

# DIABETES MELLITUS GESTACIONAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE O TEMA

## GESTATIONAL DIABETES MELLITUS: A SYSTEMATIC REVIEW

BRUNA SOARES DE SOUZA LIMA RODRIGUES<sup>1</sup>, ALICE RODRIGUES FERREIRA<sup>2\*</sup>, THAÍS CORRÊA MAZORQUE<sup>2</sup>, THAYNÁ GOMES DE AGUIAR<sup>2</sup>

1. Professora Adjunta do curso de medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga; 2. Acadêmicas do curso de medicina da Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

\* Rua G, 205, Paraíso, Ponte Nova, Minas Gerais, Brasil. CEP: 35430-324. [alice.rodrigues.ferreira@hotmail.com](mailto:alice.rodrigues.ferreira@hotmail.com)

### RESUMO

O diabetes mellitus gestacional (DMG) caracteriza-se pela intolerância à glicose durante a gestação, acomete cerca de 3 a 25 % das gestantes, e é considerado um problema de saúde pública, considerando as consequências para a saúde da mãe e do feto. Tendo em vista a relevância do tema, perfazem como objetivos desse estudo, a conscientização da população sobre a importância do DMG e, através da informação, a promoção da melhoria desse cenário. A coleta de dados foi realizada nas plataformas Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs e selecionados artigos do período de 2003 a 2019 utilizando os descritores diabetes, gestação e insulina. A hiperglicemia durante a gestação pode afetar os filhos das mulheres com essa condição, elevando os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes. E como consequência desse aumento da glicemia, pode-se observar também um aumento dos níveis de insulina, hormônio que atua diretamente no crescimento fetal, podendo acarretar desfechos adversos para a saúde da criança. Sendo assim, o rastreamento dessa condição ainda no pré-natal é extremamente relevante para um diagnóstico e tratamento precoces e adequados, a fim de prevenir possíveis complicações maternas e fetais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diabetes, gestação, insulina.

### ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is characterized by glucose intolerance during pregnancy, affects about 3% to 25% of pregnant women, and is considered a public health problem, considering the consequences for mother and the fetus health. Considering the relevance of the theme, the objectives of this study are population awareness about the GDM importance and, through information, to promote the scenario improvement. Data collection was performed on the Scielo, Pubmed, Medline and Lilacs platforms and selected articles from the period 2003 to 2019 using the descriptors diabetes, gestation and insulin. Hyperglycaemia during pregnancy can affect the children, increasing the risk to develop obesity, metabolic syndrome and diabetes. As consequence of this increase in blood glucose levels, it is also possible to observe an increase in insulin levels, a hormone that acts directly on fetal growth, and may lead to adverse outcomes for the child's health. Therefore, the screening of this condition in the prenatal period is extremely relevant for an early and adequate diagnosis and treatment, in order to prevent possible maternal and fetal complications.

**KEYWORDS:** Diabetes, gestation, insulin

### 1. INTRODUÇÃO

“Diabetes mellitus (DM) é doença metabólica, caracterizada por hiperglicemia resultante de defeito na produção e/ou na ação da insulina”<sup>1</sup>.

A diabetes mellitus tipo 1(DM1) é uma patologia associada a destruição das células beta pancreáticas, resultando em uma deficiência na produção de insulina, e está relacionada a processos autoimunes<sup>2</sup>, enquanto a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está associada a uma resistência das células à insulina decorrente de uma falha em sua secreção<sup>3</sup>. Sobre o DM2 é importante salientar a respeito de sua estreita relação com fatores comportamentais como sedentarismo e má alimentação, o que podem culminar com a obesidade. O tecido adiposo do indivíduo obeso, além de estar aumentado, produz algumas substâncias responsáveis por reduzir a captação de glicose pelo organismo após a ingestão de alimentos<sup>1,4</sup>.

O diabetes mellitus gestacional (DMG) caracteriza-se pela intolerância à glicose durante a gestação e acomete cerca de 3 a 25 % das gestantes<sup>5</sup>. A resistência à insulina é um processo fisiológico que pode ocorrer durante a gestação para permitir o aporte necessário de glicose para o desenvolvimento fetal, porém, essa resistência associada à fatores de risco, pode ser intensificada e caracterizar a DMG<sup>1,6</sup>.

A diabetes gestacional pode interferir diretamente na vida da mãe e do feto, se tornando um problema de saúde pública. As principais consequências observadas são alterações cardiovasculares, alterações de crescimento fetal, distúrbios respiratórios neonatais, macrosomia, aumento das taxas de cesárea e distúrbios de ombro<sup>7,8,9</sup>.

Dessa forma esse trabalho justifica-se pela relevância do tema e gravidade da doença para mãe e bebê. Os objetivos desse estudo são principalmente conscientizar a população sobre a importância do DMG e através da informação promover uma melhoria nesse cenário.

### 2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica do tipo qualitativa e descritiva. Foi

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

elaborado a partir de pesquisas nas plataformas Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs no período de 2003 a 2019. As palavras chaves utilizadas foram “diabetes”, “gestação”, “insulina”. Foram excluídos da pesquisa artigos anteriores ao ano de 2003, por buscar novas atualizações sobre o tema.

Foram encontrados um total de 78 artigos, considerando os descritores utilizados e as datas estipuladas. Após a leitura dos resumos desses periódicos, foram selecionados 46 artigos, devido à maior adequação destes ao assunto a ser discutido.

### 3. DESENVOLVIMENTO

No mundo, dados da Internacional Diabetes Federation (IDF) mostraram que em 2017 cerca de 425 milhões de adultos eram portadores de diabetes e estima-se um número de 629 milhões de pessoas para 2045. No Brasil, a prevalência de DM equivale a 8,9% da população total, variando em 9,9% nas mulheres e 7,8% nos homens.<sup>10</sup>

O DM e suas complicações estão entre as principais causas de morte na maioria dos países, e essa condição pode consumir de 5% a 20% dos recursos disponibilizados para a saúde.<sup>11</sup> A hiperglicemia durante a gestação pode afetar, ainda, os filhos das mulheres com essa condição, elevando os riscos dessas crianças desenvolverem obesidade, síndrome metabólica e diabetes.<sup>12,13,14</sup>

No caso das mulheres, que apresentam maior prevalência da doença, um fator de risco relevante para o desenvolvimento de diabetes do tipo 2 é o antecedente obstétrico de DMG, condição que tem aumentado, em decorrência, em parte, da epidemia de obesidade observada em vários países<sup>14,15,16</sup>.

As consequências clínicas para a mãe, com DMG, e para o feto, são diretamente proporcionais aos níveis glicêmicos, quando essa condição não é, devidamente, tratada. Pode-se citar a apresentação pélvica do feto, feto macrossômico, parto pré-termo e rotura prematura de membranas como possíveis consequências do DMG não tratado<sup>17,18,19</sup>.

Hormônios, como lactogênio placentário, cortisol e prolactina, produzidos durante a gestação, podem promover resistência dos receptores à insulina.<sup>19</sup> Segundo a Hipótese de Pedersen, uma passagem excessiva de hidratos de carbono pela placenta predispõe a uma hiperglicemia fetal, ou seja, o feto fica sujeito a um aumento de glicose e, como consequência, ocorre aumento da secreção de insulina. Sabe-se que a insulina atua diretamente no crescimento fetal, assim, em níveis elevados, irá favorecer o crescimento exacerbado do feto, caracterizando a macrossomia fetal. Por sua vez, o hiperinsulinismo fetal também relaciona-se com o baixo débito de surfactante pulmonar e a hipoxemia que são fatores de risco para partos prematuros.<sup>20,21,22</sup>

Além disso, a DMG pode comprometer a qualidade e quantidade do leite materno, e para uma criança de baixo peso, muitas vezes proveniente de uma gestação pré termo, as consequências metabólicas e cardiovasculares podem ser graves, sendo necessário acompanhamento para reduzir o risco de doenças e as implicações correspondentes<sup>23,24,25</sup>.

Essa informação é sustentada pelo estudo de Vandyousefi *et al.*, 2019 que sugeriram que o aleiamento materno foi fator de proteção ao desenvolvimento da obesidade para os filhos de mulheres com DMG, quando o consumo de bebidas açucaradas foi baixo. O mesmo estudo mostrou ainda que esse fator foi protetor em prol de mulheres sem DMG, independente do consumo de bebidas açucaradas<sup>26</sup>.

Vários fatores de risco são sabidos e consagrados na literatura para elucidar o desenvolvimento da DMG (Tabela 1). Jo *et al.*, 2019 analisaram dados obtidos de 239.574 gestações entre 1999 e 2009 e sugeriram que a exposição materna ao NO<sub>2</sub> durante o trimestre pré-concepcional pode aumentar o risco de DMG.<sup>27</sup>

**Tabela 1.** Fatores de Risco para Diabetes Gestacional:

➤	Obesidade ou sobrepeso (IMC>27)
➤	Disposição central da gordura corporal
➤	Baixa estatura (<1,50m)
➤	DMG em gestação anterior ou filho nascido com peso maior ou igual a 4KG
➤	Macrossomia ou polidrâmnio na gestação atual
➤	Síndrome de ovários policísticos
➤	História familiar de diabetes tipo 2
➤	Idade > 25 anos
➤	Etnias hispânica, asiática, negra, latina ou indígena

Fonte: HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome)

Como relatado anteriormente, o aumento da obesidade, fator de risco para o desenvolvimento da DMG, no mundo e no Brasil, e a alta prevalência de DM, tornam o cenário da DMG mais preocupante. Associado a isso, as dificuldades regionais para implementação de um diagnóstico efetivo devem ser destacadas e alternativas devem ser avaliadas para tentar estabelecer um diagnóstico acessível, de acordo com as características das populações e os recursos disponíveis.

Considerando os desfechos adversos para a saúde da mãe com DMG e para a criança, o rastreamento dessa condição ainda no pré-natal é extremamente relevante para um diagnóstico e tratamento precoces e adequados, afim de prevenir possíveis complicações maternas e fetais. Dentre os exames utilizados para o rastreamento estão a glicemia de jejum, solicitada ainda na primeira consulta pré-natal, e o Teste oral de tolerância a glicose (TOTG), solicitado entre a 24<sup>o</sup> e 28<sup>o</sup> semana de gestação.<sup>28,29,30</sup> Os valores de referência são mostrados na tabela 2.

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

**Tabela 2:** Valores de referência para diagnóstico de DMG:

Glicemia de jejum	≥ 92 mg/dL
Glicemia após 1 hora de dextrosol	≥ 180 mg/dL
Glicemia após 2 horas de dextrosol	≥ 153 mg/dL

Fonte: SOGIMIG

O diagnóstico pode ser feito com base em pelo menos um dos exames com resultado alterado.

Fundamentado na importância do diagnóstico precoce, diversos estudos têm buscado técnicas alternativas e aprimoramento de métodos de diagnóstico existentes para torná-lo mais efetivo. Um estudo buscou identificar metabólitos que pudessem discriminar a DMG e assim auxiliar na elucidação das questões relacionadas à etiologia da doença. Entre os metabólitos alterados podemos destacar os baixos níveis de alfa-cetoglutarato e glicerol-3-fosfato, e elevações dos neurotransmissores: serotonina e glutamato.<sup>31,32,33</sup>

Um ensaio de análise da hemoglobina glicada (HbA1c) precoce foi capaz de excluir mulheres com baixo risco de desenvolver DMG, em estudo realizado em Singapura. No entanto, ainda é requerido o teste oral de tolerância à glicose, quando os valores desse composto é  $\geq$  a 33 mmol / mol.<sup>34</sup> Além de marcadores laboratoriais, os ultrassonográficos podem ser usados para complementar as ferramentas de triagem. Os valores desses marcadores variam significativamente entre as mulheres com DMG em comparação com mulheres grávidas normais. O mais forte preditor foi o aspecto imaturo da placenta.<sup>35,36,37</sup>

A condução de um tratamento adequado está associada, além do diagnóstico efetivo, ao estilo de vida da paciente, visto que a adoção de hábitos saudáveis, com orientação dietética associada à prática de atividades físicas podem gerar resultados satisfatórios no controle glicêmico dessas pacientes.<sup>38,39,40</sup>

Em média 20% a 30% das gestantes portadoras de DMG necessitarão de tratamento farmacológico associados às mudanças do estilo de vida. Em relação ao tratamento medicamentoso do DMG a insulino terapia é considerada padrão ouro pela Sociedade Brasileira de Diabetes, sendo as Neutral Protamine Hagedorn (NPH) e a regular as mais utilizadas. No entanto, o esquema para uso dessas insulinas varia de acordo com as características da paciente e seu perfil glicêmico.<sup>41,42</sup>

O uso oral dos hipoglicemiantes: glibenclamida e metformina não são aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) durante a gestação. No entanto, tem-se observado um aumento do interesse pelo uso desses medicamentos, considerando a eficácia da metformina (classe B da FDA), que em mulheres portadoras da síndrome do ovário policístico, auxilia na concepção e evita abortamentos. A glibenclamida (classe C da FDA), é considerada inferior tanto à metformina, quanto a insulina no tratamento da DMG,

sendo, portanto, não recomendada em detrimento das outras.<sup>42</sup>

#### 4. DISCUSSÃO

Os achados expostos nesse trabalho mostram a relação da Síndrome dos ovários policísticos (SOP) com o desenvolvimento do DMG. Zheng *et al.*, 2019 comprovaram essa relação em estudo realizado para avaliar o risco de DMG entre mulheres com e sem SOP, após estratificação pelo IMC pré-gestacional. Considerando as mulheres de peso normal, os resultados mostraram um aumento significativo na prevalência de DMG naquelas com SOP em comparação com aquelas sem SOP (26,5% x 16,2%). Essas mulheres apresentaram, ainda, níveis mais altos de triglicerídeos quando confrontado com os achados em mulheres sem SOP.<sup>43</sup>

Al Dera *et al.*, 2019, corroborando os dados evidenciados neste estudo, mostraram maior risco no desenvolvimento do DM tipo 2 em mulheres com histórico prévio de DMG. A pesquisa revelou que 67% das mulheres com DMG, submetidas a triagem para diabetes pós-parto, desenvolveram DM tipo 2.<sup>44</sup>

Lei *et al.*, 2019 mostraram, ainda, em estudo realizado com 1022 mulheres, durante o procedimento de reprodução assistida, a relação do baixo nível de estradiol e o desenvolvimento do DMG.<sup>45</sup>

Zheng *et al.*, 2019 mostraram a associação do polimorfismo do gene do receptor de estrogênio  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), detectado por polimorfismo do comprimento de fragmento de restrição da reação em cadeia da polimerase (PCR-RFLP), e o DMG. O trabalho foi realizado com 175 gestantes com GDM e 240 gestantes saudáveis e sugeriu que a expressão anormal de ER $\alpha$  nos tecidos da placenta estavam associados à GDM.<sup>43</sup>

Bargiota *et al.*, 2019 compilaram uma série de achados que demonstraram a relação da deficiência de vitamina B12 e o maior risco de desenvolver DMG.<sup>46</sup>

#### 5. CONCLUSÃO

Conclui-se a partir da discussão sobre o tema, que a DMG é extremamente relevante no contexto de saúde pública, considerando o cenário da obesidade atual e as consequências para a saúde da mulher e da criança. A disseminação dessas informações se faz necessária para garantir o acesso ao conhecimento e assim, promover uma reflexão sobre como a adoção de hábitos saudáveis, o diagnóstico precoce e o tratamento adequado são fundamentais na manutenção do equilíbrio fisiológico do corpo.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Bolognani CV, Souza SS, Calderon IMP. Diabetes mellitus gestacional - enfoque nos novos critérios diagnósticos. Com. Ciências Saúde. 2011; 22(Sup 1):S31-S42.
- [2] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018 [internet]. São Paulo; 2017 [acesso em 21 de março de 2019]. Disponível em:

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

- <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>
- [3] Ministério da Saúde. Cadernos de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica: Diabetes Mellitus. Brasília, DF: O Ministério; 2013.
- [4] Araújo MFM, Pessoa SMF, Damasceno MMC, *et al.* Diabetes gestacional na perspectiva de mulheres gravidas hospitalizadas. Rev Bras Enferm. Brasília. 2013; 66(2):222-227.
- [5] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014 [internet]. São Paulo; 2014 [acesso em 19 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>
- [6] Pontes TC, Rufino GF, Cavalcanti YW, *et al.* Hipoglicemiantes orais no tratamento de diabetes gestacional: análise metodológica da literatura. Rev. Bras.Cienc. Saúde. 2010; 14(3):25-32.
- [7] Maganha CA, Vanni DGBS, Bernardini MA, Zugaib M. Tratamento do diabetes melito gestacional. Revista da Associação Médica Brasileira. 2003; 49(3):330:334.
- [8] Bolognani CV, Souza SS, Dias A, *et al.* Circunferência da cintura na predição do diabetes mellitus gestacional. 2011 [em publicação].
- [9] Detsch JCM, Almeida ACR, Bortolini LGC, *et al.* Marcadores para o diagnóstico e tratamento de 924 gestações com diabetes melito gestacional. Arq Bras de Endocrinol Metab. São Paulo. 2011; 55(6).
- [10] Ministério da Saúde [<http://www.saude.gov.br>]. Diabetes aumenta no país e já atinge 9% dos brasileiros [acesso em 22 de março de 2019]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/noticias/683-sas-noticias/41846-diabetes-aumenta-no-pais-e-ja-atinge-9-dos-brasileiros>
- [11] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017 [internet]. [Acesso em 18 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
- [12] Yessoufou A, Moutairou K, Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory”. Experimental Diabetes Research, vol. 2011, Article ID. 2011; 218598: 12.
- [13] Diabetes mellitus gestacional. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo. 2008; 54(6):477-480.
- [14] Ayach W, Calderon IMP, Rudge MVC, *et al.* Associação glicemia de jejum e fatores de risco como teste para rastreamento do diabete gestacional. Rev Bras Saúde Matern Infant. 2005.
- [15] Zheng W, Zhang L, Tian Z, *et al.* Early pregnancy metabolic factors associated with gestational diabetes mellitus in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a two-phase cohort study. Diabetol Metab Syndr 2019; 23.
- [16] Shiqiao H, Bei X, Yini Z, *et al.* Risk factors of gestational diabetes mellitus during assisted reproductive technology procedures. Gynecol Endocrinol. 2019; 21.
- [17] Dode MASO, Santos IS. Fatores de risco não clássicos para diabetes mellitus gestacional: uma revisão sistemática da literatura. Cad Saúde Pública. 2009; 25 Sup 3: S341-59.
- [18] Black MH, Sacks DA, Lawrence JM, *et al.* The Relative Contribution of Pregnancy Overweight and Obesity, Gestational Weight Gain, and IADPSG Defined Gestational Diabetes Mellitus to Fetal Overgrowth. Diabetes care. 2013; 36:56-62.
- [19] Yessoufou A, Moutairou K, Maternal diabetes in pregnancy: early and long-term outcomes on the offspring and the concept of “metabolic memory”. Experimental Diabetes Research. 2011; 218598.; 12.
- [20] Basso NAS, Costa RAA, Magalhães CG, *et al.* Insulinoterapia, controle glicêmico materno e prognóstico perinatal- diferença entre o diabetes gestacional e o clínico. Rev Bras Ginecol Obstet. Rio de Janeiro. 2007; 29(5):254-259.
- [21] World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperflycaemia First Detected in Pregnancy. 2013.
- [22] Rudge MVC, Piculo F, Marini G, *et al.* Pesquisa translacional em diabetes Mellito gestacional e hiperglicemia gestacional leve: conhecimento atual e nossa experiência. Arqui. Bras.Endocrinol.metab. 2013; 57(7):497-508.
- [23] George AD, Gay MCL, Wlodek ME, *et al.* Breastfeeding a small for gestational age infant, complicated by maternal gestational diabetes: a case report. 2019.
- [24] Oliveira CCG, Melo SBF, Paiva IP, *et al.* Diabetes gestacional revisitada: aspectos bioquímicos e fisiopatológicos. Rev Humano Ser - UNIFACEX, Natal-RN. 2014; 1(1):60-73.
- [25] Mattar R, Zamarian ACP, Caetano ACR, *et al.* Como deve ser o rastreamento e o diagnóstico do diabetes mellitus gestacional? Femina. 2011; 39(1): 29-34.
- [26] Vandyousefi S, Whaley SE, Widen EM, *et al.* Association of Breastfeeding and Sugar-Sweetened Beverage Consumption with Obesity Prevalence in Offspring Born to Mothers with and Without Gestational Diabetes Mellitus. Pediatr Obes. 2019; 6.
- [27] Jo H, Eckel SP, Chen JC, Cockburn M, Chow T, Lurmann F, *et al.* Associations of gestational diabetes mellitus with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. Environment International. 2019; 130(1):1-6.
- [28] Lowe LP, Metzger BE, Dyer AR, *et al.* Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012; 35:574-580.
- [29] Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, *et al.* Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Diabetes Care. 2012; 35:526-528.
- [30] Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2013-2014 [internet]. São Paulo; 2014 [acesso em 19 de março de 2019]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/publico/images/pdf/diretrizes-sbd.pdf>
- [31] Artal R. Exercise: the alternative therapeutic intervention for gestational diabetes. Clin Obstet Gynecol. 2003; 46(2):479-87.
- [32] Jo H, Eckel SP, Chen JC, *et al.* Associations of gestational diabetes mellitus with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. 2019.
- [33] Ramos M, Lamb A, Alarcon N, *et al.* First Trimester Metabolites Predict Gestational Diabetes Mellitus Diagnosis: A Case: Control Study (FS03-04-19). Curr Dev Nutr. 2019; 3(Suppl 1): nzz046.FS03-04-19.

## Edição Especial do 1º Congresso Regional de Medicina da FADIP

- [34] Poo ZX, Wright A, Ruochoen D, *et al.* Optimal first trimester HbA1c threshold to identify Singaporean women at risk of gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: A pilot study. 2019.
- [35] Kouroglou E, Anagnostis P, Daponte A, *et al.* Vitamin B12 insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta- analysis. *Endocrine*. 2019; 28.
- [36] Li C, Qiao B, Zhou Y, *et al.* Association of estrogen receptor  $\alpha$  gene polymorphism and its expression with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Obstet Invest*. 2019; 29.
- [37] Patil V, Srinivas G, Ms S, *et al.* Diagnostic Significance of Ultrasonographic Markers and Score in Detection of Gestational Diabetes Mellitus in the Indian Subcontinent. 2019.
- [38] Mahzari MM, Alwadi, Alhussain BM, *et al.* Development of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes in a cohort in KSA: Prevalence and risk factors. *J Taibah Univ Med Sci*. 2018.
- [39] Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, *et al.* Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin women with gestational diabetes. A systematic review. *Obstet Gynecol*. 2009; 113(1):193-205.
- [40] Oliveira EC, Melo SMB, Pereira SE. Diabetes mellitus gestacional: uma revisão da literatura. *Rev Científica FacMais*, Volume V, Número 1. Ano 2016/ 1º Semestre.
- [41] Weinert LS, Silveiro SP, Oppermann ML, *et al.* Diabetes gestacional: um algoritmo de tratamento multidisciplinar. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011; 55/7.
- [42] Schumalfuss JM, Prates LA, Azevedo M, *et al.* Diabetes Mellito gestacional e as implicações para o cuidado de enfermagem no pré-natal. *Rev Cogitare Enferm*. 2014; 19(4):815-822.
- [43] Zheng W, Huang W, Zhang L, Tian Z, Yan Q, Wang T, *et al.* Early pregnancy metabolic factors associated with gestational diabetes mellitus in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a two-phase cohort study. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019; 11(1):01-09.
- [44] Mahzari MM, Alwadi FA, Alhussain BM, Alenzi TM, Omair AA, Al Dera HS. Development of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes in a cohort in KSA: Prevalence and risk factors. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 2018; 13(6):582-586.
- [45] Lei J, Shiqiao H, Bei X, Yini Z. Risk factors of gestational diabetes mellitus during assisted reproductive technology procedures. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35:1-5.
- [46] Kouroglou E, Anagnostis p, Daponte A, Bargiota A. Vitamin B12 insufficiency is associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019; 01-08.