



ORIGINAL

Modelos predictivos de diabetes gestacional, un nuevo modelo de predicción

S. Cabrera Fernández^a, M.D. Martín Martínez^a, C. De Francisco Montero^b, I. Gabaldón Rodríguez^c, Á. Vilches Arenas^d y M. Ortega Calvo^{e,*}

^a Medicina Familiar y Comunitaria. C. de S. Las Palmeritas (DSAP Sevilla), Sevilla, España

^b C de S El Cachorro (DSAP Sevilla), Sevilla, España

^c C de S Las Palmeritas (DSAP Sevilla), Sevilla, España

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^e C de S Las Palmeritas (DSAP Sevilla). Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. CIBER-OBN. ISCIII, Sevilla, España

Recibido el 13 de marzo de 2021; aceptado el 31 de julio de 2021

Disponible en Internet el 9 de septiembre de 2021



PALABRAS CLAVE

Diabetes gestacional;
 Hiperglucemia;
 Modelos logísticos;
 Atención primaria;
 Diagnóstico

Resumen

Objetivos: Dada la importancia de la diabetes gestacional (DG) como problema de salud, nuestro objetivo en este trabajo ha sido analizar el rendimiento diagnóstico de los diferentes criterios existentes en la actualidad (GEDE, O'Sullivan y Carpenter) tras la sobrecarga de 100 g de glucosa y estudiar la forma de aumentar su eficiencia.

Material y métodos: Realizamos una descriptiva de todas las variables. En la fase analítica del trabajo utilizamos la χ^2 de Pearson para ver si existían diferencias en el porcentaje de casos recogidos en cada centro de salud y el test de contraste de proporciones para estudiar las diferencias entre las prevalencias observadas. Confeccionamos modelos de regresión logística binaria (RLB) utilizando como variable resultado el tener o no tener DG (SI/NO) y como predictoras las cuatro mediciones de la sobrecarga de 100 g de glucosa. Para decidir qué modelo era mejor se tuvieron en cuenta el análisis stepwise atrás - adelante (*backward-forward*) y la superficie de curva ROC generada por cada uno de ellos.

Resultados: Obtuvimos una muestra de 170 gestantes de seis centros de salud diferentes del Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla (DSAP) que habían tenido un test de O'Sullivan positivo con una mediana de edad de 35 años. Hubo diferencias significativas en las proporciones de prevalencia según los criterios utilizados: Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)/O'Sullivan $p < 0,001$; GEDE / Carpenter $p < 0,001$. Los modelos de RLB con tres y cuatro variables predictoras resultaron iguales en capacidad diagnóstica discriminatoria cuando se utilizaban los criterios del GEDE (área bajo la curva ROC = 0,96, IC 95%: 0,93-0,98). El stepwise atrás -adelante se quedó con el modelo de tres variables como el más parsimonioso. No ocurrió lo mismo al aplicar los otros dos criterios.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: 106mayorque104@gmail.com, mortega7@us.es (M. Ortega Calvo).

Conclusiones: Sobre un diseño epidemiológico observacional, podemos afirmar que existen diferencias significativas en las proporciones de prevalencia observadas según los criterios aplicados ($p < 0,001$) y también podemos defender que utilizando los criterios del GEDE se podría prescindir de la toma de la tercera hora, con base en criterios bayesianos y a la aplicación del análisis de curvas ROC.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gestational diabetes;
Hyperglycemia;
Logistic models;
Primary health care;
Diagnosis

Predictive models of gestational diabetes, a new prediction mode

Abstract

Objectives: Recognized the value of gestational diabetes (GD) as a health problem, our aim in this work has been to analyze the diagnostic performance of the different today's existing criteria (GEDE, O'Sullivan and Carpenter) after the overload of 100 g of glucose and revise how to increase its efficiency.

Materials and methods: We carried out a description of all the variables. In the analytical phase of the work, we used Pearson's Chi square to see if there were differences in the percentage of cases collected in each health center and the proportions contrast test to study the differences between the experimental prevalence. We completed binary logistic regression models using as result variable having or not having gestational diabetes (yes/no) and as predictors the four measurements of the curve with 100 g of glucose overload. To decide which model was better, the stepwise backward-forward analysis and the surface of the ROC curve generated by each of them were considered.

Results: We obtained a sample of 170 pregnant women from six different Primary Care Area of Seville health centers who had shown a positive O'Sullivan test with a median age of 35 years. There were significant differences in the prevalence proportions according to the criteria used: GEDE/O'Sullivan $p < 0.001$; GEDE/Carpenter $p < 0.001$. Logistic models with three and four predictor variables were equal in discriminatory diagnostic capacity when the GEDE criteria were used (area under the ROC curve = 0.96, 95% CI: 0.93–0.98). The back-forward stepwise analysis stayed with the three-variable model as the most parsimonious. The same did not occur when applying the other two criteria.

Conclusions: Regarding an observational design, we state that there are significant differences in the prevalence proportions observed according to the criteria applied ($p < 0.001$) and we can also support that using the GEDE criteria, the taking of the third hour could be dispensed with, based on Bayesian criteria and the application of the ROC curve analysis.

© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La diabetes gestacional (DG) se define como un estado de intolerancia a la glucosa que da lugar a una hiperglucemia que se detecta o aparece por primera vez durante la gestación¹. La prevalencia de la DG en España es desconocida², sin embargo, en el estudio *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO), un estudio observacional de más de 53.000 mujeres pertenecientes a 15 centros sanitarios de nueve países diferentes, se encontró una prevalencia entre 9 y 26%, haciendo de la DG una de las enfermedades más prevalentes durante la gestación, y por tanto, un área interesante de investigación^{1,2}.

La importancia del diagnóstico de la diabetes gestacional se conoce desde los años 60, cuando O'Sullivan et al. describieron los primeros criterios para el diagnóstico de la DG basados en una prueba de tolerancia oral a la glucosa

(TTOG) en el que monitorizaban la glucemia a las tres horas de una sobrecarga oral de 100 g de glucosa. Posteriormente este grupo comparó las repercusiones fetales y maternas de la hiperglucemia en función de la presencia o no de tratamiento y comprobaron que estas eran un 8,8% mayores en el grupo control³. A pesar de ello, los criterios que describió O'Sullivan tenían como objetivo predecir qué mujeres desarrollarían en el futuro, después de la gestación, diabetes, y no, prevenir la morbilidad materno-fetal durante la gestación². Es por ello por lo que, los criterios se han ido modificando con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz de la DG que permita reducir su morbilidad. Actualmente esos criterios siguen siendo motivo de discrepancia. Aunque existen diversas opciones terapéuticas para este problema de salud^{4,5}, la definición biológica mediante criterios de corte sigue siendo de mucho interés para la investigación clínica. En toda España el embarazo es un estado

Tabla 1 Estadística descriptiva de las variables continuas de este trabajo

	Media aritmética	Desviación estándar	Límite inferior	Mediana	Límite superior
Edad en Gestación (Años)	34,42	4,67	21	35	49
SOG 1	85,09	13,48	59	84,00	193
SOG 2	166,53	30,43	73	166,0	238
SOG 3	145,26	33,97	59	143	276
SOG 4	115,41	33,49	46	112,5	267

biológico que atiende el médico de familia con los mismos criterios.

Nuestro objetivo en este trabajo ha sido analizar la utilidad diagnóstica de los diferentes criterios existentes tras sobrecarga de 100 g de glucosa y estudiar la forma de aumentar su eficiencia acortando el número de extracciones.

Métodos

Esta investigación está inserta dentro del Proyecto Criventos-Criobes^{6,7}, fruto del cual pudimos manejar una muestra de embarazadas procedentes de seis Centros de Salud del Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla (Las Palmeritas, Amante Laffón, Ronda Histórica, El Greco, Esperanza Macarena y Montequinto). Sobre un diseño de casos y controles incidentes y no pareados, se analizaron una serie de variables: edad de la madre en el comienzo de la gestación, Centro de Salud de origen, Diabetes Gestacional (si/no), resultados de la medición de glucosa en sangre al comienzo (SOG1), a la hora (SOG2), a las dos horas (SOG3) y a las tres horas (SOG4). Los registros se han recogido desde el año 2013 hasta el 2021. Los puntos de corte para la selección de los casos fueron los del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE) que coinciden con los de la National Diabetes Data Group (NDGG)^{6,7}. En un segundo tiempo se emplearon también los criterios de O'Sullivan y Maham^{8,9} y de Carpenter y Coustan¹⁰ para la construcción de la variable resultado.

Es muy importante recalcar que todas las embarazadas incluidas en este análisis habían arrojado una prueba de O'Sullivan positivo en el segundo trimestre de la gestación (glucemia igual o positiva a 140 mg% tras sobrecarga oral con 50 g de glucosa). Las gestantes que mostraban un O'Sullivan de 190 mg% o más eran consideradas directamente como DG. Manejamos registros con datos completos sin imputar ningún valor. Tampoco realizamos tratamiento ni supresión de valores «outliers» a pesar de los efectos que estos pudieran tener sobre la varianza y los estimadores de tendencia central. Realizamos una descriptiva de todas las variables. En la fase analítica del trabajo utilizamos la χ^2 de Pearson para ver si existían diferencias en el porcentaje de casos recogidos en cada centro de salud y la prueba de contraste de proporciones para estudiar las diferencias entre las prevalencias observadas. Por otra parte, confeccionamos modelos de regresión logística binaria (RLB) utilizando como variable resultado el tener o no tener diabetes gestacional (SI/NO) y como predictoras las cuatro mediciones de la curva con sobrecarga de 100 g de glucosa. El tamaño de la muestra fue calculado de acuerdo con los trabajos de Concato et al. y Perduzzi et al.¹¹⁻¹³. Para decidir qué modelo era mejor

se tuvieron en cuenta el análisis stepwise atrás - adelante (*backward-forward*) y la superficie de Curva ROC generada por cada uno de ellos. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete R versión 3.5.3 (*Great Truth*) y mediante la interfaz R Commander¹⁴ versión 2.5-2 (plug-in KMggplot2, ROC, NMBU, Optim Classifier, Pca Robust y Plot by Groups)¹⁵. El método stepwise atrás-adelante consiste en una selección automática de las variables por parte del programa utilizado con arreglo a unos criterios preestablecidos.

Resultados

Sobre una muestra obtenida de un total de 170 gestantes se obtuvieron los estimadores de tendencia central y de desviación expuestos en la **tabla 1**. Están descritos también los límites inferior y superior.

Las proporciones de prevalencia de DG observadas según los criterios utilizados en este trabajo de investigación ($n = 170$ registros) mostraron diferencias significativas mediante el test de contraste de dos proporciones (GEDE/O'Sullivan $p < 0,001$; GEDE/Carpenter $p < 0,001$); (proporción de prevalencia con GEDE = 30,6%; Proporción de Prevalencia con O'Sullivan = 51,8%; Proporción de Prevalencia con Carpenter = 38,2%). No hubo diferencias significativas entre los porcentajes de la muestra recogidos en cada centro de salud ($\chi^2 p > 0,05$).

En la **tabla 2** están expuestos los parámetros del modelo de RLB construido con los puntos de corte del GEDE. Se confeccionaron también modelos de RLB con los criterios de O'Sullivan et al.⁹ y de Carpenter et al.¹⁰. En las figuras 1 a la 3 están expuestas las curvas ROC y sus valores de superficie de los diferentes criterios diagnósticos utilizados (GEDE, O'Sullivan y Carpenter) con las combinaciones de tres y cuatro predictoras.

Discusión

El tamaño muestral expuesto en esta investigación observational ($n = 170$) en donde se han manejado modelos de RLB con cuatro variables predictoras cumple sobradamente el criterio de 10 eventos de interés por variable^{12,13}. Aunque es cierto que existen evidencias recientes que ponen en tela de juicio esos criterios¹⁶⁻¹⁸. La representatividad muestral creemos que está controlada al ser seis los centros de salud analizados (un 21% del total de los 28 centros de salud en el Distrito Sanitario de Atención Primaria de Sevilla) El hecho de ser un diseño no pareado tampoco le resta valor porque el apareamiento ha demostrado un grado menor de eficiencia en el control de la confusión de lo que se esperaba¹⁹ de

Tabla 2 Parámetros del modelo de RLB construido con los puntos de corte del GEDE

Variables Predictoras Parámetros	SOG 1	SOG2	SOG3	SOG4
OR	1,08284	1,056381	1,093035	1,025094
Intervalos de Confianza de la OR	(1,036947; 1,145489)	(1,024017; 1,096857)	(1,052802; 1,145676)	(1,001447; 1,052033)
Probabilidad	0,001	0,001	0,00003	0,04
Paso a Paso (<i>stepwise</i>) con criterio bayesiano	SI	SI	SI	NO
Paso a Paso (<i>stepwise</i>) con criterio de Akaike	SI	SI	SI	SI

OR: Odds Ratio.

Selección de Variables mediante «*stepwise*» con criterio bayesiano y con criterio de Akaike (*backward-forward*).

tal forma que la regresión logística condicionada ya no es mandatoria cuando hay apareamiento.

Los criterios del GEDE han sido los más rigurosos de los tres utilizados en este trabajo. Recordemos que esta es una investigación observacional de tipo casos y controles que no permite obtener una prevalencia exacta del problema en la comunidad, pero sí permite conocer una proporción de prevalencia aproximada. Entre nuestros objetivos no estaba el de la prevalencia pero hemos de referir que la proporción de prevalencia observada con los criterios GEDE se acerca más a lo publicado en la literatura^{1,2,20-22} que la de los otros. Las pruebas de contraste de dos proporciones realizados muestran diferencias significativas. Sólo hemos comparado los criterios del GEDE con los otros dos individualmente y no todos entre sí para no forzar los hallazgos con el principio de Bonferroni²³. Gorgojo et al. encontraron diferencias de incidencia en la zona suroeste de Madrid hace algunos años aplicando los criterios de Carpenter en lugar de los de O'Sullivan²⁴.

Una de las ideas más interesantes que se desprende de nuestro trabajo de tipo observacional es que posiblemente la necesidad de la toma de sangre en la tercera hora no sea absoluta. Como se desprende del análisis de la tabla 2, el «*stepwise*» de tipo atrás-adelante con dos tipos de criterios tan sólo fue excluyente para la toma de la tercera hora en el caso de los criterios del GEDE, que como hemos referido en el párrafo anterior quizás sean éstos los que más se acerquen al mundo real. Es más, si nos fijamos en la figura 1 podemos observar que las áreas bajo la curva ROC son idénticas para los modelos con cuatro y tres variables respectivamente (0,96) y que los intervalos de confianza también son los mismos (0,93-0,98). Aplicando el principio de parsimonia (Navaja de Occam) nos debemos quedar con el modelo de tres variables²⁵. A pesar de las críticas que ha recibido la metodología de tipo «*stepwise*» nosotros hemos estimado pertinente utilizarla en esta investigación^{26,27}. Algunos investigadores no son proclives a prescindir del estudio de la tercera hora²⁸.

Las áreas bajo la curva ROC de los modelos predictivos realizados con los criterios de O'Sullivan y Mahan (fig. 2) y de Carpenter y Coustan (fig. 3) muestran una superficie mayor (0,99) a expensas de crear un mayor número de casos y de elevar quizás artificialmente la proporción de prevalencia. Los intervalos de confianza difieren mínimamente al utilizar las tres o las cuatro predictoras y el «*stepwise*» no excluye

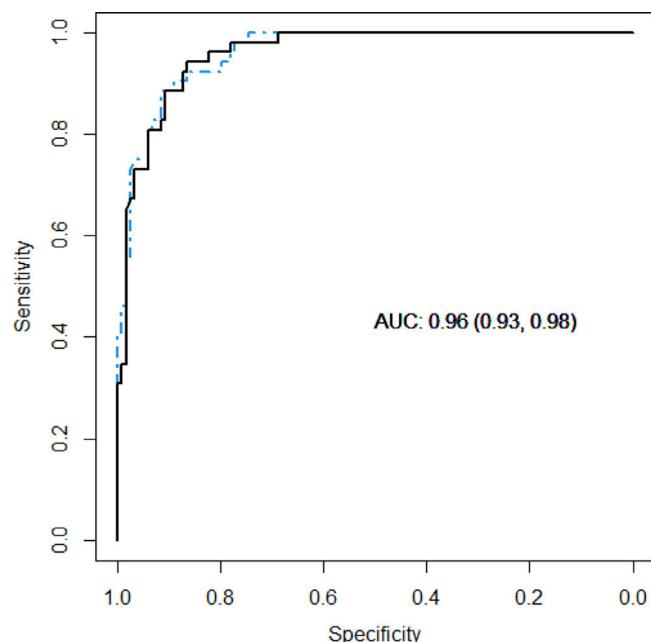


Figura 1 Curva ROC y área bajo la curva del modelo para los criterios del GEDE con tres (línea negra) y con cuatro variables predictoras (línea en azul y punteada). El área bajo la curva y sus intervalos de confianza coinciden en ambos modelos.

la toma de la tercera hora. No obstante, creemos que se necesita más investigación con tamaños de muestra mayores para poder seguir afirmando nuestras conclusiones.

En síntesis, con base en los datos estudiados por nosotros sobre un diseño epidemiológico observacional de tipo casos-control incidentes y no pareado, podemos afirmar que existen diferencias significativas en las proporciones de prevalencia observadas según los criterios aplicados y también podemos defender que utilizando los criterios del GEDE se podría prescindir de la toma de la tercera hora, de acuerdo con los criterios estadísticos bayesianos y a la aplicación del análisis de Curvas ROC (fig. 1). En todo caso creemos que estos resultados ayudan a simplificar el cribado de DG en dos pasos (sobreexposición con 50 y con 100 g de glucosa sucesivas)^{29,30}.

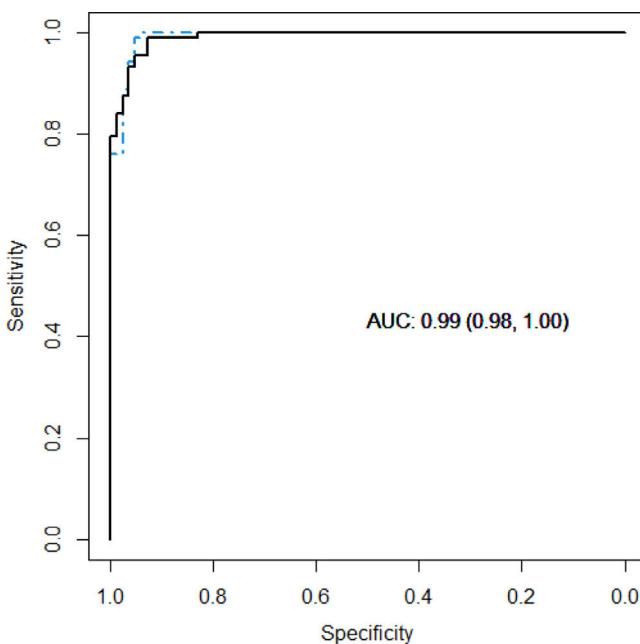


Figura 2 Curva ROC y área bajo la curva del modelo para los criterios de O'Sullivan con tres (línea negra) y con cuatro variables predictoras (línea en azul y punteada). El área bajo la curva y sus intervalos de confianza coinciden en ambos modelos.

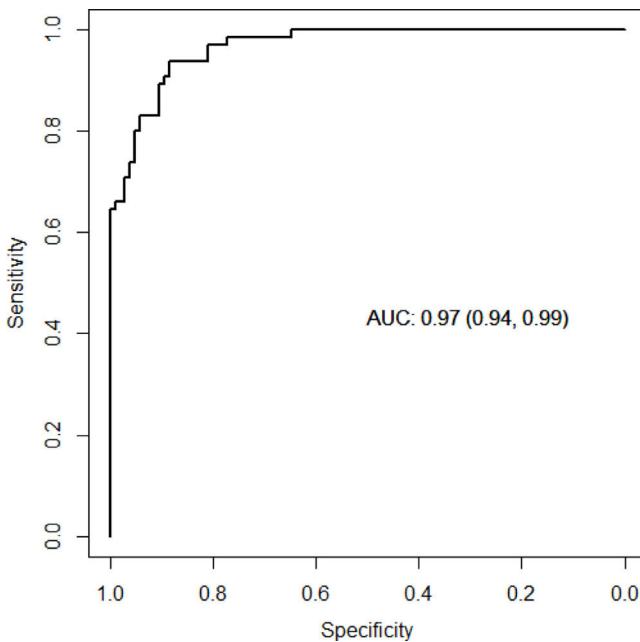


Figura 3 Curva ROC y área bajo la curva del modelo para los criterios de Carpenter con tres variables predictoras. El área de la curva ROC del modelo con las cuatro variables era la misma, pero con los límites de confianza algo más precisos (0,95-0,99).

Responsabilidades éticas

El Comité de Ética de la Investigación de los Hospitales Virgen del Rocío y Virgen Macarena aprobó este proyecto de investigación en 2013.

Se ha contado con el consentimiento de los pacientes y se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre tratamiento de la información de los pacientes.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Colling C, Atlas SJ, Wexler DJ. Application of 2021 American Diabetes Association Glycemic Treatment Clinical Practice Recommendations in Primary Care. *Diabetes Care*. 2021 May;dc210013 [Consultado 15 Junio 2021]. Disponible en: <https://care.diabetesjournals.org/content/early/2021/05/18/dc21-0013>.
2. Cabero Roura L, González González N.L, Cerqueira CerqueiraDapena J.M, Doménech Martínez E, Jáñez Furio M, Mozas MozasMoreno J. et.al. Diabetes y embarazo. Documentos de Consenso de la SEGO. [Consultado 10 Diciembre 2021]. Disponible en: <https://adc.cat/wp-content/uploads/2019/03/diabetesembarazo.pdf>.
3. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral Glucose Tolerance Test in Pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278–85.
4. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP, and MiG Trial Investigators: Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2003–15.
5. Chen T, Liu D, Yao X. Progress of Clinical Trials for the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:315–27, <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S290749>.
6. Varo Muñoz A, Molinero Delgado L, Marcos Alonso C, Gabaldón-Rodríguez I, Vilches-Arenas A, Ortega-Calvo M. Comparación de biomarcadores de primer trimestre en gestantes normotensas según su grado de obesidad en el tercer trimestre. *Clín Invest Gin Obst*. 2021;48:14–20.
7. Palacios Fernández N, De Francisco Montero C, Gabaldón Rodríguez I, Corchado Albalat Y, Santos Lozano JM, Ortega Calvo M. Correlaciones de biomarcadores del primer trimestre con el peso fetal y con el peso materno en embarazadas con diabetes gestacional. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2020;57:50–6.
8. WHO. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: A World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103:341–6346 [Consultado 20 Diciembre 2019]. Disponible en: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(13\)00354-9/pdf](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(13)00354-9/pdf).
9. O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV. Screening criteria for high-risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1973;116:895–900.
10. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768–73.
11. Ortega Calvo M, Cayuela Domínguez A. Regresión logística no condicionada y tamaño de muestra: una revisión bibliográfica. *Rev Esp Salud Pública*. 2002;76:85–93.
12. Concato J, Perducci P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards analysis I. Background, goals and general strategy. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:1495–501.
13. Concato J, Perducci P, Holford TR, Feinstein AR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression models for censored survival data. *Am J Epidemiol*. 1997;145:715–23.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

- sion analysis II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol.* 1995;48:1503–10.
14. Fox J. Getting started with the R Commander: A basic-statistics graphical user interface to R. *Journal of Statistical Software.* 2005;14:1–42.
 15. Fox J. Extending the R Commander by «Plug-In» Packages. *R News.* 2005;7:1–7.
 16. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, Gayet-Ageron A, Perneiger TV. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:993–1000.
 17. Van Smeden M, de Groot JA, Moons KG, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. No rationale for 1 variable per 10 events criterion for binary logistic regression analysis. *BMC Med Res Methodol.* 2016;16:163, <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-016-0267-3>.
 18. Van Smeden M, Moons KG, de Groot JA, Collins GS, Altman DG, Eijkemans MJ, et al. Sample size for binary logistic prediction models: Beyond events per variable criteria. *Stat Methods Med Res.* 2019;28:2455–74, <http://dx.doi.org/10.1177/0962280218784726>.
 19. Pearce N. Analysis of matched case-control studies. *BMJ.* 2016;352:i969, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i969>.
 20. Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2014;244 Suppl:27–33.
 21. Moradi S, Shafieepour MR, Mortazavi M, Pishgar F. Prevalence of gestational diabetes mellitus in Rafsanjan: a comparison of different criteria. *Med J Islam Repub Iran.* 2015;29:209.
 22. Reyes-Muñoz E, Parra A, Castillo-Mora A, Ortega-González C, Effect of the diagnostic criteria of the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups on the prevalence of gestational diabetes mellitus in urban Mexican women: a cross-sectional study. *Endocr Pract.* 2012;18:146–51.
 23. Tamhane AC, Gou J. Advances in p-Value Based Multiple Test Procedures. *J Biopharm Stat.* 2018;28:10–27.
 24. Gorgojo Martínez JJ, Almodóvar Ruiz F, López Hernández E, Donnay Candil S. Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros maternofetales. *Rev Clin Esp.* 2002;202:136–41.
 25. Gargantilla Madera P, García Toharuela A, Belda Bilbao L. La Filosofía de Guillermo de Occam en la consulta médica. *Med fam Andal.* 2020;21:109–10.
 26. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Stepwise selection in small data sets: a simulation study of bias in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:935–42.
 27. Austin PC, Tu JV. Automated variable selection methods for logistic regression produced unstable models for predicting acute myocardial infarction mortality. *J Clin Epidemiol.* 2004;57:1138–46.
 28. Altay MM, Özdogan S, Tohma A, Esin S, Erol O, Gelişen O, et al. Can the 3rd Hour Value of 100 g Oral Glucose Tolerance Test Be Ignored in the Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus? *Gynecol Obstet Reprod Med [Internet].* 2016;19:157–61.
 29. Saccone G, Khalifeh A, Al-Kouatly HB, Sendek K, Berghella V. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:1616–24.
 30. Ghaffari N, Gonzalez JM, Rosenstein MG. Does the 1-step method of gestational diabetes mellitus screening improve pregnancy outcomes? *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2:100199.