

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Diabetes Gestacional**

**Pedro Miguel da Silva Santos**

Monografia orientado pela Professora Doutora Maria Sofia Rodrigues  
Pintado de Oliveira Martins, Professora Auxiliar

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2022**



**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Diabetes Gestacional**

**Pedro Miguel da Silva Santos**

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de  
Farmácia**

Monografia orientada pela Professora Doutora Maria Sofia Pintado de  
Oliveira Martins, Professora Auxiliar

**2022**

## **Dedicatória**

À Prof. Sofia Martins que teve a gentileza de ser a minha tutora quando mais precisei, aos meus mestres, o Prof. Carolino, o Prof. Dinis e o Prof. Artur, pois não me deixaram cair, à minha família que sempre me instigou o orgulho, aos meus amigos porque estiveram sempre presentes, aos meus colegas pois deram-me sempre na cabeça e, por fim, à *ágape* da minha *psique* e razão.

## Resumo

A Diabetes Gestacional pode ser explicada pela Hipótese de Pederson, Freinkel, Metzger e Barker, como um conflito entre dois sistemas, materno e fetal, no qual hiperglicemia materna conduz a hiperinsulinemia e adipogênese fetais, sobretudo no terceiro trimestre da gestação.

Os potenciais alvos mecanísticos da resistência à insulina serão o IRS-1, a PI3K, o GLUT-4, os PPARs e a PC-1. E como marcadores surgirão a progesterona, os recetores de prolactina, os micro-RNAs como o 326, e citocinas como TNF-alfa, leptina, adiponectina e IL-6.

Os principais fatores de risco serão o peso antes e durante a gestação, a dieta, a idade materna, uma DG prévia, a PCOS e a etnicidade.

As complicações podem advir de três parâmetros: hiperglicemia materna, hiperglicemia e hiperinsulinemia fetais. Esses levam à produção de AGEs que potenciarão pré-eclâmpsia, a formação de ROS que despoletará alterações congénitas, e a promoção do anabolismo que culminará na macrossomia e adiposidade, podendo ainda findar em lesões microcirculatórias e hipóxia. E, mais grave ainda, na angústia respiratória do recém-nascido.

O tratamento pode ser comportamental baseando-se numa dieta de baixo índice glicémico, recomendando-se um regime mediterrânico pois promove um bom consumo de polifenóis e PUFA. Completando com exercício físico o sucesso rondará entre os 75 a 80% dos casos.

Farmacologicamente a primeira linha poderá ser a insulina ou a metformina. A insulina permite o melhor controlo glicémico, não atravessa a placenta e logo não promove *imprinting metabólico*. Já a metformina, evita a hipoglicemia e macrossomia neonatais, além de possibilitar melhor controlo de peso. Como segunda linha, existe a glibenclamida que é inferior em eficácia e segurança.

Durante a gestação, além da glicemia deve-se vigiar a proteinúria e o ganho de peso, e a partir de testes antenatais decidir-se se se deve induzir o parto antes das 39 semanas. Recomendar-se-á cesariana se o peso fetal for superior a 4,5 kg.

Após a gravidez, deve-se seguir a utente, observando a HbA1c e promovendo o bom estilo de vida que reduz a incidência de diabetes em 35%.

A DG é um marcador de doença cardiovascular e, como tal, essa família deve ser acompanhada pelo sistema nacional de saúde.

**Termos-chave:** adipogênese; controlo de peso vs insulina vs metformina; *imprinting metabólico*; inflamação sistémica; unidades materna e feto-placentária.

## **Abstract**

Gestational Diabetes can be explained by the Pederson-Freinkel-Metzger-Barker Hypothesis, as a conflict between two systems, maternal and fetal, where maternal hyperglycemia leads to fetal hyperinsulinemia and adipogenesis, mainly in the third trimester of pregnancy.

The mechanistic targets for insulin resistance will be IRS-1, PI3K, GLUT-4, PPARs and PC-1. Progesterone, prolactin receptors, micro-RNAs such as 326, and cytokines such as TNF-alpha, leptin, adiponectin and IL-6 appear as markers for GD.

The main risk factors will be weight, diet, maternal age, previous GD, PCOS and ethnicity.

Complications can arise from three parameters: maternal hyperglycemia, fetal hyperglycemia and hyperinsulinemia. These will lead to the production of AGEs – a key for pre-eclampsia, the formation of ROS – a trigger for congenital changes, and to anabolism promotion, which will result in macrosomia and adiposity. On other hand, disturbances in endothelium could be responsible for hypoxia appearance. And even worse, respiratory distress of the newborn.

In a first place, treatment will be non-pharmacological and will be based on a low glycemic index diet, especially a Mediterranean diet as it promotes a good consumption of polyphenols and PUFAs. Combining this approach with physical activity appealing, success rate will be around 75 to 80%.

In a pharmacological strategy, the first line may be insulin or metformin. Insulin is known to achieve a good glycemic control and does not cross the placenta – so doesn't appear to be a cause of metabolic imprinting. Metformin, on the other hand, prevents neonatal hypoglycemia and macrosomia, in addition to enabling better weight control. As a second line, there is glibenclamide which is inferior in efficacy and safety.

During childbirth, in addition to blood glucose, proteinuria and weight gain should be monitored, and antenatal tests are needed to be done to understand if stress conditions suggest labor induction or not before 39 weeks. Cesarean section will be recommended if fetal weight exceeds 4.5 kg.

After pregnancy, the mother should be followed, observing HbA1c and promoting a good lifestyle that will reduce the incidence of diabetes about 35%.

GD is a marker of cardiovascular disease and, as such, this family must be surveilled by a national health system program.

**Keywords:** systemic inflammation; maternal and fetoplacental units; adipogenesis; weight control vs insulin vs metformin; metabolic imprinting

## Índice:

1. Introdução	7
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos	9
4. Das Origens às Consequências da Diabetes Gestacional	10
4.1. A Diabetes Gestacional na História	10
4.2. Definição de Diabetes Gestacional (DG)	12
4.3. Algoritmo de Diagnóstico	14
4.4. Dados Epidemiológicos	16
4.5. Fisiopatologia da DG	17
4.5.1. Unidade feto-placentária	18
4.5.2. Unidade Materna	20
4.5.3. Hipótese de Pedersen-Freinkel-Metzger-Barker	22
4.6. Fatores de Risco	23
4.6.1. Idade materna avançada	23
4.6.2. Etnicidade	24
4.6.3. Síndrome dos ovários poliquísticos	25
4.6.4. Diabetes Gestacional	25
4.7 - Complicações da DG	27
4.7.1. Hiperglicémia Materna	27
4.7.2. Hiperglicémia Fetal	28
4.7.3. Hiperinsulinémia fetal	29
4.7.4 Hiperinsulinémia e Hiperglicémia fetais	29
4.8. Acompanhamento da DG	31
4.8.1. Alvos no Acompanhamento da Gestante e Terapia da DG	31
4.8.2. Terapia Nutricional e Comportamental - A1 DG	32
4.8.3. Terapia Farmacológica - A2 DG	34
	5

4.8.4. Recomendações no Acompanhamento da Grávida com DG	38
4.9. Acompanhamento após parto	41
5. Conclusão	44
6. Referências Bibliográficas	46

# 1. Introdução

A Diabetes é já considerada a epidemia do século XXI, prova da fragilidade com que o nosso metabolismo é alterado pelos nossos hábitos e epigenética.

Uma das suas vertentes, talvez a mais arrojada e complexa, é aquela que ocorre na presença de um dos momentos mais importantes da vida humana, o milagre da vida, a gravidez. A diabetes gestacional constitui-se não só como um risco no desenvolvimento do embrião/feto mas também na estabilidade orgânica da própria mãe, e poderá ter implicações muito para lá da própria gestação. Como apontou em 1995, Barker et al, as doenças da idade adulta como as cardiovasculares, podem ter a sua origem no ambiente intrauterino.(1)

Compreender o que é a diabetes gestacional (DG) contribuirá para promovermos a sua prevenção primária, minimizando fatores de risco, e para entendermos como podemos intervir secundariamente, evitando as suas complicações.

Segundo Freinkel(2), a gravidez apresenta-se quase como um ensaio experimental em que um novo tecido ou compartimento celular - a unidade feto-placentária - se desenvolve numa incubadora que lhe fornece os nutrientes necessários à sua subsistência - a unidade materna. Certo é que a regulação dessas permutas definirá o meio fetal e em caso de distúrbio, o principal combustível, a glicose, verá a sua homeostasia prejudicada, e como tal a hiperglicémia materna se estabelecerá, e devido a esse íntimo contacto entre unidades, também hiperglicémia e hiperinsulinémia fetais surgirão. E assim se postula o princípio básico indutor da diabetes gestacional.

Há que também assimilar que se tratando de uma doença metabólica, fatores chave serão a nutrição e o controlo do peso, visto que estes serão importantes para o equilíbrio endócrino materno-fetal. E, igualmente essencial, também é lançar o debate entre as alternativas farmacológicas mais adequadas a ambos, nomeadamente no conflito que se tem estabelecido entre *guidelines* no que diz respeito a escolher como primeira linha insulina ou metformina.

Como tal, mais do que dar luz à sua fisiopatologia ou à sua terapia, nesta monografia procurar-se-á também desbravar que papel, enquanto, primeiro, indivíduos, segundo, profissionais de saúde, e terceiro, sociedade, devemos ter no âmbito de se aplacar essa epidemia.

## 2. Objetivos

A monografia encontra-se dividida em 9 partes, abordando nas suas diferentes etapas o tema “Das Origens às Consequências da Diabetes Gestacional”.

Abordaremos primeiro a visão histórica da patologia, no intuito de se averiguar como essa se distinguiu da ideia clássica de diabetes e de como já há algum tempo começou a ser descrita nos Tombo da História.

Em segundo lugar, definirei o que é a diabetes gestacional (DG) para, no passo a seguir, enunciar o algoritmo de diagnóstico da DG, publicado em Norma da DGS.

Num quarto momento, apresentarei alguns dados epidemiológicos que nos consciencializem do impacto.

Segue-se um capítulo cujo objetivo será avaliar em detalhe a Fisiopatologia, tendo como enfoque a relação entre duas unidades, a materna e a fetoplacentária.

Em sequência debruçar-se-á sobre os fatores de risco que serão os gatilhos para os mecanismos da doença revelados anteriormente.

Na secção a seguir serão apresentadas as complicações que advirão como consequência da DG se essa não for devidamente acompanhada.

Numa oitava parte falar-se-á dos objetivos a considerar no alcance do controlo glicémico, bem como as hipóteses de Terapia, seja no campo farmacológico ou não. E acrescentarei ainda um algoritmo daquilo que será esse processo no momento de parto.

E, por fim, terminar-se-á com as perspectivas a ter em consideração no *follow-up* de mães e crianças expostas a esse ambiente gestacional e nas repercussões que o mesmo pode ter no futuro, e o que se pode fazer na demanda de as evitar.

Por fim, uma vez o Corpo de Trabalho concluído, tecerei a Conclusão onde exporei elementos-chave para, num remate sumário, abrir perspectivas de que papéis, farmacêutico e sociedade, deverão munir-se no sentido de promover a saúde, durante e *à posteriori*, do binómio mãe-criança quando expostas à DG.

### 3. Materiais e Métodos

No sentido de executar esta redação monográfica usei como fontes de pesquisa o Pubmed, o Google Scholar e *guidelines* de diversas entidades que emitem orientações no capítulo da Diabetes como a *American Diabetes Association (ADA)*, a *International Diabetes Federation (IDF)*, a *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*, a *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, a *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, a *Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)*, bem como a agência de saúde portuguesa, a Direção Geral de Saúde (DGS), entre outras. Usei no decurso da mesma várias palavras-chave numa sequência bem estruturada de ideias, tendo como base o índice, e a saber: *gestational diabetes history*; *gestational diabetes definition*; norma de diagnóstico da diabetes gestacional; *gestational diabetes physiopathology*, tendo depois pesquisado individualmente por cada alvo e marcador patológicos; *gestational diabetes risk factors*; *gestational diabetes surveillance and therapeutics*; e, ainda, *postpartum management after GD*. Sendo que para qualquer parâmetro que parecesse importante pesquisar, de maneira a prosseguir o fio de prumo do trabalho, foram efetuadas pesquisas via pubmed no sentido de conferir a boa evidência daquilo que foi explanado capítulo a capítulo. Todo esse processo foi executado entre o outono de 2021 e a primavera de 2022 analisando cuidadosamente mais de cem artigos.

## 4. Das Origens às Consequências da Diabetes Gestacional

A DG tem raízes na História e importa ser compreendida globalmente, desde a definição ao diagnóstico, da fisiopatologia à terapia, mas também na sua componente de risco e acompanhamento.

### 4.1. A Diabetes Gestacional na História

A Diabetes já é conhecida pelo menos desde os remotos 1500 anos a.C., em papiros egípcios que descreviam uma doença marcada por poliúria. Intrigou várias mentes e civilizações; como Sushruta na Índia no séc VI a.C.; Areateus, o Capadócio, na Grécia, no séc II d.C; e Avicenna, na Pérsia Islâmica no séc XI d.C. Aliás o nome diabetes significa precisamente excesso de urina em grego, mas com a particularidade dessa vasta urina ser doce como o mel, daí milénios mais tarde ter sido acrescentada à designação diabetes o termo latino *mellitus* pelo médico Thomas Willis no séc. XV. Cem anos mais tarde, Matthew Dobson mostrou que essa doçura se devia à presença de açúcar na urina.(3) E, um pouco mais adiante, o médico militar John Rollo, em 1798, propôs como importante terapia a restrição calórica.(4)

Desde os primórdios até hoje, vários tipos de diabetes foram identificados, mas o foco aqui passará pela diabetes mellitus (DM) gestacional, ou simplesmente, diabetes gestacional (DG). Nessa viagem pela História, um primeiro momento marca o objeto de estudo da presente revisão. Apenas em 1828, Bennewitz, na Alemanha, apontou o primeiro caso, até hoje conhecido, de diabetes na gravidez, onde ele se deparou com uma mulher grávida que, já pela terceira gravidez consecutiva, apresentava quadros de polidipsia - sede - e de glicosúria, tendo um dos seus recém-nascidos apresentado o vasto peso de 5,5 kg. Mais exemplos foram detetados, e isso levou a que, em Londres, Duncan, em 1882, postulasse, que a diabetes provavelmente se desenvolveria durante a gravidez, embora pudesse já estar latente outrora, e que embora pudesse cessar após o parto, haveria sempre o risco de um eventual ressurgimento. Importa referir que à época o diagnóstico de DM não se fazia pela glicémia, mas pela glicosúria. Em 1909, J. Whitridge Williams do Hospital John Hopkins em Baltimore, EUA, em revisão literária reportou 66 casos de grávidas com diabetes na gravidez, das quais 55 se suspeitava terem DM prévia e 9 a teriam desenvolvido pela primeira vez, o que tornava a gestação um fator de risco para essa síndrome, bem como até um gatilho para a mesma. A taxa de mortalidade impressionava pois 27% das mulheres morreram na

gravidez, e outros 23% morreram nos dois anos após o parto. A taxa de mortalidade perinatal era de pelo menos 27%, mas estimar-se-ia que podia ascender ao dobro. A relação entre gravidez e valores anormais de glicose foi apontada, primeiramente, por Brocard que em 1898 pegou em dois grupos de voluntárias, uma com grávidas e o outro não, e a ambos os grupos forneceu uma carga de glicose de 50g, tendo depois recolhido urina às 2h. O que concluiu foi que 50% das grávidas apresentavam glicosúria, ao passo que no grupo das não-grávidas a glicosúria era apenas de 11%, pelo que ficava evidente que a gravidez representava algum grau de intolerância à homeostasia dos glícidos.(5)

Com o advento do novo século é que, finalmente, se associou a velha glicosúria que dá nome à doença ao marcador pelo qual, hoje, identificamos a patologia - a hiperglicémia, dado que até aí, ainda se discutia se a urina doce não seria apenas resultado de secreção tubular de glicose, tendo-se assim, uma vez mais, verificado a íntima relação entre gravidez e tendência para hiperglicémia, com a particularidade de geralmente em grávidas que desenvolviam diabetes pela primeira vez, isso se suceder entre o 5º e 6º mês(6). Mais ainda se relacionou o controlo da glicose, nesse início do século, com uma região específica do pâncreas - os ilhéus de Langerhans - e com uma hormona produzida por essa região, a insulina, que, contudo, não passava a placenta.(3) E, curiosamente, pela autópsia de nados-mortos, de gestações com diabetes, se verificou, precisamente, uma hipertrofia dos referidos ilhéus. Estava então lançada a pista para os dois parâmetros clínicos da doença, a hiperglicémia materna e a hiperinsulinémia fetal, responsável pela hipoglicémia neonatal que frequentemente resultaria na morte dos fetos, ou ao parto, ou poucos dias depois. A insulina tornou-se assim o primeiro fármaco eficaz para o tratamento da patologia, e muito mais conhecimento foi obtido daí até aos nossos dias, e tal será o cerne da redação da monografia(7).

De referir que foi em 1949 que Priscila White, em Boston, usou pela primeira vez o nome diabetes mellitus gestacional (DG) como referência a gestantes que apresentavam diabetes pela primeira vez.(8)

## 4.2. Definição de Diabetes Gestacional (DG)

A DG é definida como sendo qualquer grau de intolerância à glicose que é identificada pela primeira vez na mulher durante a gravidez, independentemente do nível de hiperglicémia da mesma. Por outras palavras, a DG ocorre quando a secreção de insulina é insuficiente para colmatar a resistência à mesma insulina, algo que até é fisiológico na gravidez, sobretudo na segunda metade da mesma. Portanto, perceber a DG é também perceber que é desse contrabalanço que surge a patologia.

É importante referir que muitas vezes não se sabe se estamos perante uma verdadeira DG, visto que pode antes se tratar de uma diabetes tipo 2 anteriormente não diagnosticada, dado que não há o devido acompanhamento do estado glicémico em mulheres em idade reprodutiva.(9)

Como tal, se prevê que a diabetes gestacional será aquela em que se observa uma hiperglicémia intermédia, isto é, em que se ostentam valores glicémicos superiores ao normal numa grávida sem porém se ultrapassar o limiar de glicémia a partir do qual se diagnostica como diabética na população geral.(10)

Mas sendo uma hiperglicémia intermédia, então por que razão dar uma importância tão grande a essa categoria como aquela que se dá a uma diabetes tipo I ou II? Pois bem, um estudo marca a divisão das águas no que a essa patologia diz respeito - o HAPO *Study* (*The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome*), conduzido por Metzger et al. Este veio demonstrar que há uma relação direta entre o descontrolo glicémico da mãe e a ocorrência de diversos problemas gestacionais, tais como o são a indução de cesariana, um sobrepeso do nado-vivo, a hipoglicémia ao nascimento e a hiperinsulinémia fetal.(11)

Atualmente, e visto agora a necessidade de tratamento, já se categoriza a DG em dois subtipos, a A1 DG respeitante aquela em que a terapia é somente nutricional e comportamental, e a A2 DG na qual a normoglicémia só é obtida com a introdução farmacológica(12).

Assim sendo, é recomendado que se faça a avaliação dos fatores de risco para a diabetes tipo II na primeira visita pré-natal, e que em caso negativo, se proceda à reavaliação do risco de DG entre as 24 e as 28 semanas.(9)

A escolha deste preciso período da gestação tem como base o já denominado HAPO *study* que levou a *International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups* a considerar esse intervalo de tempo como o mais conclusivo para o diagnóstico, talvez porque corresponda ao início do terceiro trimestre, ocasião na qual se espera que os mecanismos de resistência à insulina se tornem mais preponderantes. De notar que a *Task Force* da

Associação Médica Americana para a prevenção da diabetes (*USPSTF - US Preventive Services Task Force*) defende como recomendação exatamente esse período, visto que, não encontrou evidência para suportar uma PTOG antes ou depois destas semanas, porque se crê que o benefício de fazer o diagnóstico e respetivo acompanhamento/tratamento à data, no sentido de limitar as complicações da DG, diminui os riscos que esse mesmo tratamento poderia ter, tais como hipoglicémia materna e o de nascimento de criança de baixo peso.(13)

Certo é que a DG é um claro indicador de disfunção das células beta-pancreáticas, o que desde logo se constitui como um fator de risco para posterior desenvolvimento de diabetes. Aliás, numa meta-análise realizada por Elpida Vounzoulaki et al(14) verificou-se que o risco de desenvolvimento de diabetes tipo 2 em mulheres com antecedentes de DG é cerca de 10 vezes superior face às outras mães que não padeceram da condição.

### 4.3. Algoritmo de Diagnóstico

O algoritmo de diagnóstico contemplado na Norma da DGS nº7/2011 de 31 de Janeiro(15) refere não só as condições para o diagnóstico clínico na gravidez, bem como a sua reavaliação mesmo após o fim da gestação.

O potencial diagnóstico de diabetes gestacional deve ser rastreado em dois momentos distintos, na 1ª consulta pré-natal, e se negativo, deve-se reavaliar a condição glicémica entre as 24 e as 28 semanas.

Assim sendo, requer-se à gestante uma análise à glicémia plasmática em jejum, após um intervalo de tempo sem comer entre 8 e 12 horas, algo que será fundamental para o diagnóstico, e se positivo, fazer a distinção entre uma DG e uma diabetes anterior à gestação.

Como tal, teremos os seguintes cenários. Defronte de uma glicémia inferior a 92 mg/dL, valor considerado normal, apenas ter-se-á de fazer a reavaliação à posteriori nas 24-28 semanas. Se a glicémia estiver incluída no intervalo entre os 92 mg/dL e os 126 mg/dL, então identificar-se-á como sendo DG. Por fim, perante um valor igual ou superior a 126 mg/dL, tal já será interpretado como uma hiperglicémia decorrente de uma diabetes prévia, podendo ainda em alternativa identificar-se essa patologia *à priori* a partir de duas determinações ocasionais da glicémia plasmática em que se verificou valores superiores aos 200 mg/dL.

Nas utentes nas quais se tenha verificado uma normoglicémia, ter-se-á de fazer a Prova de Tolerância Oral à Glicose (PTOG) para assim determinar a possibilidade ou não de ter desenvolvido DG. A PTOG consiste num teste no qual a grávida irá tomar 75g de glicose, diluída em 300 mL de água, após um jejum de pelo menos 8h e não mais de 14h, após um dia normal de dieta e de atividade física (pelos menos 150g de glícidos consumidos), e a partir do qual, estando esta em repouso, se recolherá os valores de glicémia plasmática às 0, 1 e 2h após a sobrecarga de glicose.

Valores de glicose capilar iguais ou superiores a 92 mg/dL, 180 mg/dL e 153 mg/dL às 0, 1 e 2h, respetivamente, serão, segundo este algoritmo, indicadores de DG.

Existe uma exceção a este algoritmo - as mulheres previamente sujeitas a intervenção bariátrica. Tal deve-se ao facto de em virtude da cirurgia, a absorção de glicose estar alterada, e, por conseguinte, os valores capilares poderem surgir na verdade por defeito, e como tal poderemos estar a subestimar uma real condição de diabetes. Num outro prisma, também se verificou que estas, uma vez expostas a uma PTOG, denotam uma enorme variabilidade na

sua glicemia plasmática; se, por exemplo, há uma hora existe um notório pico acima do valor considerado normal e que pode incorrer em *síndrome de dumping* – diarreia osmolar, já às duas horas, se tem verificado uma perigosa hiperinsulinemia hipoglicêmica, pelo que essa abordagem também se torna contraindicada.(16) Em alternativa, poder-se-á, nesse mesmo período, das 24 às 28 semanas, se proceder ou à autovigilância da glicose, extraindo valores em jejum e à 1h no pós-prandial das três principais refeições, ou à monitorização contínua da glicose, mediante o uso do sensor da glicose intersticial.

Uma vez feito o diagnóstico de DG importa que a grávida seja acompanhada junto da Consulta Hospitalar de Medicina Materno-fetal para a Diabetes, num Hospital de Apoio Perinatal (HAP) ou até num Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado (HAPD), devendo essa se realizar num prazo máximo de 8 dias após referenciação.

Após o parto deverá ser feita uma reavaliação entre as 6 e as 8 semanas, de maneira a reclassificarmos a tolerância à glicose dirigindo para isso uma nova PTOG, mas recolhendo apenas os valores às 0 e às 2 horas posteriores à sobrecarga. O resultado só será negativo se a glicemia tiver sido inferior a 110 e a 140 mg/dL nos tempos considerados.

Mesmo após o puerpério, e em caso de a DG ter sido transitória, o acompanhamento a estas mulheres é fundamental visto que estas têm um risco aumentado de contrair diabetes além de que, enquanto estas estiverem em período fértil, estarão também igualmente mais dispostas a ter uma reincidência de DG em futuras gestações, devendo para tal em caso de desejarem engravidar, ter também uma consulta pré-concepcional.

O acompanhamento deverá ser realizado mediante análises periódicas da glicemia, promovendo uma dieta equilibrada e atividade física regular, bem como através do apelo ao controlo do peso, quando necessário.

## 4.4. Dados Epidemiológicos

De acordo com a IDF (*International Diabetes Federation*), dados de 2021, verificou-se que cerca de 16.7% dos nascimentos a nível mundial ocorra num quadro clínico de diabetes, dos quais 80.3% desses seriam de DG(17) (aproximadamente 13,4% do total de gravidezes). A região geográfica com maior prevalência é o Sudeste Asiático com 28% e a região com valores mais baixos é a do Norte de África e a do Médio Oriente com 8.6%.

Já em Portugal, dados de 2018, os valores rondam os 8,8%, sendo a idade das mães um importante fator de risco, visto que esta percentagem sobe para os 17,7% em grávidas com idade superior a 40 anos.(18)

De realçar que a idade para o surgimento da diabetes nas suas várias facetas tem vindo a diminuir ao passo que a idade das grávidas tem vindo a aumentar, o que propicia condições para o aumento dos números da DG.(19)

De acordo com a *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG), a DG tem vindo a despoletar complicações entre 15 a 20% das gravidezes com o seu diagnóstico.

## 4.5. Fisiopatologia da DG

Como já se postulou, os mecanismos de ação da patologia podem advir essencialmente do conflito de dois sistemas, o sistema materno e o sistema fetoplacentário.

O mecanismo patológico baseia-se no raciocínio de que a unidade fetoplacentária quer promover resistência materna à insulina de maneira a dispor para si de maior aporte glicémico, o que exigirá maior pressão sobre o pâncreas materno de maneira a compensar com a produção de insulina.(20) Se esta balança estiver desequilibrada, num dos pratos, a mãe terá de vir a contas com as consequências da sua hiperglicémia(21), e no outro prato, o feto terá de lidar com a sua própria hiperinsulinémia, o que pode incorrer na frequente macrossomia, isto é, bebés grandes ao nascimento. A referida explicação mecanística ficou celebrizada como Hipótese de Pedersen, pela primeira vez enunciada em meados do séc XX.(22)

A resistência à insulina, como já mencionado, é uma das duas chaves deste mecanismo, pelo que seria de pensar que tal poderia estar relacionado a uma subexpressão de recetores de insulina, no entanto, tal não é verdade.(23) Portanto, o problema poderá residir a jusante precisamente nas cascatas de sinalização dos mesmos recetores, ou seja, o advento não provém da quantidade mas da “qualidade” dos receptores. As moléculas envolvidas poderão ser o substrato do recetor de insulina 1 (IRS-1), a fosfatidinositol 3-cinase (PI3K), o transportador de glicose 4 (GLUT-4), o recetor ativador da proliferação dos peroxissomas gama (PPAR-gama) e o equilíbrio com a isoforma PPAR-alfa, e, por fim, a glicoproteína membranar PC-1.(24)

A segunda chave para entender a DG residirá na não adaptação das células beta dos ilhéus de Langerhans no pâncreas materno às necessidades aumentadas de insulina.

Em estudos efetuados em grupos de mulheres grávidas usando a técnica de infusão euglicémica hiperinsulinémica, procedimento no qual se administra endovenosamente insulina de modo constante, mas influenciando adicionalmente glicose de modo variável, de maneira a perceber quão lesta é a insulina a estabelecer valores normais. Matematicamente, tendo em conta o declive do gradiente de glicose em função do tempo, conseguiremos medir daí a sensibilidade à insulina. No seguimento desses trabalhos mostrou-se que tal alteração é fisiológica da gravidez, podendo haver uma diminuição da sensibilidade à insulina em 56%, face ao período pré-gestacional, e um simultâneo aumento da produção endógena basal de glicose em 30%, sobretudo, e não surpreendentemente, no terceiro trimestre.(25)(26)

Todo o processo de *switch* da fisiologia para a doença tem órgãos ou tecidos que simultaneamente são promotores ou alvos da mesma. No caso da DG destacar-se-á o tecido adiposo, o músculo esquelético, o fígado, o intestino, a placenta, o pâncreas e o cérebro.

Como hipótese surge como factor de fundo o nível basal aumentado de inflamação sistémica que existe no terceiro trimestre de gestação, no decurso de uma potenciação da síntese e secreção de citocinas em resultado da interação da insulina materna com a placenta.

Analisemos, pois, a contribuição da unidade fetoplacentária, ou placenta.

#### **4.5.1. Unidade feto-placentária**

Muito do papel da placenta passa pela sua atividade endócrina, visto que, esta se constitui como um órgão que produz, estimula ou inibe a produção de hormonas e citocinas. Assim sendo, deste seu perfil vem a pista para a contribuição da mesma na DG, visto que no pós-gravidez de uma gestação saudável, na ausência da placenta, a mãe regressa aos mesmos níveis de sensibilidade à insulina da pré-gravidez.(27)

Começemos no que a hormonas diz respeito, nomeadamente a ação das hormonas esteróides, do lactogénio placentário e da hormona do crescimento placentário.

Começemos pelas hormonas esteróides, o estrogénio e a progesterona, sendo a primeira protetora da sensibilidade à insulina e a segunda promotora de resistência. Denotou-se que existe uma diminuição da expressão dos recetores alfa de estrogénio no tecido adiposo(28) de grávidas com DG e que por outro lado parece haver nessas uma relação entre progesterona, diminuição da sinalização intracelular dos recetores de insulina(29), bem como a não adaptação das células beta pancreáticas.

Quanto ao lactogénio placentário, este seria simultaneamente um promotor e inibidor da insulina, pois se por um lado estimula a sua produção, por outro diminui-a, a nível da transdução de sinal insulínica através da fosforilação do substrato do receptor de insulina-1 (IRS-1), e tendo em conta o facto dos seus níveis séricos estarem aumentados na utente com DG, tal deverá enunciar que é um contribuidor para RI.(30)

Por outro lado, esse desequilíbrio na regulação da insulina que, quer o lactogénio placentário quer a prolactina materna têm, pode advir do facto de a estimulação da proliferação das células beta de Langerhans, através do receptor de prolactina ao qual ambos se ligam, depender a nível intracelular dos níveis de serotonina (5-HT) e, por conseguinte, depender do aporte de triptofano, visto que a 5-HT é relevante para a exocitose da insulina.(31) Além da hipótese dietética de falta de triptofano, parece também ser importante a expressão de

recetores de serotonina na superfície celular, uns promotores da proliferação, outros inibidores desta, e aparentemente à medida que a gravidez se aproxima do seu termo os recetores inibidores ganham maior densidade. Tais hipóteses precisarão de ser mais estudadas(32).

A hormona do crescimento placentária por sua vez irá também induzir RI a partir da sobreexpressão da unidade p85, uma subunidade importante da fosfatidinositol-3 cinase, visto que na sua presença, a atividade da PI3k, como contribuidora da cascata de sinalização preconizada por IRS-1, será reduzida, o que por sua vez não levará ao culminar do processo - a translocação do GLUT-4 para a membrana celular, essencial para a entrada de glicose - potenciando uma vez mais hiperglicémia materna.

Prosseguindo, um aspeto essencial na gestação é a sinalização trofoblástica, ou por outras palavras, o processo pelo qual se dá a migração das células do endotélio, de maneira a formar a circulação materno-fetal. Para tal é essencial a produção de umas vesículas denominadas exossomas, os quais transportam entre as células, proteínas ativas, mRNAs e pedaços de RNA não codificantes. Estes últimos, os microRNAs, terão impacto na regulação da expressão genética, seja na transcrição, seja na tradução. Tais microRNA serão fundamentais na imunomodulação, de maneira a impossibilitar a rejeição do embrião/feto pela mãe. No entanto, um determinado microRNA, o microRNA-326, parece regular os níveis de uma hormona muito importante, a adiponectina, produzida no tecido adiposo, e o seu decréscimo pode ser também um contribuidor para a RI.(24)

Para o sucesso da mesma implantação placentária, dependerá a ação das moléculas responsáveis pelos processos de sinalização e recrutamento celular ou citocinas.

E destas uma assume particular relevo - a TNF-alfa, fator de necrose tumoral. Sabe-se que esse é fundamental para o crescimento da unidade fetoplacentária, sobretudo no primeiro trimestre(33), no entanto e, isso será importante no decurso da gravidez, irá uma vez mais causar alterações na fosforilação da IRS-1, juntando a esse já clássico mecanismo, uma diminuição da atividade tirosina cinase do receptor de insulina(21). De notar que parece haver uma relação entre aumento de peso e de tecido adiposo com um aumento da expressão de TNF-alfa, com a ocorrência simultânea de resistência insulínica, o que dá força à teoria da relação entre inflamação e síndrome metabólica(34).

De referir ainda a leptina, uma citocina do grupo das adipocinas, cujos níveis séricos estão aumentados. E esta é produzida no tecido adiposo, mas o outro tecido que a sintetiza largamente é precisamente a placenta. O seu auge no período gestacional surge em virtude da sua importância na regulação endócrina da placenta, na sua formação, implantação e interface com a progenitora.(35) Contudo, a mesma poderá também contribuir para a

produção de quimiocinas, o que por sua vez será mais um fator a acrescentar à inflamação crônica da grávida, o que estimulará a produção de mais leptina, que por sua vez tem um papel inibitório nas células beta-pancreáticas(36).

Toda essa riquíssima atividade endócrina bem como o desequilíbrio entre a proporção de células Th17 (inflamatórias) e Th2 (anti-inflamatórias), contribuirá de maneira decisiva para que a placenta promova em simultâneo quer hiperglicemia, quer hiperinsulinemia, logo DG.(24)

Agora passar-se-á a analisar o contributo patológico da unidade materna.

#### **4.5.2. Unidade Materna**

Parece que, para lá da ação pancreática, intervirão o tecido adiposo e os mecanismos de metabolismo de glicose, celulares e mediados pelo sistema nervoso central.

Focando no tecido adiposo, distúrbios na homeostasia provocados por algumas adipocinas poderão ser fulcrais, onde mais uma vez se realça o papel da leptina, mas também do factor de necrose tumoral TNF-alfa, bem como da adiponectina. Como elemento extra a este racional estará também envolvida uma proteína responsável pela solubilização e transporte de ácidos gordos neste tecido, nomeadamente, a proteína ligante aos ácidos gordos dos adipócitos (*Adipocyte fatty acid binding protein - AFABP*).

Uma vez mais a leptina, também produzida pela mãe agravará o perfil inflamatório bem como a disfunção na produção de insulina. No entanto, não foi antes referido um aspeto fundamental. A leptina é uma hormona que é produzida no período pós- prandial no sentido de garantir dois aspetos - a saciedade e a redução dos níveis séricos de insulina - fundamentais para a homeostasia da glicose, e como tal embora reduza a produção de insulina, também seria de esperar que aumentasse a sensibilidade à insulina, no entanto tal não acontece porque essa sensibilidade está dependente da ação da leptina nos núcleos arqueado e ventro-medial do hipotálamo, sendo que na gravidez se verifica uma resistência à leptina.(37) Como tal não se dará a resposta vegetativa desencadeada pelo cérebro iniciada nos núcleos supra-citados e que permitiria um aumento da sensibilidade à insulina, respetivamente, no fígado e no músculo-esquelético.(38)

Paralelamente a essa resistência à leptina, desencadeia-se também uma resistência central à insulina, nomeadamente no núcleo arqueado hipotalâmico, que uma vez mais mediante um circuito vegetativo, pode implicar na síntese de mais uma citocina, a IL-6, que parece estar implicada num eixo cérebro-fígado, a partir do qual centralmente se acentua a glicogenólise hepática, e logo se remata que haverá ainda mais glicose em circulação.(39)

De notar que se observou que a hiperleptinémia numa fase precoce de gestação se mostrou como um preditor de risco para a mulher desenvolver DG em 4,7 vezes superior àquelas que não verificaram esta elevação.(40)

Outra adipocina que volta ao holofote é precisamente a adiponectina. Como já se tinha concluído, a adiponectina relaciona-se inversamente com a glicémia. Tal deve-se ao facto da adiponectina ter funções pró-insulínicas, e mediante dois processos.

Por um lado, ela estimula a sensibilidade à insulina seja através da fosforilação da tirosina dos receptores insulínicos, seja pela supressão de TNF-alfa. Aliás, no que diz respeito, por exemplo, à génese da diabetes tipo 2, verificou-se que quando os níveis de adiponectina eram baixos, os de TNF-alfa eram inversamente altos, bem como de outras citocinas pró-inflamatórias(41), o que se coaduna com a tese do quadro de inflamação crónica que se suspeita estar no limbo responsável pela diabetes gestacional.

Por outro lado, a adiponectina permite uma maior secreção da hormona quer pelo estímulo da expressão do gene de insulina, quer pela promoção da exocitose dos grânulos da mesma. Ainda mais se junta a esta segunda vertente, o facto da adiponectina ativar a isoforma alfa dos PPAR em órgãos-alvo como o fígado, o que vai evitar a acumulação de ácidos gordos, e a conseqüente esteatose, no interior dos hepatócitos através da sua oxidação, bloqueando a gliconeogénese.(42) Inversamente, a PPAR $\gamma$  promove o captamento de ácidos gordos pelo tecido adiposo, promovendo a expressão de mais adiponectina, e simultaneamente, no pâncreas é responsável pela expansão das células beta-pancreáticas.(43) Já por sua vez a adiponectina por intermédio do seu receptor no músculo esquelético impulsiona o uso da glicose. Da compreensão da fisiologia da adiponectina, facilmente percebemos que com o seu défice, haverá também uma desregulação da atividade moduladora dos PPARs, podendo além da hiperglicémia gestacional se verificar dislipidotrofia, com acúmulo de gordura em órgãos alvos como músculo estriado e fígado(44).

De notar que a hipoadiponectinémia pode ser um preditor de RI e DG ainda antes de alterações do IMC, e de, mais ainda, poder ser um indicador do risco de progressão de DG para diabetes no pós-parto visto que os níveis baixos de adiponectina muitas vezes se mantêm muito tempo após o parto.

Resta referir a proteína ligante dos ácidos gordos, mas uma forma em particular, a FABP4, que detêm uma curiosa correlação negativa com a supra-referida PPAR $\gamma$ (45), e intuitivamente concluímos que dessa inibição resulta mais uma acendalha para a fogueira que é a DG.

Há que pensar que uma das principais características da gravidez é o aumento do peso, nomeadamente, através da capacidade de expansão e de armazenamento do tecido adiposo. Isso potenciará condições para o aumento da lipólise e da produção de citocinas, o que uma vez mais agravará o quadro inflamatório. Em situações de preexistente obesidade, mais especificamente, a referida hipertrofia dos adipócitos resulta também numa sobreexpressão de uma proteína de membrana, a PC-1, também conhecida como ectonucleótido pirofosfato diesterase-1, e esse interveniente, que eu destacara no início como um dos alvos fisiopatológicos de DG, parece estar relacionado, simultaneamente, com a diminuição da presença de GLUT-4 e, com o aumento da fosforilação da serina da IRS-1. Como tal, daí poderá advir o facto de em utentes obesas com DG, também haver níveis elevados de PC-1 no tecido adiposo, bem como se verificar resistência à insulina, sobretudo no terceiro trimestre.(45)

#### **4.5.3. Hipótese de Pedersen-Freinkel-Metzger-Barker**

Todas estas vias, interações e mecanismos, aqui simplificados, mas extremamente complexos e em contínua investigação vão no seu todo proporcionar as condições fisiológicas para a gravidez, mas a sua tenuidade, a tendência para o desequilíbrio, podem ser impulsionadores decisivos para uma crise diabética temporária ou quiçá até mesmo permanente.

A revelação dos mesmos permite enunciar uma tese, a que chamarei de Pedersen-Freinkel-Metzger-Barker, que estipula que da hiperglicémia materna se abrirá um mecanismo de *memória ou imprinting metabólico* que ficará retido no tecido adiposo, quer materno quer fetal, e que terá como catalisador o ambiente pró-inflamatório gestacional.(46)

Como questão ficará perceber o que separa a fisiologia da patologia, o sistema saudável da doença? E embora essa resposta, ainda não exista, debruçar-nos-emos em como os fatores de risco poderão fazer pender a balança, e à posteriori, uma vez a balança pendida, que complicações podemos esperar e que tratamento.

## 4.6. Fatores de Risco

E que fatores de risco são esses? Foram identificados a idade materna avançada, o excesso de peso ou até obesidade, a dieta ocidentalizada, a etnicidade, a hipertensão, a história familiar e pessoal de DG ou de diabetes tipo II, bem como a síndrome dos ovários poliquísticos. Não se pode também esquecer a importância que fatores genéticos terão no culminar do processo, bem como fatores associados à recorrência, como uma DG ou um recém-nascido de peso superior a 4,5kg numa gravidez anterior.(24)

Entre os fatores de risco é evidente que o excesso de peso/obesidade e a dieta ocidentalizada serão fatores importantes, mas fáceis de entender tendo em conta que ambos culminarão na disfunção do tecido adiposo, na sobrecarga pancreática e, portanto, contribuindo de forma dedutiva no mecanismo fisiopatológico acima apresentado.

Basta, por exemplo, citar um estudo americano de Kim et al (2010) que imputa uma proporção de 46% da população de parturientes com DG apresentar excesso de peso ou obesidade(47), e completar essa dedução olhando para um estudo no norte de Inglaterra onde se calculou riscos relativos na ordem de 2.14, 3.56 e 8.56 vezes, em relação a grávidas de IMC normal, respetivamente, para mulheres com excesso de peso, obesas ou com obesidade mórbida.(48)

Todavia quando pensamos no peso materno, não devemos só considerar o peso pré-gestacional, mas também o ganho ponderal de peso, e tal se torna clarividente quando se descortina que para cada kg de peso ganho na gestação, se estima um crescimento do feto em 25g.(49)

Saldana et al(50) constataram que mulheres que obtiam uma superior fração calórica em lípidos face a glícidos tinham maior probabilidade de vir a ter DG, e que, mais ainda, por cada ponto percentual lipídico extra, de acordo com Ley et al, esse risco aumentava em 6%, sobretudo se se tratassem de gorduras saturadas ou trans.(51)

No seguimento ir-se-á apurar fatores cuja linha causal precisa ser entendida, como o são, a idade, a etnicidade e a síndrome dos ovários poliquísticos.

### 4.6.1. Idade materna avançada

A idade é um fator importante, limitador da eficiência do sistema sexual e reprodutivo. Por definição, assume-se, de modo consensual, que uma mulher de idade materna avançada (AMA - *advanced maternal age*) corresponderá a todas as gestantes que o sejam com uma

idade superior a 35 anos. E comparando, por metanálise, mulheres da faixa etária de AMA face às mais novas, há de facto uma maior frequência de casos de DG, podendo teorizar-se uma relação entre a idade e resistência à insulina.(52) Refiro, por exemplo, um acompanhamento efetuado em primo-grávidas, isto é, mulheres grávidas pela primeira vez, realizado em Singapura, no qual se rematou que as mulheres numa faixa AMA tinham 6 vezes mais hipótese de ter um PTOG anormal face às participantes mais novas.(53) No que à resistência à insulina diz respeito poder-se-á atentar em duas possibilidades. Em primeiro lugar, tal pode ser resultado da acumulação de lesões endoteliais na circulação uterina, ou seja, aterosclerose, o que poderá incumbir numa placenta mais disfuncional.(54) Em segunda instância, o facto de mulheres do grupo etário AMA apresentarem um número mais elevado de citocinas plasmáticas, tais como TNF-alfa.(55) De salientar que a AMA até pode ser uma variável de confundimento, visto que em idades mais avançadas há também um aumento do índice de massa corporal, podendo ser esse fator a variável determinante para a relação com a DG.(56) No entanto, tendo como amostra-alvo grávidas de baixo risco (nomeadamente menor IMC) num serviço hospitalar na Malásia se obteve resultados em que a DG era mais frequente 2,7 vezes nas mulheres mais velhas.(57)

Mas mais do que indicar uma fasquia para uma idade de maior risco, é antes mais verosímil olhar para a progressão da idade como o próprio risco. Numa meta-análise de Yueyi Li na população eurasiática, procurou-se determinar-se o risco relativo de DG em várias faixas etárias, tendo como denominador comum o período etário inferior aos 20 anos. Obteve-se que, para os grupos etários de 25 aos 29, dos 30 aos 34, dos 35 aos 40, e dos 40 em diante, o risco relativo era, respetivamente, de 1.69, 2.73, 3.54 e de 4.86, o que indicia a correlação positiva entre o avançar da idade e DG.(58)

#### **4.6.2. Etnicidade**

Parece haver uma relação entre a etnicidade e a DG. A começar por estudos desenvolvidos nos Estados Unidos houve uma tendência para se observar uma maior prevalência em etnias como a asiática, a hispânica e a árabe face a brancos não-hispânicos(59).

Já a propósito das afro-americanas, o vislumbre é menos nítido, pois se na metanálise anterior se verificou uma maior proteção num genótipo africano, por outro, noutras meta-análises, o mesmo genótipo parece estar associado a DG.(60)

E em estudos efetuados na Europa, verificou-se uma predominância no genótipo árabe ou berbere, sobretudo Norte de África, mas também na população do Sudeste Asiático.(61) Essa relação permanece nas mulheres asiáticas, mesmo quando há um ajuste estatístico ao IMC,(62) ao contrário de mulheres do Médio Oriente onde obesidade e a paridade, isto é, o

número de crianças que já geraram, parecem ser uma variável de confundimento importante.(63) E curioso foi ter-se reparado, num estudo no Canadá, que a prevalência nas mulheres orientais com excesso de peso era igual à população geral obesa.(64)

O segredo estará portanto em identificar eventuais polimorfismos característicos que influenciem a resistência à insulina de raça para raça.(65)

Mas ainda assim desengane-se quem possa pensar que o perfil genético é por si só justificativa para as diferenças estatísticas, pois a cultura pode ter um papel importante. As mulheres asiáticas tendem a ter maior propensão para DG num contexto ocidental face às suas pares que permanecem na Ásia.(66) A junção da cultura sedentária com o perfil característico de maior acumulação de gordura visceral contribuem em simultâneo para o resultado final.(67)

Importa pois compreender se tal relação se deve por um lado a índices de desenvolvimento humano que não permitem o devido diagnóstico e acompanhamento médico, ou por outro lado a parâmetros culturais ou genéticos que influenciarão a composição corporal, o nível de obesidade e o ganho de peso na gravidez, ou quiçá até ambos.(68)

#### **4.6.3. Síndrome dos ovários poliquísticos**

Parece haver uma relação entre esta síndrome e a diabetes gestacional: um artigo sobre um estudo caso-controlo no Irão verificou que 16% das mulheres com diabetes gestacional padeciam de ovários poliquísticos, sendo essa proporção menor no controlo que era constituído por grávidas sem DG (apenas 6,4%). No entanto, se tivermos em causa a relação com o IMC, a relação parece ser mais linear em mulheres já com excesso de peso ou obesas.(69)

No entanto, a relação pode resultar do facto de a síndrome dos ovários poliquísticos estar associada a uma resistência insulínica prévia, visto que a maior produção androgénica nos folículos, nomeadamente nas células da teca, se acentua em condições de hiperinsulinémia. Assim sendo, a PCOS mais do que um fator de DG, pode ser na verdade um factor marcador da existência de resistência à insulina, podendo tal decair em DG, visto que mais sobrecarregadas estarão às células beta na gravidez.(70)

#### **4.6.4. Diabetes Gestacional**

Antes de fechar, importa destacar que a própria DG é um risco de DG. A recorrência de DG em gravidezes subsequentes é elevada, que o diga a meta-análise de Swartz et al, que apontou para uma probabilidade em torno dos 48%(71). Logo, deve haver um acompanhamento constante para com a mãe que teve a patologia, de maneira a identificar

uma prediabetes em tempo útil e intervir no sentido de reduzir o risco de se tornar diabética ou de ter uma ulterior gravidez de risco, com tratamento adequado e atempado.

## 4.7 - Complicações da DG

De todo esse âmago fisiopatológico pode resultar várias consequências, que têm por base dois parâmetros, a hiperglicémia quer na mãe quer no feto, e a hiperinsulinémia fetal, e tal incorrerá em diferentes morbidades para ambos.

Do ponto de vista materno, o quadro clínico pode apresentar os seguintes eventos: hipertensão gestacional; pré-eclâmpsia - hipertensão com proteinúria; eclâmpsia - convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia; dificuldade respiratória decorrente do excesso de líquido amniótico que pressiona toda a zona abdominal e o diafragma - hidrâmnios; infecções do trato urinário e; no momento do parto, a necessidade de indução de cesariana e a maior probabilidade de infecções, hemorragias e de tromboembolismo.(19)

No lado do feto os cenários podem passar por risco aumentado de neonato prematuro, dificuldades no procedimento de parto natural e lesões relacionadas, como a distocia de ombro; nascimento de nado-morto; alterações no peso fetal podendo num extremo nascer bebês de baixo peso para o termo ou, ao invés, nascer bebês macrossômicos, isto é, grandes para a idade gestacional; e, quadro clínicos neonatais reservados decorrentes de diversas complicações orgânicas, tais como, hiperbilirrubinémia e icterícia, deficiente ventilação pulmonar e asfixia, hipoglicémia, hipocalcémia e malformações congénitas, podendo inclusive ultimar na morte.(72)

### 4.7.1. Hiperglicémia Materna

Quando esta não é controlada vai-se dar a formação dos produtos finais de glicolização avançada (*advanced glycated products* - AGEs) - tratam-se de aductos formados a partir de ligações covalentes entre a glicose e aminoácidos na denominada reação de Maillard. Tal pode afetar tanto proteínas de semi-vida longa como curta. Assim a ligação ao colagénio pode diminuir a elasticidade de tecidos e causar disfunção endotelial, o que engatilha em aterosclerose, hipertensão e nefropatia e a ligação à própria insulina que se pode depositar por sua vez nos ilhéus beta-pancreáticos.(73) O elo entre um aumento de AGEs, espécies reativas de oxigénio e o agravamento da DG parece estabelecer-se(74), nomeadamente, porque esse mesmo aumento parece também estar associado ao despoletar de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, através da ligação desses aductos a receptores (RAGEs), cuja expressão se encontra aumentada precisamente num quadro clínico de pré-eclâmpsia face às grávidas com DG que não estabeleceram essa complicação.(75)

Não esquecer também que a hiperglicémia resultará em glicosúria, logo maior aporte nutricional para o crescimento da *Candida*, o que talvez explique o facto de mulheres com DG terem maior predisposição para candidíase vaginal.(76) Essa mesma glicosúria poderá impactar a flora da zona vulvar e potenciar a ocorrência de infeções do trato urinário, embora tal relação não esteja provada, podendo na verdade não existir diferença estatisticamente significativa entre mulheres com DG, outros tipos de diabetes e sem patologia.(77) No entanto, poderá existir uma relação entre uma maior predisposição a infeções urinárias e a frequência de pré-eclâmpsia, sobretudo no terceiro trimestre.(78)

#### **4.7.2. Hiperglicémia Fetal**

Essa será naturalmente resultado da transferência glicídica a partir da mãe pela placenta.

O excesso de glicose pode ter efeitos perniciosos na embriogénese por dois mecanismos, sendo esses, a potenciação da formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a ativação de proteínas apoptóticas como as caspases. Tal incorrerá em eventuais anomalias congénitas, podendo ser os principais alvos o coração, o sistema genito-urinário, o tubo gastrointestinal e com mais impacto, o sistema nervoso central, designadamente, defeitos no tubo neural. No entanto essa complicação, por ser numa fase tão primária da gravidez, talvez seja mais frequente em caso de existência de uma diabetes prévia. Mesmo numa fase mais posterior, o quadro inflamatório poderá intervir com a PgE2 que poderá ser responsável pelo fecho precoce do ducto arterial.(79)(80)(81)

A glicémia exagerada despoletará hiperplasia beta-pancreática do feto e, por conseguinte, um excesso de fatores de crescimento semelhantes à insulina que levarão a uma sobrecarga na síntese de macronutrientes como proteínas, lípidos e glicogénio. A incrementar, teremos a própria hipertrigliciridémia despoletada pela resistência materna à insulina. Todos esses substratos serão a base para a acelerada taxa de crescimento fetal, nomeadamente, pelo acúmulo de reservas lipídicas e uma manifesta hipertrofia das vísceras, resultando na macrossomia.(82) Macrossomia essa que é responsável por múltiplas complicações de parto como a distocia de ombro, ou seja, a dificuldade do ombro da criança em atravessar o canal de parto por esse ficar obstruído pelos ossos pélvicos da progenitora, o que por infortúnio pode resultar na paralisia do respetivo braço por lesão das raízes dos nervos do plexo braquial, paralisia essa que pode ser ou não reversível.

Não obstante, o excesso glicémico pode em contraponto originar bebés pequenos para a idade gestacional, e tal pode explicar-se pela indução de patologia microvascular. Essa complicação diminuirá a perfusão sanguínea da placenta cujo crescimento será reduzido e, por conseguinte, o do feto também. Ou seja, paradoxalmente, podemos ter bebés pequenos

para o seu percentil, uma condição também designada por restrição do crescimento intrauterino e que também pode levar a partos pré-termo(83).

Há de facto disfunção no endotélio e já se corroborou uma relação inversamente proporcional entre a glicémia e proliferação de células ECFCs, as células precursoras do endotélio, o que pode explicar a maior probabilidade de doença cardiovascular na gravidez bem como ulterior à mesma nos indivíduos gerados no seio de uma DG desregulada(84) .

### **4.7.3. Hiperinsulinémia fetal**

A hiperinsulinémia fetal criará uma carga exagerada de glicose no espaço intracelular, o que incentivará os tecidos fetais a um uso excessivo da mesma levando à depleção de oxigénio fetal, ou seja, uma vez mais a hipóxia, ao que o organismo responde com a ativação da medula supra-renal que descarregará catecolaminas que, por sua vez, podem ser um gatilho para hipertensão. Daí a hipertrofia cardíaca aquando de complicações na DG em recém-nascidos, o que pode agravar a cardiomiopatia embriogénica já existente, sobretudo ao nível do septo interventricular, potenciando estenose sub-aórtica e insuficiência mitral(85).

Importa também referir que a eritropoiese estará também aumentada devido à insulina, o que culminará em hiperplasia dos eritrócitos e um característico aumento do hematócrito. (86). E tal situação pode ter sintomas muitos heterogéneos mesmo após o parto, tais como, dificuldade na amamentação, aspeto pletórico ou sanguíneo, cianose e letargia.

Verosímil é que, na patologia não controlada, a viscosidade sanguínea fetal estará aumentada, e talvez, por isso, trombozes renais ou venosas sejam mais frequentes em descendentes de gravidez com DG.(87)

### **4.7.4 Hiperinsulinémia e Hiperglicémia fetais**

Todos contribuem, em simultâneo, para uma diminuição da produção de surfactante pulmonar nas células epiteliais alveolares do tipo II pois, mediante mecanismos ainda por apurar, há uma diminuição de fosfolípidos e proteínas que serão fundamentais na constituição desse tensioativo que evita o colapso da árvore respiratória. Crê-se, numa hipótese, que o excesso de insulina poderá reduzir a extensão de quebra do glicogénio pulmonar, reduzindo daí o substrato disponível para a constituição de fosfolípidos como o fosfatidilglicerol. Como tal, uma das complicações mais graves é a denominada síndrome da angústia respiratória no recém-nascido, a qual pode incorrer na hipóxia do neonato e conseqüente morte(88).

No entanto, na patologia controlada, as complicações devidas a DG são raras à exceção da macrossomia, importando sobretudo controlar o peso da mãe como medida de mitigação. Muitas das complicações mais graves poderão na verdade estar associadas a uma diabetes prévia, o que reforça a necessidade de um bom acompanhamento na pré-concepção. (85)

## 4.8. Acompanhamento da DG

Importa assim estabelecer alvos glicémicos para a grávida.

Quanto ao tratamento, a abordagem poderá ser nutricional e comportamental, ou farmacológica, designando-se respetivamente a patologia de A1 DG e de A2 DG, de acordo com o sucesso no controlo glicémico.

Convirá também definir os passos protocolares desde o diagnóstico ao parto para garantir a saúde do par grávida-feto.

### 4.8.1. Alvos no Acompanhamento da Gestante e Terapia da DG

Abordando quer *guidelines* americanas e britânicas, a saber ADA e NICE, logo se conclui que ambas confluem em considerar como alvos uma glicémia em jejum ou pré-prandial de 95 mg/dL e uma glicémia pós-prandial à 1h após refeição de 140 mg/dL, e às 2h de 120 mg/dL, valores esses que também servem de referência à avaliação da grávida em Portugal(89).

Outro aspeto objetivo a avaliar é o peso da grávida. Como meta, o acompanhar do ganho ponderal na gravidez é crucial, sendo o valor de IMC pré-gestação a referência para se criar um algoritmo adequado (será usado o do *Institute of Medicine* – IOM – da Academia Nacional de Ciências norte-americana). Passo portanto a referir que em mulheres com IMC prévio: i) baixo - inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> - o ganho total poderá variar entre os 12,5 e 18 kg; ii) normal - entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> e 24,9 kg/m<sup>2</sup> - o ganho total já teria de ser entre 11,5 a 16 kg; iii) correspondente a excesso de peso - entre 25,0 kg/m<sup>2</sup> e 29,9 kg/m<sup>2</sup> - o aumento já seria de 7 a 11,5 kg; iv) e, por fim, o relativo à obesidade - igual ou superior a 30,0 kg/m<sup>2</sup> - idealmente resvalaria entre 5 a 9 kg.(90)

De realçar o facto de neste caso não ser recomendada como verosímil o acompanhamento da hemoglobina glicada(17). Até mesmo por uma questão de definição tendo em conta que a hemoglobina glicada dependerá do tempo de vida das hemácias, 3 meses, sendo a gravidez de 9 meses, pelo que não é um parâmetro versátil a ser usado num processo tão dinâmico como a gestação.

Quanto à terapia, pretende-se que se tente inicialmente uma abordagem nutricional e promotora de exercício. Todavia, a NICE postula que tal só deve ser considerado exclusivamente se a grávida apresentar uma glicémia pré-terapêutica em jejum inferior a 126 mg/dL, porque se não, dever-se-á introduzir de início também algum fármaco. O objetivo fica

ainda mais estreito se na gestante surgir macrosomia fetal ou hidrânios, isto é, excesso de líquido amniótico, situações perante as quais a introdução farmacológica será ditada logo a partir dos 108 mg/dL.

#### **4.8.2. Terapia Nutricional e Comportamental - A1 DG**

Antes de mais, o controlo glicémico deve ser primeiramente estabelecido recorrendo à terapia nutricional clínica que deverá ser personalizada para a utente em questão tendo em consideração os Valores Diários de Referência para os macronutrientes (mínimos de 175g de glícidos, 71g de proteínas e 28g de fibras para a população geral parturiente), além de promover o consumo de lípidos mono ou polinsaturados em detrimento das gorduras saturadas ou trans, não podendo as gorduras corresponder a mais de 30% da dieta diária. É notável o facto de se conseguir bons resultados glicémicos entre 75 a 80% dos casos(91).

O plano nutricional, devidamente redigido por dietista ou nutricionista, previrá 6 ou 7 refeições diárias, englobando três maiores, pequeno-almoço, almoço e jantar, bem como três a quatro mais pequenas, o meio da manhã, 1 ou 2 lanches e a ceia. A ceia surge como importante para evitar a hipoglicémia noturna e a cetoacidose matinal, dado o longo período de jejum que o sono representa. Óbvio será que essa derradeira refeição será constituída somente por hidratos de carbono complexos. Não esquecer que também é imperativo contemplar a presença de micronutrientes essenciais como ferro, iodo, cálcio, ácido fólico, vitaminas C e lipossolúveis, e ainda a vitamina B12(10). Aliás, a deficiência de B12, por exemplo, em mulheres vegetarianas, deverá ser sondada visto que há indícios de que a exposição intrauterina ao seu défice pode potenciar mais ainda a RI.(92)

Poderá ser necessária alguma restrição calórica para obstar quer à hiperglicémia, quer a um IMC em excesso, quer até para evitar a macrosomia fetal. O ajuste terá de ser racional até porque se a redução for excessiva certamente culminará em cetoacidose. Entre os organismos que emitem recomendações para a supervisão clínica da diabetes gestacional, três se pronunciam - a IDF, a Sociedade Americana de Endocrinologia e a ADA. Todas concordam que uma restrição calórica em torno dos 30% pode ser recomendada em grávidas obesas, sendo que a ADA e a Endocrine Society (ES) referem inclusive valores de ingestão calórica. A ADA refere um valor mínimo de 1800 kcal, ao passo que a ES vai mais longe ao apontar um intervalo de consumo calórico diário entre as 1600 e 1800 kcal para a população grávida com IMC elevado. Como remate, mais do que a preocupação calórica, a IDF e, agora sim também, a NICE, propõe que o fundamental é optar por alimentos calóricos com um baixo índice glicémico em todas as gestantes com DG.(93)(94)

No caso de mulheres não obesas, a recomendação da FIGO é a seguinte: para mulheres com IMC abaixo do normal, o índice calórico tem de ser de 35 a 40 kcal/kg; para mulheres com IMC normal, já se aponta para os 30 a 35 kcal/kg; e, por fim, para senhoras de IMC referente a excesso de peso, o intervalo por quilo seria de 25 a 30 kcal.(19)

A dieta mediterrânica pode surgir como um regime de referência tendo em conta o seu baixo índice glicémico, havendo ainda a necessidade de investigar as vantagens do consumo de polifenóis, nomeadamente flavonóides, bem como de ácidos gordos poliinsaturados, mais relevantemente os ómegas-3 (PUFAs). Os primeiros podem ser encontrados em frutas, vegetais, frutos secos e azeite virgem extra. No caso dos ácidos eicosapentaenóico (EPA) e do docosaexaenóico (DHA), estes podem ser ingeridos em vários peixes, nomeadamente atum, salmão, cavala, entre outros peixes gordos, mas também a partir dos óleos de peixe e frutos secos. Já os ácidos linoleico (LA) e alfa-linolénico (ALA) podem ser obtidos não só a partir de vegetais de cor escura, tais como, espinafres, beldroegas, alho francês, couves de folha verde escura e brócolos, mas também, em cogumelos, óleos vegetais como o de linhaça, soja e colza, além de os já habituais frutos secos.(95)

As vantagens de uma alimentação rica em alimentos com polifenóis são várias: o facto de estes diminuírem a extensão da absorção de glicose no intestino; a promoção da secreção de insulina; o travão à gliconeogénese hepática; e a facilitação da captação de glicose nos tecidos insulinosensíveis.(96)

No que aos PUFAs diz respeito, importa referir que se denotou uma redução da concentração dos mesmos, sobretudo os de longa cadeia, nos compartimento maternal e feto-placentário de mulheres com DG face a gestantes saudáveis(97), o que dá mais impacto à necessidade da sua toma, bem como ao aspeto fisiológico de os mesmos serem ligandos naturais dos PPARgama, um dos já comentados marcadores de DG.(98)

É entusiasmante o facto de em estudos aleatorizados e duplamente cegos se ter incluído a suplementação de 1g de PUFAs, referidamente na proporção de 180mg de EPA e 120mg de DHA, em mulheres com um quadro gestacional de síndrome metabólico, e se ter reparado uma diminuição da hiperinsulinémia devido provavelmente a um aumento da sensibilidade à hormona.(99)

No que diz respeito ao uso de suplementos, diversos estudos envolvem a toma de fibras, selénio e zinco, no intuito de detetar uma possível relação com um melhor perfil glicémico, no entanto, ainda não se estabeleceu uma evidência científica clara no seu uso.(100)

Não esquecer que a atividade física deve ser incentivada, de preferência, a marcha, num período de pelo menos meia hora, se possível, no período pós-prandial. Pode em alternativa

optar-se por, uma vez sentada, no pós-refeição, se fazer dez minutos de exercícios com os braços. Aconselha-se que mulheres ativas fisicamente antes da gravidez mantenham a sua prática física moderada como dantes.(19)

Em suma, uma intervenção nos parâmetros comportamentais permitirá que cerca de 70 a 85% das grávidas possa não precisar da vertente farmacológica.(101)

### **4.8.3. Terapia Farmacológica - A2 DG**

No entanto, se os alvos glicémicos não forem alcançados num período de 1 a 2 semanas, ter-se-á de recorrer à terapia medicamentosa. Atenção que neste virar de página não existe consenso mundial acerca da terapêutica de 1ª linha, pois na América a primeira escolha seria a insulina, de acordo com a posição mais conservadora das orientações da ADA, da CDA - Canadian Diabetes Association - e da ACOG - American College of Obstetricians and Gynecologists, ao passo que na Europa, em alinhamento com a NICE e a FIGO, se considera em igual grau o uso de certos antidiabéticos orais, sobretudo metformina, para além da hormona. No entanto, também nos EUA, a Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) também propõe a metformina como fármaco de 1ª escolha.

Segundo a ADA, a metformina e a glibenclamida podem ser usadas, mas não são de 1ª linha visto que atravessam a placenta, algo que não acontece com a insulina. Por outro lado, quando esses antidiabéticos orais são usados em monoterapia parece ter-se verificado que entre 20 a 30% dos casos, esses não são per si suficientes para o controlo glicémico, sendo necessária portanto a adição de insulina ao esquema de tratamento.(102)

A própria SMFM verificou que a terapia conjunta (antidiabético oral + insulina) poderá mesmo surgir entre 26 e 46% das mulheres tratadas com metformina, e entre 4 e 16% das mulheres a quem foi atribuída glibenclamida.(103)

Então, por que razão ainda consideramos a terapia oral? Em primeira instância, porque a terapêutica insulínica pode implicar múltiplas injeções diárias, o que por si só é uma barreira a grávidas que tenham receio dessa via de administração, o que torna esse regime complexo, precisando de a grávida ser bem instruída de quais as doses e a que horas, o que desde logo implicará muita disciplina, e o eventual risco de falta de adesão. Por outro lado, não esquecer o custo que a mesma terapia tem, seja ao utente, seja ao serviço de saúde. Todavia, os antidiabéticos orais só começaram a ser ponderados a partir do momento em que apareceram RCTs que procuravam averiguar a segurança e a eficácia dos mesmos, pois o grande cerne da questão reside precisamente na sua transferência placentária.

Logo, um bom candidato a fármaco de terapia oral seria aquele que precisamente não atravessasse a placenta e que permitisse oralmente compensar a resistência à insulina. Assim sendo, a primeira classe a ser pensada foi, precisamente, a das sulfonilureias, ou seja, compostos que estimulam a secreção de insulina. Não obstante as primeiras sulfonilureias atravessarem a placenta, existia a expectativa de se perceber se a segunda geração dessa classe, representada pela glibenclamida, o fazia ou não. Num momento inicial, o rastilho foi ateadado quando em 1991 Elliot et al(104) num trabalho experimental não observaram a presença de glibenclamida na unidade feto-placentária. Mais contribuiu Langer et al(105) quando em 2000 atestaram que a concentração fetal de glibenclamida seria inferior a 10 ng/mL, irrisória tendo em conta que a concentração plasmática materna média rondaria os 100ng/mL. A mesma meta-análise parecia atentar que a glibenclamida não representaria riscos maiores do que a insulina para a ocorrência de hipoglicémia nem para complicações no decurso do parto, nomeadamente, a necessidade de cuidados intensivos. Mas as meta-análises que se seguiram vieram contrariar essa tendência, bem como atirar a glibenclamida definitivamente para uma segunda linha.

Em 2009, Herbert et al(106), verificou que a passagem pela placenta não era irrelevante, dado que recolhendo amostras sanguíneas de cordões umbilicais no pós-nascimento, se observou que no compartimento fetal se estimaria que a glibenclamida se apresentaria em 70% daquela que é a concentração materna. Antes, em 2004, Chmait et al(107), embora tenham verificado um controlo glicémico, quer em jejum quer em pós-prandial, muito bom, denotaram que havia uma taxa enorme de ineficácia em cerca de um sexto das grávidas. Avaliando duas fulcrais complicações de um mau controlo da diabetes gestacional, a saber a hipoglicémia e a macrossomia neonatais, os resultados foram esmagadores, e a glibenclamida contribuiu para o culminar destas complicações em comparação à insulina, factos verificados nas meta-análises de Balsells et al em 2015(108) e de Finneran et al em 2018. Acrescento que Balsells et al remataram que não seria aceitável optar por glibenclamida em detrimento de insulina tendo em conta o dobro da frequência de hipoglicémias neonatais e mais do dobro da incidência de macrossomias, o que doravante, segundo Malek et al(109), em 2016, pode sim, ao contrário da evidência inicial, configurar que a glibenclamida pode potenciar mais complicações de parto e o recurso a cuidados intensivos. Em suma, a glibenclamida é uma alternativa inferior à insulina, seja pela segurança, seja pela eficácia.

Como tal, existe outro candidato: a metformina.

A metformina é uma biguanida, cuja atividade decorre do seu papel inibidor na gliconeogénese hepática, embora o mecanismo de ação não esteja ainda esclarecido.(110)

Trata-se também de um fármaco que atravessa a placenta, sobretudo por transporte ativo(111), e como tal despistar o poder ser teratogénico é fundamental, e esses dados existem, dado que a metformina é o tratamento farmacológico indicado na síndrome dos ovários poliquísticos, e em sequência disto, muitas mulheres, até de acordo com as orientações internacionais entre as quais as da ADA, terão de a tomar até ao fim do primeiro trimestre de gravidez, no sentido de evitar o risco acrescido de aborto espontâneo nesse período. Em revisão bibliográfica, Refuerzo em 2011 elucidou-nos de que comparando, de um lado, grávidas com PCOS a tomar metformina e, de outro lado, grávidas diabéticas (diabetes clássica e DG) que não a tomavam, não havia sido determinada diferença estatística entre grupos em casos de teratogénese, o que nos faz pensar que qualquer problema na organogénese se deva à hiperglicémia e não à metformina.(112)

Na procura de saber se a metformina poderia ser um bom fármaco de primeira linha, muito contribuiu o ensaio clínico aleatorizado aberto que Rowan et al (2008) desenharam, também conhecido como o estudo MiG (*Metformin in Gestational Diabetes*) efetuado na Austrália. Observou-se então que uma terapia combinada de metformina com insulina permitia um menor ganho de peso no período de tratamento em relação à insulina isolada. Verificaram ainda que a incidência de hipoglicémia neonatal severa (glicémia inferior a 28 mg/dL) era menor no grupo da metformina.(113)

Focando-nos nas meta-análises, Ryu et al de 2014(114), Balsells et al de 2015(108), Tarry-Adkins et al de 2019(115), confirmaram não só a menor frequência de hipoglicémias neonatais e de menor ganho ponderal excessivo, mas também relataram um peso médio inferior nos recém-nascidos ao nascimento das gestantes que foram tratados com metformina, o que por conseguinte, resultou em menor incidência de macrossomia e de bebés grandes ao nascimento. Adicionalmente, as análises estatísticas efetuadas por Gui et al(116) em 2013, Kalra et al(117) e de Kelly et al(118) em 2015, possibilitaram também atestar um controlo glicémico satisfatório, sobretudo relativamente a hiperglicémias pós-prandiais, o que pode sugerir que o fracasso da monoterapia com metformina se possa dever ao mau controlo da hiperglicémia entre refeições. Os supra-mencionados artigos aos quais se juntou também o de Finneran et al(102) em 2018 indicaram um dado curioso, o facto de a metformina parecer ser protetora da Hipertensão Induzida pela Gravidez (HIG), crendo-se que tal se possa dever a algum mecanismo de proteção do endotélio envolvendo um decréscimo na produção de espécies reativas de oxigénio.(119)

Todavia um importante inconveniente como uma menor idade gestacional ao nascimento, e a conseqüente maior moda de recém-nascidos pré-termo (bebés nascidos com menos de 37 semanas de gestação) nos braços tratados com metformina face aos medicados com

insulina, bem como consequentes neonatos mais pequenos - fatos verificados nos vários trabalhos já referidos - podem ser razão para a orientação mais conservadora da ADA. A essa linha causal junta-se o facto de poucos estudos de acompanhamento terem sido feitos no seguimento de crianças expostas a metformina na gravidez.

A pensar precisamente nesta lacuna, Glueck et al (2004) avaliaram os pesos e as alturas de crianças de 18 meses de idade, cujas mães tiveram de tomar metformina derivado a PCOS, e não verificaram quaisquer diferenças significativas em relação às curvas de crescimento das coortes de estudos do Centro de Controlo de Doenças americano, e também não apontaram quaisquer diferenças no desenvolvimento socio-motor das mesmas.(120) O mesmo padrão, em tamanho e peso, foi verificado no já referido estudo MiG mas aos 2 anos de idade.(113) No entanto, segundo Kalra et al, quaisquer efeitos na distribuição do tecido adiposo em crianças só se manifestarão num período bem mais tardio, nomeadamente, pelo menos algures entre os 6 e os 9 anos de idade.(117)

A fim de esclarecer essa questão foram relevantes dois artigos. Publicado em 2018, pegando nas coortes do ensaio MiG, a equipa de Rowan et al, avaliou precisamente os dados antropométricos das crianças expostas à metformina, e registou que aos 9 anos de idade a amostra de crianças expostas à metformina apresentava em média IMCs mais altos bem como perímetros do braço e da cintura mais largos, face às não expostas.(121) A meta-análise de Tarry-Adkins et al vai na mesma direção, sendo que nas amostragens avaliadas de crianças entre 5 a 9 anos de idade, se calculou um IMC superior nas expostas à metformina em cerca de  $0,8\text{kg/m}^2$ .(115)

Em suma, a NICE, a FIGO e a SMFM, recomendam a metformina tendo como base o bom controlo que esta permite de complicações na gravidez, tais como, a minimização da hipoglicémia neonatal, da prevenção de bebés grandes para a idade gestacional, o que levaria, por exemplo, a evitar complicações no parto como a necessidade de cesariana e a distocia de ombro. Juntando a isso um maior controlo do peso materno, e fiando-se no facto de a metformina ser relativamente benigna durante a gravidez, desde que devidamente evitada a restrição de crescimento intrauterino (a situação inversa de feto pequeno para a idade gestacional) e a dose seja aumentada lentamente, de maneira a evitar complicações gastrointestinais, faz as duas associações crerem que a metformina é a primeira linha. A adição de insulina à metformina já é considerada, ou quando o diagnóstico é antes das 20 semanas de gestação, ou quando a terapia farmacológica é introduzida após as 30 semanas, ou quando os valores em jejum superam os  $126\text{mg/dL}$ , ou num pós-prandial superior a  $140\text{mg/dL}$ , ou por fim quando o ganho ponderal já ultrapassou os  $12\text{kg}$ .(122)

Em oposição, a ADA em conjunto com a ACOG e a CDA, optam pela insulina como primeira linha, numa posição mais cautelosa, visto que essa além de não atravessar a placenta, consegue ser mais eficaz do que a metformina no controlo glicémico, apesar da maior necessidade de ajuste terapêutico das unidades de insulina. E deslocam a metformina para uma segunda linha justificando-se no problema da restrição de crescimento intrauterino, bem como no eventual papel epigenético que a metformina terá a longo prazo na composição corporal das crianças, nomeadamente, mais tecido adiposo subcutâneo.

Sumarizando, apresento os seguintes algoritmos terapêuticos para os quais se deve avançar se a dieta e a atividade física adequada forem insuficientes:

- i) Para a ADA só deverá ser considerada a terapêutica oral quando na presença de quaisquer barreiras linguísticas, de literacia ou culturais se evidenciar que a insulino terapia não será devidamente cumprida de maneira segura e efetiva; importa também realçar que as melhores opções serão as insulinas de ação rápida como a lispro e a aspart, e as insulinas basais como a detemir e a glargina;(123)
- ii) para a NICE, a primeira escolha é a metformina, a não ser que a glicémia em jejum seja superior a 126 mg/dL, valor a partir do qual também se adiciona a insulina com ou sem metformina. Acrescentam também que, caso se verifique complicações tais como macrosomia ou hidrâmnios se fará também a troca terapêutica de metformina para insulina ou metformina + insulina.(124)

Outros antidiabéticos orais ou injetáveis, para lá dos três referenciados, estão contraindicados por ausência de dados que suportem a sua segurança a longo prazo.

#### **4.8.4. Recomendações no Acompanhamento da Grávida com DG**

Não existe ainda evidência científica que justifique adotar um determinado protocolo de acompanhamento na DG em detrimento de outro.

No boletim da ACOG, sugere-se que a Consulta Materno-Fetal seja dada num contexto multidisciplinar, numa equipa onde poderão constar um obstetra, sendo de boa valia um que seja especialista em perinatologia, um diabetologista (internista ou endocrinologista especialista em diabetes), um educador para a diabetes (por exemplo um enfermeiro especialista em saúde materna e obstétrica mas com treino em diabetologia), um nutricionista, entre outros como um psicólogo, por exemplo, num acompanhamento a cada três semanas se necessário.(89)(15)

Pode ser útil, segundo a mesma entidade, a supervisão por um enfermeiro ou farmacêutico no sentido de se vigiar peso, pressão arterial e proteinúria a cada uma a duas semanas se se verificar conveniente, e assim se detetar eventuais sinais de complicações.

O controlo glicémico deve ser sempre avaliado a cada Consulta Materno-Fetal e, se negativo, deve-se ou intensificar-se ou alterar-se a terapia, ou se positivo, mantê-la.

Se a DG tiver sido detetada na primeira consulta pré-natal ter-se-á de avaliar às 20-22 semanas por ecografia morfológica a eventualidade de uma cardiomiopatia. Quando na entrada do terceiro trimestre, e como medida extra de avaliação do controlo glicémico deve-se realizar avaliação ecográfica a cada 4 a 6 semanas no sentido de avaliar o crescimento fetal.(10) Importante sem dúvida, na presença de medicação ou descontrolo glicémico, é que com o aproximar do termo da gravidez se faça também um teste antenatal entre as 32 a 34 semanas, segundo a ACOG ou a SMFM. Esse racional prende-se no facto de haver um risco em 50% superior à população geral de haver morte fetal na população com DG face às demais gravidezes a partir das 37 semanas, e como tal esses testes podem ser perentórios para atestar o bem-estar do feto.(125) Esses testes dar-nos-ão luzes acerca do risco de hipóxia e de eventuais lesões no SNC que daí possam advir. Enumeram-se entre eles, primeiro, o teste de stress à oxitocina a partir do qual se avalia o modo como o feto restringe a sua frequência cardíaca em função das contrações uterinas o que em caso de desacelerações recorrentes pode revelar falta de oxigénio; segundo, testes não indutores de stress como a contagem de pontapés, a medição da aceleração da frequência cardíaca em relação ao movimento fetal, que nos mostram pistas da viabilidade do SNC; terceiro, testes biofísicos que incluem, por exemplo, o atestar da quantidade de líquido amniótico por ultrassonografia, o que em caso de diminuição do seu volume, nos pode revelar uma diminuição da perfusão renal do feto, o que indicia mecanismos de compensação face a, uma vez, mais hipóxia; e, por fim, a fluxometria Doppler das artérias umbilicais que nos permitirá perceber se a razão entre débito sistólico e diastólico é elevada a ponto de ser um risco para a circulação fetal.(126)

Na presença de hiperglicémia não controlada e de complicações como pré-eclâmpsia a juntar a resultados que indiquem stress fetal nos testes antenatais proceder-se-á à indução do parto, mesmo que pré-termo, e para tal ter-se-á de ter como referência o índice de Bishop, isto é, um algoritmo para se verificar se colo do útero e vagina estarão preparados para o parto vaginal. Se esse cenário for negativo planear-se-á o parto apenas para depois das 39 semanas. Se se verificar um feto macrossómico, isto é, com mais de 4.5kg, ter-se-á de ponderar a opção por cesariana e se, em contraponto, o peso estiver sob controlo, seguir-se-á o rumo por parto natural. Uma vez no parto, a monitorização da glicémia, num intervalo

entre 70 a 110 mg/dL(10), será fundamental para se atuar devidamente face a uma ameaça hipoglicémica.(127)

## 4.9. Acompanhamento após parto

Após o parto deverá ser feita uma reavaliação entre as 6 e as 8 semanas, de maneira a reclassificar a tolerância à glicose dirigindo para isso uma nova PTOG, mas recolhendo apenas os valores às 0 e às 2 horas posteriores à sobrecarga. O resultado só será negativo se a glicémia tiver sido inferior a 110 e a 140 mg/dL nos tempos considerados.

Mesmo se negativo, esse acompanhamento ou rastreio deve continuar a ser feito como parte da vigilância primária do par mãe-criança.

Segundo a ADA, aconselha-se a que esse rastreio, de diabetes ou prediabetes, seja feito pelo menos a cada 3 anos, sobretudo em utentes em idade reprodutiva, de maneira a identificar e a tratar a hiperglicémia numa situação de preconceção, com o intuito de minimizar o risco de malformações congénitas numa futura gestação, sobretudo devido ao efeito teratogénico no primeiro trimestre. Como tal, se defende que se deve ter como meta uma hemoglobina glicada inferior a 6,5%, de modo a atestar o bom controlo glicémico. E se necessidade de tratamento houver, esse passará, uma vez mais, pela atuação no estilo de vida e/ou metformina.

Nessas mulheres, baseando-se em estudos observacionais de grupos de mulheres, ou sujeitas a intervenção comportamental, com o auxílio do Programa de Prevenção da Diabetes (DPP) da Universidade Médica Americana de Pittsburgh, ou tomando metformina, ou sem nenhum acompanhamento em especial, concluiu-se que o primeiro e segundo grupos tiveram, respetivamente, uma redução da incidência de diabetes em 35 e 40% face ao grupo sem terapia(128), o que demonstra o quão importante é o estilo de vida.

Peculiar é o facto da amamentação, seja em intensidade e em duração, poder ser um fator protetor da progressão para diabetes nas mulheres pelo menos até 2 anos após o puerpério.(129)

Poderá também equacionar-se a necessidade de contraceção oral, desde que não haja contra-indicações como insuficiência venosa. E convém evitar-se medicamentos como glicocorticóides e suplementos de ácido nicotínico ou niacina, também conhecida como vitamina B3, que podem agudizar a resistência à insulina.(130)

Um fator fundamental é o controlo do peso na mulher após a gestação. É importante que esta recupere o peso *à priori* da gravidez, e tal é a linha que separa o sucesso do risco, visto que mesmo em mulheres que mantiveram um ganho ponderal controlado, de acordo com os

valores apontados pelo IOM, se tem verificado uma retenção de peso face ao valor pré-gestacional na ordem dos 6 a 9 kg.(131)

Por esse fator de retenção, aliás, a diabetes gestacional deve ser encarada per si, sobretudo quando associada a hipertensão na gravidez, como um marcador de doença pré-cardiovascular da mãe, como que um promotor de inflamação crónica, podendo, se não vigiada, culminar em complicações como hipertensão, diabetes tipo 2, disfunção endotelial, doença hepática, dislipidémia, patologia renal crónica e isquémia cardíaca.(132)

No entanto, também a descendência exposta a uma DG deverá ser vista como um grupo de risco, pois a probabilidade de desenvolver síndrome metabólico é também maior. Num estudo com indivíduos entre 18 e 27 anos (caucasianos), segmentados em três grupos, se verificou que a frequência de prediabetes/diabetes foi de 21% naqueles expostos a uma DG, de 11% numa gestação cuja mãe era diabética tipo I, e de 4% na população geral.(133)

A razão para isso acontecer pode ser epigenética. Por exemplo, verificou-se que 9 a 16 anos após o nascimento, pela análise do sangue periférico, existem metilações do DNA em descendentes de DG, o que evidencia silenciamento de determinados genes.(134) Por outro lado, a sobreexpressão de outros genes parece favorecer a adipogénese, ou seja, a acumulação de massa gorda, seja por um aumento da família PPAR seja por enzimas que promovem a biossíntese de ácidos gordos.(135) Essa acumulação de tecido adiposo, importante órgão endócrino, é que desregulará a homeostasia da glicose, incorrendo em tendência para a hiperglicémia e resistência à insulina nessas crianças(136), bem como sendo um preditor de doença cardiovascular nessa descendência.(137) Todos esses exemplos reforçam a já referida hipótese de Barker (ou mais extensamente de Pederson-Freinkel-Metzger-Barker), onde se relaciona DG, ambiente intra-uterino e complicações nas gerações subseqüentes.(138)

Sabendo de antemão da importância do seguimento das mulheres com DG prévia, por que razão esse seguimento não ocorre, inclusive até nos países desenvolvidos? A dificuldade reside em quem atribuir a responsabilidade pelo mesmo a partir do momento em que a mesma mãe, após atingir a euglicémia, tem alta após a gravidez. Terá de ser a própria, o médico de família, o endocrinologista ou as autoridades de saúde. Por exemplo, numa cidade como Copenhaga, verificou-se que as mães, uma vez tendo profissões a tempo inteiro, têm demonstrado dificuldades em manter um estilo de vida saudável(139), o que por inerência se constitui como um risco, quer para elas, quer para as crianças.

Essa necessidade de um acompanhamento estruturado para avaliar a progressão para DT2 ou DCV é denominadora comum em várias sociedades. Em Inglaterra num estudo coorte em 2014, apenas 20% das mulheres sinalizadas tiveram de facto uma avaliação anual num

período de 5 anos(140). E mesmo quando perante um registo nacional para a DG, como acontece na Austrália, no qual as mulheres são convidadas a um rastreio anual por correio eletrónico pelos seus prestadores de cuidados primários, mesmo esse se mostrou inefetivo.(141) Um estudo observacional em Itália, em 2020, procurou relacionar essa não aderência com alguns fatores(142), e os que se destacaram foram a pertença a um grupo imigrante, a história familiar de diabetes, e as mulheres que na sua gestação foram tratadas com insulina.

O cerne dessa questão poderá residir numa transição mal conseguida entre a alta obstétrica e o remetimento para os cuidados primários. Daí ser muito importante um profissional de saúde próximo que envolva essas utentes. Não é de estranhar que mulheres que já tinham tido uma consulta pré-concepcional em medicina familiar, sejam também as mais aderentes aos cuidados primários no pós-gravidez.(143)

Como tal pode ser recomendável que o seguimento do par mãe-filho com histórico de DG faça parte integral dos cuidados de saúde, assim como o são o seguimento em pediatria das crianças e a sua vacinação.(144)

## 5. Conclusão

A DG é uma patologia que mostra a ligação entre inflamação e metabolismo, visto que é da sobreexpressão de adipocinas com carácter inflamatório que se estabelecem mecanismos que promoverão a resistência à insulina, sendo que também daí se postula a ligação entre glicémia materna e adiposidade fetal, fator esse relevante para entendermos a DG como uma doença metabólica, como o deram a entender Freinkel e Barker, algo depois confirmado por estudos de larga escala como o HAPO study. Daí se nota marcadores que podem vir a ter relevância clínica, tais como a leptina e a adiponectina. Como tal, importa entender-se não só a placenta, mas também o tecido adiposo como sendo, na realidade, glândulas endócrinas, sobretudo o segundo, visto que mesmo para lá da gravidez, continuará a sua atividade, advindo daí a conclusão de que para o controlo glicémico, o controlo do peso é uma peça-chave.

Assim a intervenção tem de ser personalizada à utente, devendo passar, em primeiro lugar, pelo estabelecimento de uma dieta equilibrada e mediterrânica, e pela promoção da atividade física. Num segundo momento, se se justificar, avançar-se para fármacos, desde que, compreendidos os riscos, se garanta a sua *compliance* e uso adequado. Embora a discussão na escolha entre insulina e metformina ainda não esteja totalmente esclarecida, parece que, desde que bem instruída nos horários, dosagens e, se sujeita a uma vigilância rigorosa da hipoglicémia e do controlo do peso, a insulina poderá ser uma melhor opção face à metformina, dado a última parecer estar ligada a um *imprinting metabólico*. No entanto, a metformina deverá ser encarada quando o ganho ponderal é excessivo e se for pensada como um preventivo da hipertensão na gravidez numa doente de maior risco.

Certo é que nesse acompanhamento, equipas multidisciplinares, incluindo não só um obstetra, mas também um diabetologista, um nutricionista e outros profissionais de maior proximidade como o enfermeiro e o farmacêutico podem ser importantes.

Esse follow-up também deve ser pautado à posteriori em mães e crianças que foram alvo de DG, devendo até ser integrado no sistema de saúde, de maneira a criar um vínculo entre famílias e serviços prestadores de saúde.

A farmácia deve aí assumir o seu papel de proximidade, constituindo-se como um alicerce ou pivot nesse acompanhamento pré e pós-parto, ou pelo menos devia ser esse o caminho, desde que garantida a formação dos seus profissionais. Assim sendo, o farmacêutico podia observar de perto os níveis de glicémia, seja pela técnica da glicémia capilar seja pela a da monitorização glicémica contínua ou intersticial, e ser ele mesmo o avaliador do sucesso do tratamento e o referenciador do fracasso terapêutico caso esse não seja obtido ao fim de

duas semanas. Pode inclusive, desde que orientado pelo obstetra, elaborar um plano de tratamento para a grávida, ensinando como e quando se administra, sobretudo quando se trata do uso de múltiplas injeções de insulina. Pode inclusive fomentar o uso correto de suplementos e uma boa alimentação e prática de exercício. E mais importante ainda, pode sê-lo em localidades onde haja grupos ou etnias de maior risco nas quais o profissional de farmácia já está integrado.(145) Enfim, o farmacêutico pode atuar simultaneamente como um promotor e educador de saúde, como já é feito em países como a Austrália, num plano especificamente adaptado para a DG.(146)

Em suma, torna-se essencial sensibilizar as famílias para o facto de que, tendo tido diabetes gestacional, se terá uma condição para a vida, o que implicará diálogo e vigilância, numa rede de cuidados primários, de forma a prevenir futuros problemas, reforçando essa mensagem com a ideia de que uma vida saudável começa em nós, indivíduo, profissional e sociedade.

## 6. Referências Bibliográficas

1. Barker DJP. Intra-uterine programming of the adult cardiovascular system. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1997;6(1):106–10.
2. Freinkel N. Banting Lecture 1980. Of pregnancy and progeny. *Diabetes*. 1980;29(12):1023–35.
3. Karamanou M. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016;7(1):1.
4. Tattersall RB. The History of Diabetes Mellitus. *Textb Diabetes Fourth Ed*. 2010;13(August):1–23.
5. Negrato CA, Gomes MB. Erratum: Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy (Diabetology and Metabolic Syndrome). *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):17012.
6. Lambie C. Diabetes and Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1926;33:563–606.
7. Mestman JH. Historical notes on diabetes in pregnancy. *Endocrinologist*. 2002;12:224–42.
8. White P. Pregnancy complicating diabet. *Am J Med*. 1949;7(5):609–16.
9. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl.1):S17–38.
10. Almeida M do C, Dores J, Ruas L, Vicente L, Paiva S. Consenso “Diabetes Gestacional”: Atualização 2017. *Rev Port Diabetes*. 2017;12(1):24–38.
11. HAPOstudy, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358(19):1991–2002.
12. Q Rodriguez BS, Mahdy H. Gestational Diabetes. (FL) TI, editor. New York City: StatPearls Publishing; 2021.
13. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Gestational Diabetes: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(6):531–8.
14. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;369.
15. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e conduta na Diabetes Gestacional. Norma da DGS 007711. 2011;(Diabetes):1–7.
16. Falcone V, Stopp T, Feichtinger M, Kiss H, Eppel W, Husslein PW, et al. Pregnancy after bariatric surgery: A narrative literature review and discussion of impact on pregnancy management and outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–13.
17. IDF. IDF Diabetes Atlas 2021 [Internet]. 10th ed. 2021. Available from:

18. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números 2016, 2017 e 2018. *Rev Port Diabetes*. 2020;15(1):19–27.
19. FIGO, Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, Cabero Roura L, McIntyre HD, Morris JL DH. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management and Care. *Int J Gynaecol Obs*. 131(3):S173-211.
20. Catalano PM. Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010;140(3):365–71.
21. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview. *J Diabetes Res*.
22. Pedersen J. Weight and length at birth of infants of diabetic mothers. *Acta Endocrinol*. 16(4):330–42.
23. Barbour L, McCurdy C, Hernandez T, Kirwan J, Catalano P, Friedman J. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(2):S112-119.
24. Berberoglu Z. Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *EMJ Diabet*. 2019;7(1):97–106.
25. Catalano P, Tyzbir E, Roman N, Amini S, Sims E. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obs Gynecol*. 165(6 Pt 1):1667–72.
26. Catalano P, Tyzbir E, Wolfe R, Roman N, Amini S, Sims E. Longitudinal changes in basal hepatic glucose production and suppression during insulin infusion in normal pregnant women. *Am J Obs Gynecol*. 167(4 Pt 1):913–9.
27. Ryan E, O’Sullivan M, Skyler J. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. *Diabetes*. 34(4):380–9.
28. Gupte AA, Pownall HJ, Hamilton DJ. Estrogen: An emerging regulator of insulin action and mitochondrial function. *J Diabetes Res*. 2015;
29. Wada T, Hori S, Sugiyama M, Fujisawa E, Nakano T, Tsuneki H, et al. Progesterone inhibits glucose uptake by affecting diverse steps of insulin signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 298(4):881–8.
30. Newbern D, Freemark M. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):409–16.
31. Cataldo Bascuñan LR, Lyons C, Bennet H, Artner I, Fex M. Serotonergic regulation of insulin secretion. *Acta Physiol*. 2019;225(1):0–3.
32. Kim H, Toyofuku Y, Lynn FC, Chak E, Uchida T, Mizukami H, et al. Serotonin regulates pancreatic beta cell mass during pregnancy. *Nat Med [Internet]*. 2010;16(7):804–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2173>
33. Siwetz M, Blaschitz A, El-Heliebi A, Hiden U, Desoye G, Huppertz B, et al. TNF- $\alpha$  alters

- the inflammatory secretion profile of human first trimester placenta. *Lab Investig.* 2016;96(4):428–38.
34. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–7.
  35. Pérez-Pérez A, Toro A, Vilariño-García T, Maymó J, Guadix P, Dueñas JL, et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018;22(2):716–27.
  36. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. The role of leptin in the control of insulin-glucose axis. *Front Neurosci.* 2013;7(7 APR):1–12.
  37. Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol [Internet].* 2020;516(June):110933. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110933>
  38. Donato J. The central nervous system as a promising target to treat diabetes mellitus. *Curr Top Med Chem [Internet].* 2012;12(19):2070–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23167796>
  39. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes.* 2014;63(7):2232–43.
  40. Qiu C, Williams MA, Vadachkoria S, Frederick IO, Luthy DA. Increased maternal plasma leptin in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):519–25.
  41. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* 86:100–9.
  42. Haluzík M, Haluzík M. PPAR-alpha and insulin sensitivity. *Physiol Res.* 2006;55(2):115–22.
  43. Mirza AZ, Althagafi II, Shamshad H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: Physiological importance and clinical implications. *Eur J Med Chem [Internet].* 2019;166:502–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.067>
  44. Grygiel-Górniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Nutritional and clinical implications - A review. *Nutr J.* 2014;13(1):1–10.
  45. Trojnar M, Patro-Małyśza J, Kimber-Trojnar Ź, Leszczyńska-Gorzela B, Mosiewicz J. Associations between Fatty Acid-Binding Protein 4—A Proinflammatory Adipokine and Insulin Resistance, Gestational and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cells.* 2019;8(3):227.
  46. Lindsay RS. Many HAPO returns Maternal glycemia and neonatal adiposity: New insights from the hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes (HAPO) study. *Diabetes.* 2009;58(2):302–3.
  47. Kim SY, England L, Wilson HG, Bish C, Satten GA, Dietz P. Percentage of gestational diabetes mellitus attributable to overweight and obesity. *Am J Public Health.* 2010;100(6):1047–52.
  48. Bell R, Bailey K, Cresswell T, Hawthorne G, Critchley J, Lewis-Barned N. Trends in

- prevalence and outcomes of pregnancy in women with pre-existing type I and type II diabetes. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2008;115(4):445–52.
49. Hutcheon J, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar L, Johansson K. Is the association between pregnancy weight gain and fetal size causal?: A re-examination using a sibling comparison design. *Epidemiology.* 2019;30(2):234–42.
  50. Saldana TM, Siega-Riz AM, Adair LS. Effect of macronutrient intake on the development of glucose intolerance during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(3):479–86.
  51. Ley SH, Hanley AJ, Retnakaran R, Sermer M, Zinman B, O'Connor DL. Effect of macronutrient intake during the second trimester on glucose metabolism later in pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1232–40.
  52. Pinheiro RL, Areia AL, Pinto AM, Donato H. Advanced maternal age: Adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis [Idade materna avançada: Desfechos adversos da gravidez, uma meta-análise]. *Acta Med Port [Internet].* 2019;32(3):219–26. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064198024&doi=10.20344%2Famp.11057&partnerID=40&md5=02ca1823a5bfb55fa7692a37c2e041c1>
  53. Tan K, Tan K. Pregnancy and delivery in primigravidae aged 35 and over. *Singapore Med J.* 35(5):495–501.
  54. Crawford BS, Davis J, Harrigill K. Uterine artery atherosclerotic disease: Histologic features and clinical correlation. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):210–5.
  55. Curry AE, Vogel I, Skogstrand K, Drews C, Schendel DE, Flanders WD, et al. Maternal plasma cytokines in early- and mid-gestation of normal human pregnancy and their association with maternal factors. *J Reprod Immunol.* 2008;77(2):152–60.
  56. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):1–15.
  57. Kalok A, Peraba P, Shah SA, Mahdy ZA, Jamil MA, Kampan N, et al. Screening for gestational diabetes in low-risk women: Effect of maternal age. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(1):1–6.
  58. Li Y, Ren X, He L, Li J, Zhang S, Chen W. Maternal age and the risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of over 120 million participants. *Diabetes Res Clin Pract [Internet].* 2020;162:108044. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108044>
  59. Liu B, Lamerato LE, Misra DP. A retrospective analysis of the relationship between race/ethnicity, age at delivery and the risk of gestational diabetes mellitus. *J Matern Neonatal Med [Internet].* 2020;33(17):2961–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1566310>
  60. WHO. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus - Experte Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 26(1):S5-20.
  61. Kosman M, Eskes S, van Selst J, Birnie E. Perinatal outcomes in gestational diabetes

- in relation to ethnicity in the Netherlands. *Neht J Med*. 74(1):22–9.
62. Baz B, Riveline JP, Gautier JF. Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(2):R43–51.
  63. Al-Rifai R, Abdo N, Paulo M, Saha S. Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in the Middle East and North Africa, 2000-2019: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Front Endocrinol*. 26(12):668447.
  64. Read SH, Rosella LC, Berger H, Feig DS, Fleming K, Ray JG, et al. BMI and risk of gestational diabetes among women of South Asian and Chinese ethnicity: a population-based study. *Diabetologia*. 2021;64(4):805–13.
  65. Benny P, Ahn HJ, Burlingame J, Lee MJ, Miller C, Chen J, et al. Genetic risk factors associated with gestational diabetes in a multi-ethnic population. *PLoS One* [Internet]. 2021;16(12 December):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261137>
  66. Farahvar S, Walfisch A, Sheiner E. Gestational diabetes risk factors and long-term consequences for both mother and offspring: a literature review. *Expert Rev Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;14(1):63–74. Available from: <https://doi.org/10.1080/17446651.2018.1476135>
  67. Bastola K, Koponen P, Skogberg N, Gissler M, Kinnunen TI. Gestational diabetes among women of migrant origin in Finland—a population-based study. *Eur J Public Health*. 2021;31(4):784–9.
  68. Yuen L, Wong VW, Simmons D. Ethnic Disparities in Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2018;18(9).
  69. Kashanian M, Fazy Z, Pirak A. Evaluation of the relationship between gestational diabetes and a history of polycystic ovarian syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(2):289–92.
  70. Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):93–101.
  71. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence - Effect of ethnicity and parity: A metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(3):310–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.011>
  72. Nunes JS, Ladeiras R, Machado L, Coelho D, Duarte C, Furtado JM. The Influence of Preeclampsia, Advanced Maternal Age and Maternal Obesity in Neonatal Outcomes Among Women with Gestational Diabetes TT - A influência da pré-eclâmpsia, idade materna avançada e obesidade materna em desfechos neonatais entre mulheres com . *Rev bras ginecol Obs* [Internet]. 2020;42(10):607–13. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&amp%0Apid=S0100-72032020001000607](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&amp%0Apid=S0100-72032020001000607)
  73. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): An overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*. 2013;47(S1):3–27.
  74. Sisay M, Edessa D, Ali T, Mekuria AN, Gebrie A. The relationship between advanced

- glycation end products and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(10 October):1–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240382>
75. Alexander KL, Mejia CA, Jordan C, Nelson MB, Howell BM, Jones CM, et al. Differential Receptor for Advanced Glycation End Products Expression in Preeclamptic, Intrauterine Growth Restricted, and Gestational Diabetic Placentas. *Am J Reprod Immunol*. 2016;75(2):172–80.
  76. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Med*. 2018;97(34).
  77. Schneeberger C, Erwich JJHM, van den Heuvel ER, Mol BWJ, Ott A, Geerlings SE. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infection in pregnant women with and without diabetes: Cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;222:176–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.013>
  78. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;214(3):387.e1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.101>
  79. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873–82.
  80. Chang TI, Horal M, Jain SK, Wang F, Patel R, Loeken MR. Oxidant regulation of gene expression and neural tube development: Insights gained from diabetic pregnancy on molecular causes of neural tube defects. *Diabetologia*. 2003;46(4):538–45.
  81. Zhao Z, Yang P, Eckert RL, Reece EA. Caspase-8: A key role in the pathogenesis of diabetic embryopathy. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol*. 2009;86(1):72–7.
  82. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(6):479–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.039>
  83. Vambergue A, Fajardy I. Consequences of gestational and pregestational diabetes on placental function and birth weight. *World J Diabetes*. 2011;2(11):196.
  84. Ingram DA, Lien IZ, Mead LE, Estes M, Prater DN, Derr-Yellin E, et al. In vitro hyperglycemia or a diabetic intrauterine environment reduces neonatal endothelial colony-forming cell numbers and function. *Diabetes*. 2008;57(3):724–31.
  85. Mitanchez D. Foetal and neonatal complications in gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal complications. *Diabetes Metab*. 2010;36(6P2):617–27.
  86. Barnes-Powell LL. Infants of diabetic mothers: the effects of hyperglycemia on the fetus and neonate. *Neonatal Netw*. 2007;26(5):283–90.
  87. Mitanchez D, Zydorczyk C, Siddeek B, Boubred F, Benahmed M, Simeoni U. The offspring of the diabetic mother - Short- and long-term implications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(2):256–69. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.08.004>

88. Atar HY, Baatz JE, Ryan RM. Molecular mechanisms of maternal diabetes effects on fetal and neonatal surfactant. *Children*. 2021;8(4):1–10.
89. ACOG Practice Bulletins. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2018;131(180):e49–64.
90. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and healthy lifestyle in the management of gestational diabetes mellitus. *Nutrients*. 2020;12(10):1–24.
91. ADA. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(January):S232–43.
92. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, Refsum H, Rao S, Fisher DJ, et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: The Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*. 2008;51(1):29–38.
93. Reader DM. Medical nutrition therapy and lifestyle interventions. *Diabetes Care*. 2007;30(SUPPL. 2).
94. Mahajan A, Donovan LE, Vallee R, Yamamoto JM. Evidenced-Based Nutrition for Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10).
95. Gregório MJ, Sousa SM de, Teixeira D. Relatório PNPAS 2020 [Internet]. Direção Geral da Saúde. 2020. 73 p. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/programa-nacional-para-a-promocao-da-alimentacao-saudavel-relatorio-20205.aspx>
96. Santangelo C, Zicari A, Mandosi E, Scazzocchio B, Mari E, Morano S, et al. Could gestational diabetes mellitus be managed through dietary bioactive compounds? Current knowledge and future perspectives. *Br J Nutr*. 2016;115(7):1129–44.
97. Araújo JR, Correia-Branco A, Ramalho C, Keating E, Martel F. Gestational diabetes mellitus decreases placental uptake of long-chain polyunsaturated fatty acids: Involvement of long-chain acyl-CoA synthetase. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2013;24(10):1741–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.03.003>
98. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2016;785:44–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.11.004>
99. Samimi M, Jamilian M, Asemi Z, Esmailzadeh A. Effects of omega-3 fatty acid supplementation on insulin metabolism and lipid profiles in gestational diabetes: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* [Internet]. 2015;34(3):388–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2014.06.005>
100. Hannon BA, Fairfield WD, Adams B, Kyle T, Crow M, Thomas DM. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutr Diabetes*. 2020;10(1).
101. Ekeroma AJ, Chandran GS, McCowan L, Ansell D, Eagleton C, Kenealy T. Impact of using the international association of diabetes and pregnancy study groups criteria in South Auckland: Prevalence, interventions and outcomes. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2015;55(1):34–41.

102. Finneran MM, Landon MB. Oral Agents for the Treatment of Gestational Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(11).
103. SMFM. Society of Maternal-Fetal Medicine Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(5):B2–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.01.041>
104. Elliott BD, Langer O, Schenker S, Johnson RF. Insignificant transfer of glyburide occurs across the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1991;165(4 PART 1):807–12. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90421-M](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(91)90421-M)
105. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000;346(16):1134–8.
106. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, Krudys KM, Umans JG, Hankins GDV, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide the pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(6):607–14.
107. Chmait R, Dinise T, Moore T. Prospective observational study to establish predictors of glyburide success in women with gestational diabetes mellitus. *J Perinatol.* 2004;24(10):617–22.
108. Balsells M, García-Patterson A, Solà I, Roqué M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015;350(January):1–12.
109. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(6):691–9.
110. Foretz M, Guigas B, Bertrand L, Pollak M, Viollet B. Metformin: From mechanisms of action to therapies. *Cell Metab* [Internet]. 2014;20(6):953–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2014.09.018>
111. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1575–8.
112. Refuerzo JS. Oral Hypoglycemic Agents in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2011;38(2):227–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2011.02.013>
113. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(10):616–8.
114. Ryu RJ, Hays KE, Hebert MF. Gestational diabetes mellitus management with oral hypoglycemic agents. *Semin Perinatol* [Internet]. 2014;38(8):508–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2014.08.012>
115. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(8):1–20.
116. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs Insulin in the Management of Gestational Diabetes: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2013;8(5).

117. Kalra B, Gupta Y, Singla R, Kalra S. Use of oral anti-diabetic agents in pregnancy: A pragmatic approach. *N Am J Med Sci.* 2015;7(1):6–12.
118. Kelley KW, Carroll DG, Meyer A. A review of current treatment strategies for gestational diabetes mellitus. *Drugs Context.* 2015;4:1–15.
119. Romero R, Erez O, Hüttemann M, Maymon E, Panaitescu B, Conde-Agudelo A, et al. La metformina, la aspirina de la 21 st siglo: su papel en la diabetes gestacional, la prevención de la preeclampsia y el cáncer, y la promoción de la longevidad. *Rev Am Obstet y Ginecol [Internet].* 2017;217(3):282–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619690><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6084482>
120. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranicoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor - Social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19(6):1323–30.
121. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, Lu J, Obolonkin V, Coat S, et al. Metformin in gestational diabetes: The offspring follow-up (MiG TOFU): Body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2018;6(1):1–12.
122. Pertot T, Molyneaux L, Tan K, Ross GP, Yue DK, Wong J. Can common clinical parameters be used to identify patients who will need insulin treatment in gestational diabetes mellitus? *Diabetes Care.* 2011;34(10):2214–6.
123. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes - 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl.1):S232–43.
124. National Institute for Health and Care Excellence. Diabetes in pregnancy : management from preconception to the postnatal period. NICE Guidel [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ez.srv.meduniwien.ac.at/pubmed/25950069>
125. Emeruwa UN, Zera C. Optimal Obstetric Management for Women with Diabetes: the Benefits and Costs of Fetal Surveillance. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10).
126. Signore C, Freeman RK, Spong CY. Antenatal testing-a reevaluation: Executive summary of a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):687–701.
127. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician.* 2015;91(7):460–7.
128. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, Zhang P, Herman WH, Barrett-Connor E, et al. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: The diabetes prevention program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1646–53.
129. Gunderson EP, Hurston SR, Ning X, Joan C, Crites Y, Walton D, et al. Lactation and progression to type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2015;163(12):889–98.
130. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou

- E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2019;14(4):1–19.
131. IOM and National Research (US) Committee to reexamine IOM pregnancy guidelines. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. Rasmussen K, Yatkine L, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009.
  132. Saravanan P, Magee LA, Banerjee A, Coleman MA, Von Dadelszen P, Denison F, et al. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):793–800.
  133. Clausen TD, Mathiesen ER, Hansen T, Pedersen O, Jensen DM, Lauenborg J, et al. High prevalence of type 2 diabetes and pre-diabetes in adult offspring of women with gestational diabetes mellitus or type 1 diabetes: The role of intrauterine hyperglycemia. *Diabetes Care*. 2008;31(2):340–6.
  134. Hjort L, Martino D, Grunnet LG, Naeem H, Maksimovic J, Olsson AH, et al. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI insight*. 2018;3(17):1–14.
  135. Hanson MA. Developmental origins of obesity and non-communicable disease. *Endocrinol y Nutr*. 2013;60(SUPPL.1):10–1.
  136. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, Hamilton J, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse Pregnancy Outcome follow-up study (HAPO FUS): Maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):381–92.
  137. Yu Y, Arah OA, Liew Z, Cnattingius S, Olsen J, Sørensen HT, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: Population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ*. 2019;367(Cvd):1–4.
  138. Geary M, Crowley D. The Barker hypothesis. *Ir Med J*. 1999;92(6):390–1.
  139. Stage E, Ronneby H, Damm P. Lifestyle change after gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;63(1):67–72.
  140. McGovern A, Butler L, Jones S, Van Vlymen J, Sadek K, Munro N, et al. Diabetes screening after gestational diabetes in England: A quantitative retrospective cohort study. *Br J Gen Pract*. 2014;64(618):17–23.
  141. Boyle DIR, Versace VL, Dunbar JA, Scheil W, Janus E, Oats JJN, et al. Results of the first recorded evaluation of a national gestational diabetes mellitus register: Challenges in screening, registration, and follow-up for diabetes risk. *PLoS One*. 2018;13(8):1–15.
  142. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Anti F, Lapolla A. Adherence to a follow-up program after gestational diabetes. *Acta Diabetol [Internet]*. 2020;57(12):1473–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01564-y>
  143. Bernstein JA, Quinn E, Ameli O, Craig M, Heeren T, Lee-Parritz A, et al. Follow-up after gestational diabetes: A fixable gap in women's preventive healthcare. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):1–10.
  144. Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, Lauenborg J, Mathiesen ER, Clausen TD. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and

offspring: a view from Denmark. *Diabetologia* [Internet]. 2016;59(7):1396–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-3985-5>

145. Srinivasa M, Padilla ME, Blanco CE. Managing Gestational Diabetes: The Clinical Pharmacist's Role in a Patient-Centered Medical Home Model. *USPharmacist*. 2014;39(9):56–60.
146. Garsia K, MacMillan F, Dune T, Simmons D. The role of the pharmacist in contraception and pre-pregnancy management for women with diabetes: A study of patient and pharmacist perspectives. *J Pharm Heal Serv Res*. 2021;12(3):377–89.