

L'effetto dell'allattamento sul metabolismo glucidico e lipidico in donne con pregresso diabete gestazionale



A. Napoli, G. Merola, O. Bitterman, P. Bianchi¹, A. Colatrella, C. Festa e L. Mattei

angela.napoli@uniroma1.it

Ospedale S. Andrea, Dipartimento di medicina clinica e molecolare, ¹ Ospedale S. Andrea Dipartimento di scienze ginecologiche, ostetriche e scienze urologiche, Facoltà di Medicina e Psicologia, 'Sapienza' Università di Roma

Parole chiave: Allattamento, Diabete gestazionale, Metabolismo

Key words: Breastfeeding, Gestational diabetes, Metabolism

Il Giornale di AMD, 2012;15:160-163

Riassunto

Gli effetti positivi dell'allattamento sulla 'tolleranza al glucosio' di donne con pregresso GDM, sono stati dimostrati nell'immediato post partum. (5). Non è chiaro se l'effetto protettivo si estenda agli anni successivi. (7) Lo scopo di questo studio è stato quello di indagare il ruolo dell'allattamento sul metabolismo glucidico e lipidico di donne con pregresso GDM, tre anni dopo il parto.

Materiali e Metodi. Una popolazione di 81 donne con pregresso GDM è stata rivalutata in base alla storia di allattamento (SI=[BF], NO=[non BF]) considerato arbitrariamente 'SI' se con durata 4settimane. Un OGTT con 75-gr di glucosio è stato eseguito per indagare la tolleranza glucidica, la sensibilità / resistenza insulinica e la funzione beta cellulare, insieme allo studio del profilo lipidico (colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi, apolipoproteina B, apolipoproteina A1), di omocisteina, fibrinogeno, PCR, acido urico, microalbuminuria. STATISTICA: Paired and Un-paired t-test, Mann-Whitney and χ^2 test.

Risultati. Sul totale, 62 avevano allattato [BF] e 19 no [non BF]. Nessun effetto era visibile sulla tolleranza glucidica, l' HOMA-IR, altri indici di funzione beta cellulare, PCR, acido urico, colesterolo totale, HDL e LDL nei due gruppi, che risultavano appaiati per età materna (37.1 \pm 4.6 vs 37.4 \pm 4.9 anni), BMI (26.3 \pm 5.6 versus 26.4 \pm 5.3 kg/m²) e parità (1.9 \pm 0.8 vs 1.7 \pm 0.8), durata del follow-up (32,2 \pm 20.2 vs 32,1 \pm 20,0 mesi). Livelli significativi sono stati riscontrati per l'HOMA-IS: [BF] 1,0 \pm 0,7 vs [non BF] 0,6 \pm 0,4, p = 0,04 ed i trigliceridi: [BF], 83.8 \pm 46.7 vs [non BF], 123.2 \pm 94.0 mg/dl, p = 0.02).

Conclusioni. Nel follow-up a lungo termine, l'allattamento non migliorava la tolleranza glucidica delle nostre donne con pregresso GDM, ma si associa a valori più bassi di trigliceridi e migliore sensibilità all'insulina.

Summary

Aims. Breastfeeding improves glucose tolerance in the early postpartum period of women with prior gestational diabetes GDM, but it is unclear whether future risk of metabolic alterations, like type 2 diabetes, is reduced. The aim of this study was to investigate the effect of lactation, Three Years After Pregnancy, On Glucose And Lipid Metabolism In Women With Prior Gestational Diabetes.

Materials and Methods. A population of women with prior gestational diabetes (Carpenter and Coustan Criteria) was evaluated with comparison of results for 'lactating' [BF] versus 'nonlactating women' [non BF]. breast feeding was defined [BF] if lasting 4weeks. In each woman a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed to analyze the glucose tolerance, insulin sensitivity / resistance and b-cell function. Fasting serum was used to study their lipid

profile (total cholesterol, high-density lipoprotein [HDL] cholesterol, low-density lipoprotein [LDL] cholesterol, and triglycerides), apolipoprotein B, apolipoprotein A1, homocysteine, fibrinogen, hs-CRP, uric acid, microalbuminuria.

Statistics. Paired and Un-paired t-test, Mann-Whitney and χ^2 tests were used, as appropriate.

Results. A total of 81 women participated in the study (62 [BF] and 19 [non BF]). Maternal age (37.1 \pm 4.6 vs 37.4 \pm 4.9 years), body mass index (26.3 \pm 5.6 vs 26.4 \pm 5.3 kg/m²), parity (1.9 \pm 0.8 vs 1.7 \pm 0.8) and length of follow-up (32,2 \pm 20.2 vs 32,1 \pm 20,0) mo were not different between the two groups. No effect was visible on glucose tolerance, HOMA-IR and other b-cell function indexes as well as hs-CRP (not significantly lower in non BF), uric acid, total cholesterol, HDL and LDL cholesterol. Levels of significance were only reached for 'HOMA-IS' [BF] 1.0 \pm 0.7 vs [non BF] 0.6 \pm 0.4, p = 0.04) and triglycerides [BF] 83.8 \pm 46.7 vs [non BF] 123.2 \pm 94.0 mg/dl, p = 0.02). **Conclusions:** Breastfeeding does not improve the glucose tolerance of our women with prior GDM three years after delivery, even though lower levels of triglycerides and improved insulin sensitivity are still visible.

Premessa

Il diabete gestazionale, alterazione della tolleranza glucidica, che diagnosticata in gravidanza, generalmente regredisce nell'immediato post partum, identifica una popolazione ad alto rischio di diabete tipo2 nella vita. Dati della letteratura mostrano che il 20-60% delle donne con pregresso diabete gestazionale sviluppa la malattia con un'incidenza crescente nei primi cinque anni e stabile dopo i dieci.⁽¹⁾

In queste donne, il deficit di secrezione/azione dell'insulina insieme ad un grado variabile di insulino-resistenza è dimostrabile anche quando la tolleranza al glucosio rivalutata nel post partum, risulta ancora normale⁽²⁾.

Pertanto, l'adozione di uno stile di vita 'sano' e/o la comparsa di fattori di rischio aggiuntivi negli anni che seguono la gravidanza, possono svolgere un ruolo determinante nel modulare il rischio di diabete.⁽³⁾

L'allattamento al seno è universalmente raccomandato come il metodo preferito di alimentazione per i neonati, da prolungare per circa un anno, in virtù dei molteplici benefici a breve e a lungo termine per il bambino e per

la madre (malattie infettive, obesità, malattie del sistema immunitario; cancro al seno)⁽⁴⁾.

Gli effetti positivi dell'allattamento sulla 'tolleranza al glucosio' di donne con pregresso GDM, sono stati dimostrati nell'immediato post partum.⁽⁵⁾ Alcuni autori hanno mostrato come un periodo di 3 mesi di allattamento in donne con storia di GDM, sia associato ad una migliore risposta beta-cellulare pancreatica senza differenze in termini di tolleranza al glucosio, massa e/o distribuzione del tessuto adiposo.⁽⁶⁾

Non è chiaro se l'effetto protettivo dell'allattamento sul rischio di diabete di tipo2 si prolunghi negli anni successivi al parto.⁽⁷⁾

Obiettivi

Primario. Studiare l'effetto dell'allattamento al seno sul metabolismo glucidico e sulla funzione beta cellulare di donne con pregresso GDM, tre anni dopo il parto.

Secondario. Valutare la prevalenza della sindrome metabolica (MS), della alterazioni del profilo lipidico e infiammatorio.

Pazienti e metodi

Dal gennaio 2007 al dicembre 2009, sono state arruolate 81 donne con pregresso diabete gestazionale (criteri di Carpenter & Coustan)⁽⁸⁾ di gravidanze singole, delle 103 seguite in gravidanza, presso il nostro ambulatorio dell'ospedale S. Andrea di Roma. Sono state considerate anche le pazienti con un solo valore alterato alla curva da carico e definita dall'acronimo OAV ('one abnormal value').⁽⁹⁾ In questa coorte 'GAD' negativa alla diagnosi, non trattata con farmaci e/o sostanze potenzialmente condizionanti l'assetto metabolico, è stata valutata l'abitudine all'allattamento definita da un allattamento prolungato per almeno quattro settimane.

Durante il follow-up, abbiamo indagato le seguenti caratteristiche cliniche: età delle pazienti, lunghezza del follow-up dopo il parto (mesi), BMI (kg/m²), circonferenza vita (cm), pressione sistolica e diastolica (mmHg), familiarità per diabete gestazionale.

Abbiamo anche indagato i seguenti parametri di laboratorio: colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi, lipoproteine Apo B e Apo A1, omocisteina, fibrinogeno, PCR, acido urico, microalbuminuria. Al mattino, a digiuno da almeno 8 ore tutti le pazienti hanno eseguito un OGTT con 75 gr di glucosio con prelievi per glicemia e insulina (campioni a 0', 30', 60', 90', e 120'). Le donne sono state definite normali, IFG, IGT o diabetiche⁽¹⁰⁾.

Gli indici di sensibilità e secrezione di insulina derivati dall'OGTT comprendevano: la sensibilità all'insulina ottenuta mediante calcolo dell'HOMA⁽¹¹⁾ e dell'ISI⁽¹²⁾; la secrezione insulinica mediante il calcolo dell'indice insulino-genico⁽¹³⁾ e del rapporto dell'area sotto la curva del glucosio su quella dell'insulina (AUC)⁽¹³⁾. Il 'Disposition Index (DI) è stato utilizzato come indice di funzione beta cellulare in relazione all'insulino resistenza⁽¹⁴⁾.

La sindrome metabolica (SM) e l'ipertensione sono state definite secondo i criteri 'ATP III' del 2004⁽¹⁵⁾. Tutti gli esami sono stati eseguiti presso i laboratori dell'ospedale universitario 'Sant'Andrea' di Roma.

Statistica. Abbiamo usato il t-test, paired e unpaired, Mann-Whitney e il χ^2 , quando appropriato. I valori sono stati espressi come media \pm DS.

Consenso informato. Secondo prassi, il consenso informato veniva firmato da tutte le donne al momento della prima visita in gravidanza, e quindi rinnovato al momento dell'ultima valutazione clinica e metabolica del follow-up. Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Risultati

Caratteristiche generali. Una coorte di 81 donne è stata seguita longitudinalmente fino a tre anni dopo il parto (32.2 \pm 20,2 mesi). In base ai criteri descritti nei metodi, 62 donne sono state definite 'allattanti' (BF) e 19 'non allattanti' (non BF). Questi due gruppi sono risultati simili in termini di lunghezza di follow-up, età, BMI, circonferenza vita, parità, fumo e familiarità per DMT2; Le 'BF' hanno allattato per 25,5 \pm 19,2 settimane (4-96 settimane). Ventidue 'ex-gravide' non sono state valutate per mancata aderenza al protocollo di 'follow-up' (Tabella 1).

Omeostasi glicidic. Fra le (BF), 46 erano state seguite in gravidanza per GDM e 16 per OAV. Fra le (nonBF), 14

Tabella 1. Caratteristiche generali della popolazione studiata.

	Allattamento SI 'BF' n=62/81	Allattamento NO 'nonBF' n=19/81	p
Lunghezza follow-up (mesi)	32.2 \pm 20.2	32.1 \pm 20.0	0.86
Età (anni)	37.1 \pm 4.6	37.2 \pm 5.1	0.89
Parità (n°)	2.3 \pm 1.1	2.1 \pm 1.0	0.39
Numero di figli (n°)	1,9 \pm 0,89	1,68 \pm 0,88	0.31
Fumo (%)	15	25	0.85
Familiarità per DMT2 (%)	53.3	47.1	0.64
BMI (kg/m ²)	26.3 \pm 5.6	26.4 \pm 5.3	0.86
Circonferenza vita (cm)	87,5 \pm 10,4	83,5 \pm 10,3	0.20

erano state seguite in gravidanza per GDM e 5 per OAV (χ^2 , ns). Tra i due gruppi, non si evidenziavano differenze nella distribuzione percentuale delle alterazioni metaboliche stratificate per gravità in gravidanza come anche per necessità di terapia insulinica (63% 'BF' vs 78% delle 'non BF', (χ^2 , ns).

Al follow-up, non si è osservata alcuna differenza nei livelli di glucosio e d'insulina a ciascun punto dell'OGTT. Tra le BF, 44 (71.0%) donne erano normotolleranti, 6 erano 'IGT' (9.7%), 5 IFG (1.6%), 0 IFG/IGT e 7 erano diabetiche (11.3%). Tra le donne 'non-BF', 13 (68.4%) erano risultate normo-tolleranti, 4 (21.0%) con IFG, 0 IGT, 1 con IFG+IGT (5.3%) e 1 affetta da diabete (5.3%) (χ^2 ns).

Questi due gruppi mostravano indici di resistenza insulinica simili ad eccezione dell' HOMA-IS (BF 1.0 \pm 0,7 vs

non BF 0.6 ± 0.4 , u-t test, $p = 0,04$). Nessuna differenza è stata riscontrata nell'indice Insulinogenico 'ISI' e nel disposition index. (Tabella 2).

Profilo lipidico. I livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL non erano diversi tra i due gruppi. Valori signifi-

Tabella 2. Omeostasi glucidica al follow up.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
OGTT			
Glicemia (mg/dl)			
0'	90.1±16.4	92.2±8.9	0.61
30'	142.5±34.3	140.1±40.1	0.82
60'	140.7±42.4	124.0±33.0	0.16
90'	113.6±36.8	107.0±32.1	0.54
120'	101.5±28.1	101.2±26.9	0.97
Alterazioni OGTT (%)	29	31.6	χ^2 : 0.34
DM/IFG/IGT (n°)	7 DM, 5 IFG, 6 IGT	1 DM, 4 IFG, 1 IFG+IGT	
Homa-IR	2.2 ± 3.9	2.7 ± 2.7	0.64
ISI	8.1 ± 4.2	6.8 ± 3.6	0.34
Homa-IS	1.0 ± 0.7	0.6 ± 0.4	0.04
Insulinogenic index	14.1 ± 14.0	11.7 ± 29.9	0.68
AUCIRI/AUCBG	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.80
disposition index	2,5 ± 1,08	1,96 ± 0,62	0.78

cativamente più bassi di trigliceridi sono stati osservati nelle donne BF (BF = 83.8 ± 46.7 vs non BF 123.2 ± 94.0 mg/dl; $p = 0,03$) (Tabella 3).

Markers infiammatori. Non c'erano differenze negli indici infiammatori: PCR, omocisteina. Nessuna diffe-

Tabella 3. Profilo lipidico (valori medi ± DS).

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
Colesterolo (mg/dl)	191,9±37,7	203,4±40	0.31
HDL (mg/dl)	55,9±14,7	55,7±15,4	0.95
LDL (mg/dl)	116,3±40,7	120,3±29,6	0.76
Trigliceridi (mg/dl)	83,8±46,7	123,2±94,0	0.03
ApoA1 (mg/dl)	147,6±22,9	150±37,9	0.79
ApoB (mg/dl)	93,13±25,8	106,8±23,6	0.13
ApoB/ApoA1 (M± DS)	0,65±0,23	0,73±0,16	0.31

renza è stata riscontrata nei valori di ApoA1 e ApoB e nel loro rapporto (Tabella 4).

Tabella 4. Markers infiammatori.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62/81	'nonBF' n=19/81	
PCR (mg/L)	0.5 ± 0.7	2.3 ± 6.2	0.08
Omocisteina (µmoli/L)	8,6 ± 3,2	7,9 ± 2,3	0.52

Sindrome metabolica e ipertensione. Nessuna differenza è stata osservata nella prevalenza della sindrome metabolica nei due gruppi, così come per i valori di pressione sistolica e diastolica (Tabella 5).

Tabella 5. Pressione arteriosa e Sindrome metabolica.

	Allattamento SI		p
	'BF' n=62	'nonBF' n=19	
Sistolica (mmHg)	112,17±15,7	110±11,9	0.66
Diastolica (mmHg)	71,6±10,6	72,6±9,2	0.73
Sindrome metabolica (%)	50,0	27,7	χ^2 0.67

Discussione e Conclusioni

Nella nostra casistica, l'allattamento al seno non ha influenzato la tolleranza al glucosio ed i valori di glicemia dell' OGTT a distanza di tre anni dal parto.

Valori più elevati del 'HOMA-IS' che deporrebbero per una maggiore sensibilità all'insulina sulle cellule bersaglio delle donne che avevano allattato al seno tre anni prima, non sono sostenuti dagli altri indici di sensibilità insulinica nè da una migliore insulino resistenza e/o secrezione.

In alcuni studi, donne con recente GDM hanno mostrato una maggiore capacità di compenso della beta-cellula all'insulino-resistenza, durante l'allattamento⁽⁶⁾. Questi risultati dell'immediato post-partum, potrebbero essere giustificati anche da un maggiore utilizzo di glucosio per la produzione di latte tramite una via non insulino-mediata. Una riduzione del carico di glucosio sulle cellule beta avrebbe un effetto potenzialmente preventivo sulla progressione verso il diabete tipo2 che in alcuni studi è pari al 4,2% nelle allattanti vs 9,4% delle non allattanti; la prevalenza aumentava nelle donne con disturbo metabolico maggiore che hanno necessitato di terapia insulinica durante la gravidanza ('BF' 12,6% vs 'nonBF' 22%) mentre si riduceva in quelle controllate solo con dieta ('BF' 1,6% vs 'nonBF' 3,9%)⁽⁵⁾.

Recentemente, lo studio 'Atlantic DIP' ha confermato il ruolo protettivo dell'allattamento in una coorte di donne provenienti da cinque centri regionali irlandesi, 300 con pregresso diabete gestazionale e 220 controlli. Il 19% delle donne con pregresso diabete gestazionale vs 2,7% delle normotolleranti in gravidanza, mostrava un'alterazione della tolleranza al glucosio, al momento dell'OGTT; l'etnia non europea, la familiarità, il BMI e la necessità di terapia insulinica si confermavano fattori di rischio per il diabete mentre l'allattamento fattore di protezione, con una riduzione della prevalenza ' dell'iperglicemia persistente' pari all' 8,2% dell 'BF' vs il 18,4 delle 'non BF'⁽¹⁶⁾.

Sono scarsi i dati sul follow up a lungo termine.

Lo studio 'Nurse' condotto prospetticamente su 83585 donne (dal 1986 al 2002), e retrospettivamente su 73418 donne (1989-2001) mostra come rispettivamente, il 64% e l'85% aveva allattato e che nella popolazione generale la durata dell'allattamento era inversamente correlata al rischio di diabete tipo2, indipendentemente dagli altri fattori di rischio quali il BMI, la dieta, l'esercizio fisico ed il fumo. Nel sottogruppo 'donne con pregresso diabete gestazionale', invece, l'allattamento non modificava il rischio di diabete tipo2⁽¹⁷⁾.

Uno studio su donne latine americane con pregresso GDM, dimostrava che l'allattamento definito 'si vs no' di-

mezzava la diagnosi di diabete 4-12 settimane dopo il parto, ma non la influenzava 11-26 mesi dopo⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

In una popolazione di 67 donne brasiliane, una maggiore durata dell'allattamento era inversamente associata all'area dell'insulina sotto la curva, 12-18 mesi dopo il parto indipendentemente dal BMI⁽²⁰⁾.

Nel nostro studio a tre anni dal parto, l'allattamento non correlava con il diabete di tipo 2 e/o qualsiasi alterazione della tolleranza al glucosio (IGT + IFG + diabete), con il BMI, con la severità dell'alterazione del glucosio durante la gravidanza ed altri fattori di rischio. La prevalenza di DMT2 nei due gruppi era simile, come pure quella delle alterazioni minori della tolleranza al glucosio (IFG e/o IGT).

Diversi studi dimostrano nel follow-up a breve termine e sempre durante l'allattamento (4-12 settimane dopo il parto), che il profilo lipidico può esserne influenzato; di supporto a tale ipotesi sono i dati di Kjos, secondo i quali le donne con pregresso GDM che allattano mostrano livelli di colesterolo HDL più elevati⁽⁵⁾.

Nel nostro studio i livelli di trigliceridi più bassi nelle donne che avevano allattato, non si associano ad alcuna differenza dei livelli di colesterolo totale, HDL ed LDL.

I nostri risultati non confermano il valore protettivo dell'allattamento al seno sulla prevenzione della sindrome metabolica così come veniva osservato nel sottogruppo 'donne con precedente GDM dello studio 'Nurse', ventuno anni dopo il parto.

Erica P. Gunderson rilevava una associazione inversa fra allattamento ed incidenza della sindrome metabolica in donne con pregresso GDM; in particolare, il tasso di incidenza della Sindrome Metabolica diminuiva fino a diventare inferiore di sei volte, quando la durata dell'allattamento era maggiore o uguale a nove mesi⁽²¹⁾.

Infine, la mancanza di dati affidabili sull'attività fisica e sulla dieta durante il follow-up e l'impossibilità a rivalutare tutte le donne seguite in gravidanza, potrebbero condizionare l'interpretazione dei nostri risultati.

In sintesi si può concludere che i due terzi della nostra popolazione di donne ha allattato il proprio figlio al seno, in maniera esclusiva e l'effetto protettivo dell'allattamento al seno sul profilo metabolico delle donne con pregresso GDM, si riduce nel follow up a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 373: 1773-1779; 2009.
2. Ravi Retnakaran, MD^{1,2}, Ying Qi, MSC¹, Mathew Sermer, MD³, Philip W. Connelly, PHD^{2,4}, Anthony J.G. Hanley, PHD^{1,2,5} and Bernard Zinman, MD^{1,2} β -Cell Function Declines Within the First Year Postpartum in Women With Recent Glucose Intolerance in Pregnancy *Diabetes Care*. 2010 Aug;33(8):1798-804.
3. L Schack-Nielsen, KF Michaelsen. Breast feeding and future health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2006; 9: 289-296.
4. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: promotion of breastfeeding. *J. Am. Diet Assoc.* 1997; 97: 662-666.
5. SL Kjos, O Henry, RM Lee, TA Buchanan, DR Mishell. The effect of lactation on glucose and lipid metabolism in women with recent gestational diabetes. *ObstetGynecol.* 82: 451-455; 1993.
6. McManus RM, Cunningham I, Watson A, Harker L, Finnegood DT: Beta-cell function and visceral fat in lactating women with a history of gestational diabetes. *Metabolism* 50:715-719, 2001.
7. EP Gunderson. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30 (suppl. 2): S161-S168.
8. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening test for gestational diabetes. *Am J ObstetGynecol* 157:758-763, 1982.
9. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R.: The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*;157(3):758-63. Sep 1987.
10. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; *Diabetes Care*, volume 31, supplement 1, January 2008.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419; 1985.
12. Matsuda M, DeFronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470; 1999.
13. Stumvoll M, Mitralou A, Pimenta W, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Van Haeften T, Renn W, Gerich J. Use of the oral glucose tolerance test to assess insulin release and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 23: 295-301; 2000.
14. Kristina M. Utzschneider, Ronald L. Prigeon, Mirjam V. Faulenbach, Jenny Tong, Darcy B. Carr, Edward J. Boyko, Donna L. Leonetti, Marguerite J. McNeely, Wilfred Y. Fujimoto, and Steven E. Kahn. Oral Disposition Index Predicts the Development of Future Diabetes Above and Beyond Fasting and 2-h Glucose Levels. *Diabetes Care* February 2009 32:335-341.
15. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109: 433-438; 2004.
16. O'Reilly MW, Avalos G, Denny MC, O'Sullivan EP, Dunne F. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):953-9.
17. Alison M. Stuebe, MD et al. Duration of Lactation and Incidence of Type 2 Diabetes; *JAMA*, November 23/30, 2005—Vol 294, No. 20.
18. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA: Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes* 44:586-591, 1995.
19. Buchanan TA, Xiang AH, Kjos SL, Trigo E, Lee WP, Peters RK: Antepartum predictors of the development of type 2 diabetes in Latino women 11-26 months after pregnancies complicated by gestational diabetes. *Diabetes* 48:2430-2436, 1999.
20. Diniz JM, Da Costa TH: Independent of body adiposity, breast-feeding has a protective effect on glucose metabolism in young adult women. *Br J Nutr* 92:905-912, 2004.
21. Erica P. Gunderson et al.: Duration of Lactation and Incidence of the Metabolic Syndrome in Women of Reproductive Age according to Gestational Diabetes Mellitus Status: A 20-Year Prospective Study in CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults), *Diabetes Care*, volume 59:495-504, February 2010.