano rivalutate mediante un'esecuzione di un OGTT 75g 2 ore, dopo 6-12 settimane dal parto⁽²¹⁾.

Quelle che presentano alterata glicemia a digiuno/ridotta tolleranza ai carboidrati dovrebbero essere rivalutate mediante OGTT ogni anno: le normotolleranti ogni 1-3 anni. In concomitanza con l'OGTT anche i markers della sindrome metabolica quali circonferenza addominale, profilo lipidico e pressione arteriosa dovrebbero essere rivalutati (Figura 2). Il follow-up postpartum nonostante sia un punto di partenza cruciale per la prevenzione rimane spesso disatteso, meno della metà delle donne lo esegue. Tra le principali cause vi è il fatto che molte donne non percepiscono di essere ad aumentato rischio di DM2, per altre il problema è la mancanza di tempo/organizzazione in relazione alla nascita del bambino, infine alcune non desiderano ripetere l'OGTT. La malattia CV rimane la principale causa di morte anche nel sesso femminile nei paesi industrializzati e le donne non ricevono adeguati programmi di prevenzione. Di seguito verrà illustrato nell'ambito delle strategie di prevenzione non farmacologiche, il ruolo fondamentale dello stile di vita e allattamento.

Intervento sullo stile di vita e allattamento

L'allattamento è il primo intervento con provati benefici sia per la madre che per il neonato che ha dimostrato ridurre l'incidenza di DM2.

Nello studio CARDIA⁽²²⁾ sono state arruolate circa 2000 donne a partire da 6-9 settimane postpartum per un follow-up durato 20 anni. Al baseline era già evidente una forte associazione inversa tra allattamento e DM2 con l'allattamento esclusivo al seno più protettivo. La protezione nei confronti del DM2 era ancora presente dopo 2 anni dal parto ed era indipendente da altri fattori quali: età, peso corporeo etc con una durata di allattamento suggerita di 3-9 mesi.

L'effetto protettivo dell'allattamento protratto oltre i 3 mesi, può durare fino a 30 anni dopo il parto e si associa ad una riduzione del 40% del rischio a lungo termine di DM2⁽²³⁾.

Ziegler et al⁽²⁴⁾ hanno dimostrato che le donne con DG che allattano presentano DM2 dopo una media-

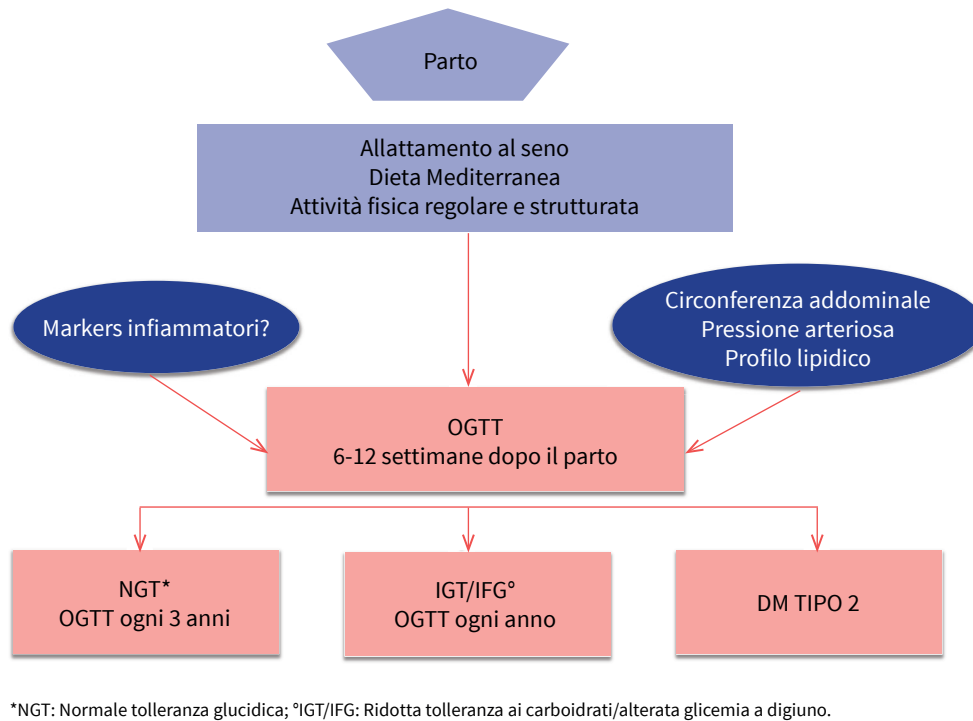


Figura 2 | Follow-up postparto del DG.

na di 12,3 anni rispetto ai 2,3 anni della donne che non allattano.

Molte donne con pDG rimangono sovrappeso/obese nel postpartum e a causa dei nuovi impegni legati al nascituro non iniziano/riprendono un programma di attività fisica.

I trials clinici tra cui il più importante è senz'altro il Diabetes Prevention Program, hanno dimostrato che un cambiamento dello stile di vita è in grado di circa il 58% l'incidenza di DM 2 nelle persone ad alto rischio: modelli economico/matematici suggeriscono che tali interventi non solo efficaci ma consentono anche di risparmiare sui costi⁽²⁵⁾.

Il follow-up delle donne partecipanti al Nurses Health study II aveva dimostrato che incrementare l'attività fisica di 7.5 MET-h/settimana o di più (equivalente a 150 minuti/settimana di attività fisica moderata-intensa) portava ad una riduzione del 47% del rischio di sviluppare DM2, l'associazione era indipendente dal BMI⁽²⁶⁾. Nel Diabete Prevention Program le donne con pDG ottenevano una riduzione del 7% del peso corporeo che determinava una riduzione del 35% del rischio di DM2. Le stesse donne con pDG presentavano una riduzione media di peso di circa 1,6 kg dopo 3 anni (con un recupero di peso di circa 3,5 kg) rispetto ad una riduzione di circa 4

kg nelle donne normotolleranti in gravidanza⁽²⁷⁾. Perez-Ferre⁽²⁸⁾ in uno studio RCT che confrontava la dieta mediterranea (più attività fisica monitorata) verso un follow-up convenzionale nelle donne con pDG, aveva dimostrato una riduzione di circa il 25% nella probabilità di sviluppare il DM2 nel gruppo di intervento. Le linee guida AHA/ACC⁽²⁹⁾ raccomandano, per ridurre il rischio CV, che la dieta comprenda un counseling nutrizionale e enfaticamente comportamenti alimentari salutari. Indispensabile è anche la riduzione del fumo. Per quanto riguarda l'attività fisica, Le linee guida raccomandano "150 minuti/settimana di esercizio fisico moderato, o 75 minuti/settimana di esercizio fisico intenso, o un equivalente di combinazione di esercizio fisico moderato ed esercizio fisico intenso".

L'altro cardine della prevenzione cardiovascolare è rappresentato dal trattamento farmacologico, i trials clinici sono però ancora pochi e coinvolgono un ristretto numero di donne. Nell'attesa di trials su larga scala che forniscano delle linee di indirizzo, dobbiamo ricordare che l'uso di farmaci per lungo termine in donne giovani ancora in età fertile è ancora oggetto di dibattito, per tale motivo questo argomento non è stato trattato in modo esaustivo.

Prospettive future

In conclusione, le donne con DG presentano un elevato rischio di sviluppare DM 2 e complicanze CV nel corso degli anni.

Tale rischio è ancora sottovalutato e le donne sono raramente a conoscenza della necessità di iniziare un programma di prevenzione nell'immediato post-partum. La gravidanza è stata definita da alcuni autori uno stress test metabolico in quanto offre una opportunità unica di identificare questa popolazione ad alto rischio. Dato che la malattia CV rappresenta la principale causa di morte anche per il sesso femminile nei paesi industrializzati, è mandatorio sviluppare delle campagne per sensibilizzare e aumentare la consapevolezza di queste giovani donne.

La prevenzione può già iniziare con l'allattamento che deve essere incoraggiato e implementato possibilmente in tutte le donne per il più lungo tempo possibile.

Lo stile di vita è fondamentale: aiutare la donna a riacquistare il peso corporeo pregravidico, svolgere un'attività fisica regolare, seguire i cardini della 'dieta Mediterranea', sono azioni fondamentali per ridurre il rischio CV. Gli studi in corso sulla genetica ed epigenetica in futuro ci forniranno ulteriori dettagli sulla relazione tra DG, DM2 e malattia CV; i trials sui farmaci potranno indirizzarci verso l'uso di molecole con target specifici (medicina di precisione).

La consapevolezza rimane comunque il primo passo sia per i medici per che per queste giovani donne affinché la "Signora non s'ignori" e diventi capace di intervenire sul proprio "destino metabolico".

Bibliografia

- Hod M, Kapur A, Sacks A, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo G, Cabero Roura L, McIntyre H, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care. *J Gynecology & Obstetrics*, 131, 2015.
- Mosca L, Benjamin EJ, Berra K et al. American Heart Association. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women: 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 57:1404-23, 2011.
- Di Cianni G, Miccoli R, Volpe L et al. Intermediate metabolism in normal pregnancy and in pregnancy complicated by gestational diabetes. *Diab Metab Res Rev* 19: 259-70, 2003.
- O' Sullivan JB. Gestational diabetes: the rate of subsequent diabetes. In *Carbohydrate metabolism in pregnancy and in the newborn*. Sutherland HW, Stowers JM (eds). Springer-Verlag, N.Y. 425-35, 1979.
- Kim C, Newton K, Knopp R. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:1862-68, 2002.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorami A. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373:1773-79, 2009.
- Pastore I, Chiefari E, Vero R, Brunetti A. Postpartum glucose intolerance: an updated overview. *Endocrine* Aug. 14, 2017.
- Leuridan L, Wens J, Devlieger R, Verhaeghe J, Mathieu C, Benhalima K. Glucose intolerance in early postpartum in women with gestational diabetes: Who is at increased risk? *Prim Care Diabetes* 9:244-52, 2015.
- Bao W1, Yeung E, Tobias DK, Hu FB, Vaag AA, Chavarro JE, Mills JL, Grunnet LG, Bowers K, Ley SH, Kiely M, Olsen SF, Zhang C. Long-term risk of type 2 diabetes mellitus in relation to BMI and weight change among women with a history of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 58:1212-9
- Kim C, Cheng YJ, Beckles GL. Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes. *Obstet Gynecol* 112:875-883, 2008.
- Burlina S, Dalfrà MG, Chilelli NC, Lapolla A. Gestational Diabetes Mellitus and Future Cardiovascular Risk: An Update. *Int J Endocrinol* 2070926, 2016.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL et al. Gestational diabetes mellitus increases the risk of cardiovascular disease in women with a family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29:2078-2083, 2006.
- O'Higgins AC, O'Dwyer V, O'Connor C, Daly SF, Kinsley BT, Turner MJ. Postpartum dyslipidaemia in women diagnosed with gestational diabetes mellitus. *Ir J Med Sci* 186:403-407, 2017.
- Johnsen SH, Mathiesen EB, Joakimsen O, Stensland E, Wilsgaard T, Løchen ML, Njølstad I, Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke* 38:2873-80, 2007.
- Bo S, Valpreda S, Menato G, Bardelli C, Botto C, Gambino R, Rabbia C, Durazzo M, Cassader M, Massobrio M, Pagano G. Should we consider gestational diabetes a vascular risk factor? *Atherosclerosis* 194:e72-9, 2007.
- Volpe L, Cuccuru I, Lencioni C, Napoli V, Ghio A, Fotino C, Bertolotto A, Penno G, Benzi L, Del Prato S, Di Cianni G. Early subclinical atherosclerosis in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 31:e32, 2008.
- Retnakaran R, Shah BR. Role of type 2 diabetes in determining retinal, renal and cardiovascular outcomes in women with previous gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 40:101-108, 2017.
- Goueslard K, Cottinet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, Quantin C. Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 15:15, 2016.
- McKenzie-Sampson. Gestational diabetes and risk of cardiovascular disease up to 25 years after pregnancy: a retrospective cohort study. *Acta Diabetologica*. doi 10.1007/s00592-017-1099-2, 2018.
- Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 62:905-914, 2019.
- American Diabetes Association, standards of medical care in diabetes-2017. *Diabetes Care* 40 S:114-119, 2017.

22. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Lo JC, Crites Y, Walton D, Dewey KG, Azevedo RA, Young S, Fox G, Elmasian CC, Salvador N, Lum M, Sternfeld B, Quesenberry CP Jr; Lactation and Progression to Type 2 Diabetes Mellitus After Gestational Diabetes Mellitus: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 163:889-98, 2015.
23. Gunderson EP, Lewis CE, Lin Y, Sorel M, Gross M, Sidney S, Jacobs DR Jr, Shikany JM, Quesenberry CP Jr. Lactation Duration and Progression to Diabetes in Women Across the Childbearing Years: The 30-Year CARDIA Study. *JAMA Intern Med* 178:328-337. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.7978, 2018.
24. Ziegler AG, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L., Maier J, Winkler C, Hummel S. Long-term protective effect of lactation on the development of type 2 diabetes in women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 61:3167-3171, 2012.
25. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
26. Bao W Physical activity and sedentary behaviors associated with risk of progression from gestational diabetes mellitus to type 2 diabetes mellitus: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 174:1047-1055, 2014.
27. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, Fowler S, Kahn SE. 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* 93:4774-4779, 2008.
28. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P et al Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clinical Nutrition* 34:579-585, 2015.
29. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 129:S76-99, 2014.