

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

RENAN KIYOITI FUJIWARA^{1*}, LAÍS STOCCO BUZZO²

1. Graduado em Medicina, pós-graduando no curso de Endocrinologia, pelo Centro Universitário Ingá; 2. Mestre em Promoção da saúde pelo Unicesumar.

* Avenida Rui Barbosa 1316, casa 37, Marialva, Paraná, Brasil. CEP 86990-000. renankiyoiti@hotmail.com

Recebido em 24/04/2018. Aceito para publicação em 14/06/2018

RESUMO

A diabetes mellitus gestacional (DMG) é o distúrbio metabólico mais frequente durante a gestação e apresenta aumento de incidência em paralelo com o aumento da obesidade e do diabetes mellitus tipo 2. É caracterizada pela intolerância aos carboidratos, resultando em hiperglicemia, diagnosticado pela primeira vez durante o período gestacional e que não preenche os critérios diagnósticos de diabetes mellitus franco. Tem grande importância para a saúde pública tanto pela elevada incidência quanto pelas consequências como macrosomia fetal, hipoglicemia neonatal, aumento de cesarianas, complicações no parto, pré-eclâmpsia, além do risco aumentado para o desenvolvimento futuro de diabetes mellitus tipo 2 para a mãe e para o conceito, corroborando para a propagação da síndrome metabólica. O presente estudo utilizou artigos científicos nas bases de dados da SciELO, LILACS e MEDLINE, com publicações entre os anos de 2005 a 2018, usando os descritores: diabetes, diabetes gestacional e gestação de alto risco e artigos constantes em referências bibliográficas que tinham relação com o tema abordado além de diretrizes de entidades especializadas: *American Diabetes Association (ADA)*, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* e *Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD)*. Este trabalho visa aprofundar o conhecimento sobre a diabetes mellitus gestacional para melhor conceito profissional, abordando as evidências já consolidadas e os novos rumos no manejo de diagnóstico e tratamento através das evidências recentes.

PALAVRAS-CHAVE: Diabetes, diabetes gestacional, gestação de alto risco.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is the most frequent metabolic disorder during gestation and presents an increased incidence in parallel with an increase in obesity and type 2 diabetes mellitus. It is characterized by carbohydrate intolerance resulting in hyperglycemia, diagnosed for the first time during the gestational period and does not meet the diagnostic criteria for diabetes mellitus. It is so important for public health because of its high incidence and consequences such as fetal macrosomia, neonatal hypoglycemia, cesareans, complications at delivery, preeclampsia, and the increased risk for the future development of type 2 diabetes mellitus for the mother and for the concept, corroborating for the propagation of the metabolic syndrome.

The present study used scientific articles in the databases of SciELO, LILACS and MEDLINE, with publications between the years 2005 to 2018, using the descriptors: diabetes, gestational diabetes and high risk gestation and articles in bibliographical references related to the topic besides specialists groups guidelines: *American Diabetes Association (ADA)*, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* and *Brazilian Society of Diabetes (SBD)*. This study aims to deepen the knowledge about gestational diabetes mellitus for a better professional concept, addressing the already consolidated evidences and the new directions in the management of diagnosis and treatment through the recent evidences.

KEYWORDS: Diabetes, gestational diabetes, high risk pregnancy.

1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus gestacional é uma intolerância a carboidratos de variável gravidade que surge na gestação atual e que não preenche os critérios de diabetes mellitus franco. É o problema metabólico mais comum na gestação e tem prevalência entre 3 e 25% das gestações, dependendo do grupo étnico, da população e do critério diagnóstico utilizado¹.

Durante a gravidez, as alterações no metabolismo materno são importantes para suprir as demandas do feto. O desenvolvimento de resistência à insulina (RI) durante a segunda metade da gestação é resultado de adaptação fisiológica, mediada pelos hormônios placentários anti-insulínicos, para garantir o aporte adequado de glicose ao feto. Porém, nas mulheres que desenvolvem a DMG, esse efeito de resistência insulínica é potencializado a ponto de o pâncreas não conseguir suprir a produção de insulina em resposta a maior necessidade gerada pela gravidez, resultando em aumento de glicemia².

Os níveis elevados de glicemia nessas gestantes podem resultar em complicações tanto para a mãe quanto para o feto. Há aumento do risco materno de pré-eclâmpsia, aumento de partos por cesárea e maior risco desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 após a gestação. Para o conceito, riscos de macrosomia fetal, policitemia, hiperbilirrubinemia, hipoglicemia e morte perinatal. Além disso, a exposição intra útero a hiperglicemia

materna está relacionada a maior risco de desenvolvimento de obesidade e diabetes posteriormente durante a vida³.

Portanto, o presente estudo, através de uma revisão bibliográfica, objetiva aprofundar o entendimento da DMG e atualizar as recomendações mais recentes para a otimização do manejo do DMG pelo médico, já que há uma tendência de aumento de incidência e prevalência e gera desfechos muito desfavoráveis na falta de uma boa conduta.

2.MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo descritivo realizado através de revisão bibliográfica de livros e artigos científicos com relação ao tema diabetes mellitus gestacional. Os artigos científicos foram levantados através de pesquisa nas bases de dados da SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e MEDLINE, com publicações entre os anos de 2005 a 2018, usando os descritores: diabetes, diabetes gestacional e gestação de alto risco. Também foram utilizados artigos constantes em referências bibliográficas que tinham relação com o tema abordado e diretrizes mais recentes de entidades especialistas: *American Diabetes Association (ADA)*, *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)* e Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

3. DESENVOLVIMENTO

Diabetes mellitus gestacional

Fisiopatologia

Ao engravidar, a mulher é submetida a uma série de alterações endócrino-metabólicas fisiológicas para fornecer um meio adequado para o crescimento e desenvolvimento do feto. Este não é capaz de realizar a gliconeogênese. Dessa forma, o organismo materno gera uma resistência à insulina de forma a reduzir a utilização de glicose e direcioná-la para a utilização pelo feto. Em jejum, a glicemia materna é aproximadamente 15 a 20mg/dL menor e, no período pós-prandial, pouco mais elevado em relação aos períodos fora da gestação. Essa diferença torna-se mais acentuada a partir do segundo trimestre de gestação devido ao crescimento placentário que resulta em aumento de secreção dos hormônios com ação contra-insulínicos como progesterona, prolactina, cortisol, estrógeno e, principalmente, lactogênio placentário, contribuindo para a resistência insulínica².

O lactogênio placentário humano (HPL) aumenta até 30 vezes durante a gravidez e induz a liberação de insulina do pâncreas na gravidez. Estudos fora da gravidez indicam que o HPL pode causar resistência à insulina periférica. Outro hormônio recentemente implicado na

resistência à insulina da gravidez é o hormônio de crescimento placentário humano (hPGH)⁴.

Resíduos de tirosina de várias proteínas conhecidas como substrato do receptor de insulina 1 a 4 (IRS1 a 4) são fosforilados pelo receptor de insulina ativado, gerando acoplamento da ativação do receptor de insulina com vias de sinalização e resultando em transporte de glicose, na glicólise e na síntese de glicogênio. A insulina ligada a seu receptor resulta da translocação aumentada do GLUT-4 por meio de exocitose direcionada e redução de sua taxa de endocitose. Esse processo constitui o mecanismo implícito pelo qual a insulina estimula o transporte de glicose nos adipócitos e nas células musculares⁵.

Uma ação alterada da insulina em nível pós-receptor, que envolve o transporte de glicose e consequentemente o seu metabolismo intracelular, pode gerar resistência insulínica na gestante. A fosforilação do IRS1 no tecido muscular esquelético apresenta-se diminuída em cerca de 30 a 40% nas mulheres euglicêmicas e naquelas com DMG, respectivamente, no terceiro trimestre de gravidez. No final da gravidez, também há uma redução do GLUT-4 assim como uma elevação nos níveis de TNF- α , que é produzido tanto na placenta como no tecido adiposo materno. No começo da gravidez há aumento nos níveis de leptina, alcançando seu pico no segundo trimestre e retorna para níveis pré-gestacionais logo após o parto².

A adiponectina, uma citocina produzida exclusivamente pelo tecido adiposo, estimula a absorção de glicose no músculo esquelético e reduz a produção de glicose hepática. Baixos níveis de adiponectina estão associados com aumento da resistência insulínica. No tecido adiposo, o fator de transcrição lipogênica PPAR- γ diminui em mulheres obesas durante a gestação e pode alterar os genes nas vias metabólicas para favorecer a lipólise aumentada, acelerando assim a resistência à insulina do tecido adiposo. Há evidências de aumento de TNF- α na gestação e isso atrapalha a sinalização da insulina no receptor. O TNF- α e outros mediadores pró-inflamatórios suprimem a transcrição de adiponectina em adipócitos⁴.

A diabetes gestacional surge quando a produção de insulina pelas células beta pancreáticas é insuficiente frente a essa demanda aumentada pela resistência à insulina exacerbada².

Epidemiologia e fatores de risco

A prevalência da DMG é entre 3 a 25%. Essa variação depende do grupo étnico, população e critérios diagnósticos utilizados¹.

Há estudos que mostram prevalência de 1 a 37,7% com média mundial de 16,2%⁶.

A Federação Internacional de Diabetes estima que um a cada seis nascimentos ocorra em mulheres com alguma forma de hiperglicemia durante a gestação, sendo que 84% desses casos seriam decorrentes do DMG³.

O aumento de incidência de DMG segue em paralelo

aos aumentos de incidência de diabetes mellitus e obesidade. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, realizada pelo IBGE, mostram que 56,9% dos brasileiros estão acima do peso e 20,8% são obesos⁷.

A prevalência de DMG encontrada no Sistema Único de Saúde (SUS) é de até aproximadamente 18%⁸.

Há vários fatores de risco que podem levar ao DMG: aumento da idade, sobrepeso, diabetes mellitus em familiares de primeiro grau, antecedentes pessoais de alterações metabólicas (HbA1c maior ou igual a 5,7%, síndrome do ovário policístico, hipertrigliceridemia, uso de medicamentos hiperglicemiantes), acantose nigra, doença cardiovascular aterosclerótica, antecedentes obstétricos (duas ou mais perdas gestacionais prévias, diabetes mellitus gestacional, polidrâmnio, óbito fetal ou neonatal sem causa determinada, macrosomia e mal formação fetal)⁶.

Diagnóstico

Ainda não há um consenso universal e absoluto que defina o rastreamento e os critérios diagnósticos para o DMG. Há vários anos grupos de especialistas vêm apresentando consensos com formas de diagnósticos e valores de referência alterando conforme o grupo de especialistas e conforme foram evoluindo os métodos laboratoriais. Em 2008 foi publicado o estudo HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*), um estudo prospectivo com aproximadamente 25 mil gestantes que realizaram o teste oral de tolerância a glicose com 75g (TOTG 75g) com dosagens de glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas e, então, foram relacionados os valores de glicemia materna com os efeitos na gravidez⁹.

Após esse estudo, a IADPSG (*International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups*) propôs um consenso, no ano de 2010, estabelecendo o diagnóstico de DMG quando: a gestante apresentar glicemia de jejum maior ou igual a 92mg/dL ou pelo menos um dos valores alterados no TOTG 75g (jejum $\geq$ 92mg/dL, após 1h $\geq$ 180mg/dL, após 2h $\geq$ 153mg/dL), desde que não preencha os critérios para diabetes mellitus franco¹⁰.

Dessa forma, recomenda-se logo na primeira consulta pré-natal a realização de glicemia de jejum. Estando maior ou igual a 126mg/dL, diagnostica-se diabetes mellitus franco identificado durante na gravidez. Se o valor for maior ou igual a 92mg/dL e menor que 126mg/dL é diagnosticado DMG. E caso a glicemia fique abaixo de 92mg/dL é indicado a investigação com TOTG 75g entre 24 a 28 semanas de gestação¹¹.

Para as gestantes com fatores de risco para DMG, recomenda-se repetir o TOTG 75g com 32 semanas de gestação. Lembrando que os valores de glicemia de jejum alterados devem ser confirmados com a repetição do exame¹².

Tratamento

Estudos mostram que as intervenções no DMG podem reduzir as complicações decorrentes desta^{13,14,15}.

As metas do tratamento são o controle glicêmico e o controle de ganho de peso. Em relação ao controle glicêmico as metas são as mesmas daquelas gestantes com diabetes tipo 1 ou tipo 2. A glicemia em jejum deve ficar abaixo de 95mg/dL e após 1 hora pós-prandial deve ficar abaixo de 140mg/dL ou 2 horas pós-prandial abaixo de 120mg/dL¹⁶.

A gestante deve monitorar a glicemia entre 4 a 7 vezes ao dia, fazendo as medições em jejum e pós-prandiais (1 hora e 2 horas)¹.

O seguimento deve ser a cada 2 semanas com TOTG 75g e diariamente com glicemia capilar. Se a gestante atingir as metas glicêmicas, deve ser mantido o acompanhamento¹².

O peso deve ser monitorado de forma a estipular ganho total na gravidez entre 7kg a 16kg, dependendo do peso pré gestacional, assim como descrito na tabela 1¹⁷.

Tabela 1. Novas recomendações para ganho de peso durante a gravidez conforme IMC.

IMC prégestacional	Ganho total de peso em Kg	Ganho de peso (2º a 3º trimestre) em Kg/semana
Baixo peso (<18,5Kg/m ²)	12,5-18	0,51 (0,44-0,58)
Peso normal (18,5-24,9Kg/m ²)	11,5-16	0,42 (0,35-0,50)
Sobrepeso (25-29,9Kg/m ²)	7-11,5	0,28 (0,23-0,33)
Obesidade ($\geq$ 30Kg/m ²)	5-9	0,22 (0,17-0,27)

Fonte: RASMUSSEN Kathleen, YAKTINE Ann (eds). Institute of Medicine (US) and National Research Council (US). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC: The National Academies Press, 2009.

O tratamento é baseado em: educação alimentar, atividade física e medicamento. O tratamento de primeira escolha é a mudança de estilo de vida e geralmente é suficiente, com estudos mostrando bom controle em 70 a 85% das gestantes com DMG¹⁶.

A dieta deve ser restritiva suficiente para controlar a glicemia e o ganho de peso materno, porém não a ponto de causar cetonemia. Deve ser indicada conforme o IMC pré gestacional, atividade física e padrão de crescimento fetal. A ADA (2018) recomenda acompanhamento individualizado da gestante com o profissional nutricionista e que envolva um plano dietético com pelo menos a quantidade mínima de 175 g de carboidratos, um mínimo de 71 g de proteína e 28 g de fibra¹⁶. A SBD (2016) recomenda prescrição de dieta com 40 a 45% de carboidratos, 15 a 20% de proteínas e 30 a 40% de gorduras, com possibilidade de uso de adoçantes artificiais moderadamente¹.

A atividade física deve ser prescrita para todas as gestantes desde que não apresente contra indicações obstétricas. As contra indicações absolutas são: ruptura de

membranas, trabalho de parto pré-termo, distúrbios hipertensivos na gravidez, incompetência do istmo cervical, crescimento intra uterino restrito (CIUR), gestação múltipla ($\geq$ trigemelar), placenta prévia após 28 semanas, sangramento persistente no segundo e terceiro trimestre, diabetes tipo 1 descontrolada, doença tireoideana, transtornos graves cardiovasculares, respiratórios ou sistêmicos. E as contra indicações relativas são: aborto espontâneo prévio, parto pré-termo prévio, distúrbio respiratório ou cardiovascular leve/moderado, anemia (hemoglobina $<10\text{g/dL}$), desnutrição ou distúrbio alimentar, gestação gemelar com mais de 28 semanas e outras condições médicas significativas¹⁸.

As gestantes que já praticavam atividade física devem permanecer ativas. Recomenda-se realização de 30 minutos de atividades aeróbicas por dia além de leves passeios ou exercícios de membros superiores sentado em cadeira após 10 minutos de cada refeição³.

O tratamento medicamentoso é indicado quando um ou mais dos valores glicêmicos estiverem acima da meta após 2 semanas de tratamento não medicamentoso ou se houver crescimento fetal excessivo, que pode ser avaliado pela circunferência abdominal maior ou igual ao percentil 75¹.

O uso da insulina é considerado o tratamento medicamentoso padrão já que tem eficácia e segurança comprovada e não atravessa a barreira placentária. Em relação ao tipo de insulina, preferencialmente associar insulina de ação rápida (lispro, aspart ou regular) e NPH ou detemir³.

Há estudos que mostram melhores resultados quanto a macrosomia e controle glicêmicos com uso de análogos de insulina (aspart e lispro) frente a insulina regular¹⁹. Porém, não há evidências fortes mostrando maior benefício desses análogos de insulina^{20,21}.

O uso da detemir parece ser tão eficiente ou melhor em relação ao NPH²². Não há ainda estudos conclusivos com uso de outros tipos de insulina. A insulina pode ser administrada de forma contínua ou em múltiplas aplicações subcutâneas²³.

A aplicação de 4 doses diárias (3 doses de insulina regular antes das refeições e uma dose de insulina intermediária a noite) parece ser melhor para o controle glicêmico e redução de morbidade neonatal em relação ao uso de 2 doses combinadas (insulina intermediária e regular)²⁴.

A dose de insulina é individualizada conforme cada caso e as proporções de insulina de ação rápida e intermediária ou lenta deve seguir o padrão de cada paciente, conforme níveis glicêmicos de jejum e pós-prandiais. Mas pode-se ter como referência a necessidade de $0,5\text{UI/Kg}^1$.

Em alguns casos, pode ser considerado o uso dos antidiabéticos orais, principalmente quando há difícil

controle glicêmico e dificuldade no uso da insulina. A maioria dos estudos avaliaram a glibenclamida e a metformina e vêm mostrando que ambos são seguros. Porém, são medicamentos que atravessam a barreira placentária e não há estudos que mostram segurança a longo prazo. A metformina é preferível a glibenclamida na maioria dos casos, tendo em vista evidências de desfechos mais desfavoráveis relacionado a glibenclamida quando comparado com a metformina e insulina, tais como maior frequência de macrosomia fetal, de hipoglicemia neonatal e peso de nascimento maior²⁵.

Após o parto, a insulina basal pode ser retirada e deve ser continuado o monitoriamento glicêmico. A glicemia provavelmente voltará aos níveis normais. A amamentação deve ser estimulada, uma vez que está relacionada a melhor controle glicêmico e reduz o risco de desenvolvimento de DM tipo 2 após a DMG²⁶.

Em 6 semanas, a puérpera deverá realizar novamente o TOTG 75g. Se os valores estiverem normais, a mulher deverá fazer acompanhamento anual. Se apresentar valores alterados (jejum $\geq 126\text{mg/dL}$; 2 horas $\geq 200\text{mg/dL}$), é necessário tratamento do diabetes mellitus²⁷.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A DMG, assim como a diabetes mellitus tipo 2 e a obesidade, vem apresentando incidência crescente nas últimas décadas. Sabemos das complicações causadas pela Síndrome Metabólica, que têm estreita relação com a DM e obesidade. E que a própria DMG é fator de risco para o DM e tem fisiopatologia com os mesmos princípios da DM tipo 2. A DMG está relacionada com complicações para a mãe na gravidez, podendo levar a morte materna ou complicações futuras de uma mulher ainda em idade produtiva para o Estado e, para o conceito, podendo gerar sequelas irreversíveis desde o nascimento, além da propagação do aumento da obesidade e DM na sociedade. Portanto, estamos diante de uma doença responsável por custos gigantescos para a saúde pública.

Em relação ao diagnóstico, tendo em vista que o consenso da IADPSG tem grande relevância devido a relação de glicemia materna com os desfechos, este vem ganhando aceitação de vários grupos como a FIGO (*International Federation of Gynecology and Obstetrics*), SBD (Sociedade Brasileira de Diabetes), OMS (Organização Mundial de Saúde) e ADA (*American Diabetes Association*). Porém, no estudo HAPO, que foi a base para a formalização do consenso da IADPSG, a glicemia no início da gravidez não foi avaliada. Desse modo, não há evidência sobre sua utilização no diagnóstico no início da gestação, apesar de teoricamente servir como referência para se conseguir indicar a intervenção mais precoce até o surgimento de estudos mais sólidos, já que a partir do segundo trimestre há tendência em aumento da resistência insulínica. Há necessidade de evidências mais sólidas

para consolidação de critérios universais, facilitando a identificação mais precoce dessa doença.

Em relação ao tratamento, está bem consolidado a indicação de dieta e atividade física (desde que não haja contra-indicações obstétricas). Para o tratamento medicamentoso, os últimos estudos vêm mostrando segurança na utilização dos antidiabéticos orais, glibenclamida e metformina e, inclusive, algumas entidades internacionais já recomendam o uso. A SBD não recomenda o uso. Concorde com a SBD, pois ainda não se sabe os riscos a longo prazo e mais estudos são necessários para que seja efetivada a recomendação no uso deles. Porém, o uso da metformina deve ser considerado nos casos de dificuldade no uso de insulina, já que o uso de insulina exige um entendimento maior por parte do paciente referente aos cuidados gerais para aplicações e armazenamento da medicação e ainda temos uma quantidade considerável de pessoas analfabetas funcionais no país. Os antidiabéticos orais tendem a reduzir o uso da insulina, levando o tratamento do DMG a um outro patamar, pois o uso de insulina encontra muitas barreiras como a dificuldade no uso e a aceitação pelas pacientes.

5. CONCLUSÃO

É primordial a realização de políticas de incentivo aos hábitos de vida saudável para a prevenção do DMG.

Toda gestante deve fazer o exame de glicemia de jejum no início do pré-natal independente dos fatores de risco e iniciar o tratamento precocemente se confirmado o diagnóstico, sendo o tratamento não medicamentoso suficiente em grande parte das gestantes. Com o resultado normal, indica-se a realização do TOTG com 75g entre a 24 e 28 semanas de gestação. A primeira opção de tratamento é a mudança de estilo de vida e, em caso de necessidade de medicação, a insulina se mostra a única opção segura a longo prazo. O uso de antidiabéticos orais atravessam a barreira placentária, mas vem sendo cada vez mais utilizados, em especial, a metformina, com estudos mostrando segurança a curto prazo e reduzindo a utilização da insulina.

REFERÊNCIAS

- [1] Milech A et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2015-2016). São Paulo: A.C. Farmacêutica, 2016.
- [2] Minicucci W, Netto A, Tambascia M (eds). E-Book 2.0 Diabetes na Prática Clínica. 3. ed. 2014. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/ebook/main-page>>. Acesso em: 15,out. 2017.
- [3] Agarwal M, Di Renzo G, Hadar E, Hod M, Kapur A, Sacks D et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet*, v.131, suppl.3, p.173-211, 2015.
- [4] Barbour L, Catalano P, Friedman J, Hernandez T, Kirwan J, Mccurdy C. Cellular Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes Care*, v.30, suppl. 2, p.112-119, 2007.
- [5] Molina P. Fisiologia endócrina. 4. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- [6] Araújo C, Arguelhes B, Barceló A, Costa R et al. Rastreamento e diagnóstico de diabetes mellitus gestacional no Brasil. Brasília, DF: OPAS, 2016.
- [7] IBGE. Pesquisa nacional de saúde 2013: ciclos de vida : Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, 2015.
- [8] Duncan B, Reichelt A, Schmidt M, Trujillo J, Vigo A. Fasting plasma glucose to avoid a full OGTT in the diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, v.105, p.322-326, 2016.
- [9] Chaovarindr U, Coustan D, Dyer A, Lowe L, Metzger B, Trimble E et al. The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med*, v.358, p.1991-2002, 2008.
- [10] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG). Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, v.33, suppl. 3, p.676-682, 2010.
- [11] Begum J, Rani R. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand: *J Clin Diagn Res*, v.10, suppl. 4, 2016.
- [12] Kayal A, Malanda B. IDF GDM model of care. International Diabetes Federation, 2015.
- [13] Crowther C, Hiller J, Moss J et al. Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Eng J Med*, v.352, p.2477-2486, 2005.
- [14] Donovan L, Dryden D, Guthrie A, Hartling L, Muise M, Vandermeer B. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med*, v.159, p.123-129, 2013.
- [15] Landon M, Spong C, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med*, v.361, p.1339-1348, 2009.
- [16] American Diabetes Association (ADA). Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*, v.41, 2018.
- [17] Rasmussen K, Yaktine A (eds). Institute of Medicine (US) and National Research Council (US). Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Washington, DC: The National Academies Press, 2009.
- [18] Joint Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC)/ Canadian Society for Exercise Physiology (CSEP). Clinical Practice Guideline. Exercise in Pregnancy and the Postpartum Period. *J Obstet Gynaecol Can*, v.25, suppl. 6, p. 516-22, 2003.
- [19] Mecacci F et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v.111, suppl. 1, p. 19-24, 2003.
- [20] Di Cianni G et al. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus

- treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care*, v.30, suppl. 4, 2007.
- [21] Ahmad F, Bai Z, Bennett H, Lal A, Singh S, Yu C. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*, v.180, suppl. 4, p.385-97, 2009.
- [22] Mathiesen E et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, v.35, suppl. 10, p.2012-2017, 2012.
- [23] Farrar D, Tuffnell D, West J, West H. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database SystRev*, v.6, 2016.
- [24] Ben-Shlomo I, Nachum Z, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomized controlled trial. *BMJ*, v.319, suppl. 7219, p.1223-1227, 1999.
- [25] Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roque M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, v.350, 2015.
- [26] Gunderson E et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care*, v.35, suppl. 1, p.50-56, 2011.
- [27] Calagiuri S, Cho N, Home E, Jovanovic L, Moses R, Schmidt M. Global Guideline: Pregnancy and Diabetes. International Diabetes Federation, 2009.