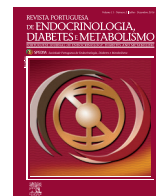




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Diabetes Gestacional: Avaliação dos Desfechos Maternos, Fetais e Neonatais



Alexandra Miranda^{*a,b,c}, Vera Fernandes^{*b,c,d}, Margarida Marques^b, Luís Castro^a, Olímpia Fernandes^a, Maria Lopes Pereira^d

* *Co-primeiros Autores/ Co-first Authors*

^a *Serviço de Ginecologia Obstetrícia, Hospital de Braga, Braga, Portugal*

^b *Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, Braga, Portugal*

^c *ICVS/3B's – Laboratório Associado, Braga/Guimarães, Portugal*

^d *Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal*

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 29 de agosto de 2016

Aceite a 04 de novembro de 2016

Online a 30 de junho de 2017

Palavras-chave:

Diabetes Gestacional

Peso ao Nascer

Recém-Nascido

Resultado da Gravidez

Teste de Tolerância à Glicose

R E S U M O

Introdução: Apesar dos progressos na vigilância e tratamento da diabetes gestacional (DG), os resultados obstétricos e neonatais ainda não iguaram os da gravidez sem esta complicação. Este estudo pretendeu caracterizar uma população de grávidas com DG comparando-a com uma população obstétrica com rastreio de DG negativo.

Material e Métodos: Realizámos um estudo observacional e retrospectivo, através da consulta de processos clínicos de 201 grávidas com DG e 201 grávidas com rastreio de DG negativo, com seguimento e parto no nosso hospital.

Resultados: As grávidas com DG apresentaram idade mais avançada (33 vs 31 anos, $p = 0,001$) e maior prevalência de hipertensão gestacional (6% vs 2%, $p = 0,041$). O grupo da DG registou uma taxa de cesariana mais elevada (40,3% vs 24,4%, $p = 0,001$), sendo a incompatibilidade céfalo-pélvica o principal motivo de cesariana (32,9%). Não se verificaram diferenças entre os grupos relativamente ao peso fetal ao nascimento. Recém-nascidos de mães com DG tiveram mais distócia de ombros (3% vs 0%, $p = 0,014$) e foram mais frequentemente admitidos da Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (14,9% vs 8,5%, $p = 0,044$), principalmente por hipoglicemia. Não foram encontrados fatores de risco para este desfecho.

Discussão: Grávidas com DG eram mais velhas, apresentaram maior incidência de hipertensão gestacional, parto por cesariana e morbidade neonatal relativamente ao grupo controlo.

Conclusão: No presente estudo, a ocorrência de DG condicionou um aumento da morbidade obstétrica e, sobretudo, neonatal.

Gestational Diabetes: Maternal, Fetal and Neonatal Outcomes Evaluation

A B S T R A C T

Introduction: Recently, improvements have been made in the screening and treatment of gestational diabetes (GD). Nevertheless, outcomes in pregnancies complicated by GD have not yet reached those without this complication. The main purpose of this study was to characterize a population of pregnant women with GD and compare it with a population of pregnant women with negative screening for GD.

Material and Methods: We conducted an observational and retrospective study, based on consultation of clinical data from 201 women diagnosed with GD and 201 women with negative screening of GD, who have had follow-up of pregnancy and delivery in our hospital.

Keywords:

Birth Weight

Diabetes, Gestational

Glucose Tolerance Test

Pregnancy Outcome

* Autores Correspondentes.

Correio eletrónico: alexandramir@gmail.com (Alexandra Miranda)

Serviço de Ginecologia Obstetrícia, Hospital de Braga

Sete Fontes, São Victor

4710-243 Braga

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2015.10.030>

1646-3439/© 2017 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Results: Pregnant women with GD were found to be older (33 vs 31 years, $p = 0.001$) and have gestational hypertension more frequently (6% vs 2%, $p = 0.041$). In the GD group we found a significantly higher caesarean section rate (40.3% vs 24.4%, $p = 0.001$), being cephalo-pelvic disproportion the main cause for caesarean section (32.9%). There were no differences between groups concerning fetal birth weight. Newborns of pregnant women with GD had more shoulder dystocia (3% vs 0%, $p = 0.014$) and were more frequently admitted to Neonatology department (14.9% vs 8.5%, $p = 0.044$), mainly because of hypoglycemia. We did not find significant risk factors for that outcome.

Discussion: We found that women with GD were older, had a higher gestational hypertension incidence, caesarean section rate and neonatal department admissions.

Conclusion: In the present study, GD was associated with higher obstetric and, mainly, neonatal morbidity.

Introdução

A gravidez é um período associado a insulinoresistência, como resultado da alta concentração de hormonas com ação diabotogénica como a progesterona, estrogénios, prolactina, cortisol e lactogénio placentar. Concomitantemente, verifica-se uma diminuição da sensibilidade à insulina dos recetores nos tecidos-alvo. As referidas alterações ocorrem com o objetivo de proporcionar um desvio preferencial da glicose para o feto.¹ Contudo, em 3 a 9% das gravidezes existe um grau de insulinoresistência que supera a capacidade de compensação do pâncreas, conduzindo a um estado temporário de intolerância à glicose.¹

A diabetes gestacional (DG) define-se como qualquer grau de intolerância aos hidratos de carbono detetado, pela primeira vez, no decurso da gravidez. Esta definição aplica-se, igualmente, aos casos em que a intolerância aos hidratos de carbono precede a gravidez de forma não reconhecida e engloba as situações em que a intolerância persiste após o parto.²

O teste ideal de rastreio da DG mantém-se controverso, porém, os critérios de diagnóstico atualmente recomendados baseiam-se nos resultados do estudo *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* que demonstrou a existência de uma relação linear entre os valores da glicemia materna e a morbilidade materna, fetal e neonatal.³

O diagnóstico da DG pode estabelecer-se em dois momentos temporais distintos. No primeiro trimestre, recomenda-se a avaliação da glicemia plasmática em jejum e, caso este valor seja inferior a 92 mg/dL, dever-se-á realizar uma prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75 g de glicose, entre as 24 e 28 semanas de gestação.⁴ A grávida com diagnóstico de DG deverá ser referenciada para um hospital de apoio perinatal ou hospital de apoio perinatal diferenciado.⁴

No que concerne à abordagem terapêutica, a otimização do controlo metabólico inicia-se, habitualmente, com a instituição de um plano alimentar e exercício físico. Se os objetivos terapêuticos não forem atingidos num período de uma a duas semanas após o início das modificações no estilo de vida, deve iniciar-se tratamento farmacológico, preferencialmente com insulina. Em alguns casos, a avaliação do crescimento fetal durante o 3º trimestre pode determinar o início e/ou intensificação da terapêutica. Relativamente aos desfechos obstétricos da DG, estudos demonstram uma relação inversa entre o controlo glicémico e o ganho ponderal, incidência de pré-eclâmpsia, parto distóxico e desenvolvimento posterior de diabetes *mellitus* (DM) tipo 2.^{5,6} Quanto aos desfechos adversos no feto e recém-nascido, salienta-se a relação entre o mau controlo metabólico e o risco de macrosomia, prematuridade, distócia de ombros, com fratura da clavícula e lesão do plexo braquial, e admissão do recém-nascido em Unidades de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN), por hipoglicemia, hiperbilirrubinémia, síndrome de dificuldade respiratória, entre outros.⁶⁻⁸ Numa revisão sistemática, Wendland *et al* relataram um risco acrescido

de pré-eclâmpsia (RR = 1,71), parto por cesariana (RR = 1,23) e recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIG) (RR = 1,73) em grávidas com DG.⁹ Hillier T *et al* sugeriram que o rastreio e controlo precoces da DG, sobretudo antes das 24 semanas, poderá levar a uma menor frequência de eventos adversos como a pré-eclâmpsia, macrosomia fetal, prematuridade, fratura da clavícula e lesão do plexo braquial no recém-nascido.⁵ De forma semelhante, Hartling L *et al* descreveram que o tratamento da DG resultou numa redução dos desfechos adversos, verificando-se uma diminuição de 30% e 18% no risco de desenvolver pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, respetivamente.⁷ Não obstante, o rastreio precoce e tratamento de grávidas consideradas “borderline” poderá condicionar níveis elevados de ansiedade materna e até mesmo recém-nascidos com baixo peso à nascença.⁶

Apesar dos progressos obtidos nas últimas décadas na vigilância e tratamento da DG, ainda não foi possível atingir a meta definida na declaração de St. Vincent em 1989; “Conseguir que o resultado da gravidez na mulher com diabetes se aproxime do resultado da gravidez na mulher sem diabetes”.¹⁰ Na persecução deste objetivo, é indispensável o conhecimento da realidade portuguesa no que concerne à DG, de modo a serem elaboradas estratégias concertadas que permitam otimizar o controlo metabólico na gravidez e melhorar os desfechos obstétricos, fetais e neonatais em Portugal. Até à data, poucos foram os estudos portugueses a valorizar a importância do tema.^{11,12}

A finalidade do presente estudo foi o conhecimento mais pormenorizado da realidade da nossa instituição relativamente à DG. Pretendemos, assim, comparar os fatores demográficos e desfechos obstétricos, fetais e neonatais de grávidas com DG com os de uma população de grávidas com rastreio de DG negativo, estabelecer fatores preditivos de hipoglicemia neonatal e relacionar a ocorrência de desfechos adversos com o tratamento da DG instituído e respetivo controlo metabólico.

Material e Métodos

O presente trabalho de investigação foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética do Hospital em questão e pela Subcomissão de Ética para as Ciências da Vida e da Saúde, tendo-se procedido a um estudo observacional, transversal, analítico e retrospectivo.

Definimos uma amostra não-aleatória por conveniência constituída por 201 grávidas com diagnóstico de DG no ano de 2013, com seguimento da gravidez e parto ocorridos no nosso hospital, tendo sido excluídas grávidas com gestação múltipla, abortamento na gravidez atual, antecedentes de DM tipo 1 e 2 e grávidas com provável diabetes prévia. Definimos igualmente um grupo controlo constituído por 201 gravidezes simples com rastreio de DG negativo, com consulta do terceiro trimestre e parto na mesma instituição. Considerando a gravidez como unidade de observação, consultámos os processos de cada uma das grávidas e seus

recém-nascidos, com recurso ao programa informático Glintt – Soluções Clínicas®.

Relativamente às grávidas com DG, procedemos à recolha do valor de glicemia em jejum (1ª consulta pré-natal) e/ou PTGO (24-28 sem), idade gestacional do diagnóstico, história de DM em familiares de primeiro grau, DG anterior, macrosomia/baixo peso fetal anterior, índice de massa corporal (IMC) pré-conceção, ganho ponderal, hemoglobina A1c (HbA1c) no 3º trimestre, terapêutica (não farmacológica/insulina), idade gestacional no início de insulina, dose diária total e número de administrações de insulina e valores da PTGO de reclassificação (6-8 semanas pós-parto). De referir que, apesar do consenso nacional não prever o rastreio e consequente diagnóstico de DG no 3º trimestre, houve 8 casos (4%) com PTGO realizada neste período e com valores diagnósticos de DG, de acordo com os critérios estabelecidos para o 2º trimestre. Na nossa instituição, optou-se por seguir e tratar estas grávidas com tendo DG, pelo que também assim o consideramos neste estudo. Nas grávidas de ambos os grupos (DG e controlo) registámos a idade materna, número de gestações, paridade, antecedentes de cesariana anterior e a existência de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino na gravidez atual. No que concerne ao parto, registámos a idade gestacional, o tipo de parto (eutócico/instrumentado/cesariana), a existência de lacerações do canal de parto e motivo de cesariana, se aplicável. Quanto aos recém-nascidos registámos o sexo, peso ao nascimento, APGAR ao primeiro e quinto minutos, a ocorrência de distócia de ombros, fratura da clavícula, lesão do plexo braquial, morbilidade fetal e respetivo motivo e necessidade de internamento na UCIN. Para a determinação dos percentis do peso fetal ao nascimento utilizámos curvas de relação da idade gestacional ao nascimento com o peso fetal, baseadas em 2013 Fenton *growth charts*.¹³

Organizámos os dados recolhidos numa base de dados Excel, Microsoft Office Professional Plus 2010®, e efetuámos a análise estatística com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS) versão 22.0. Os valores omissos compreendem episódios sem aplicação para determinada variável ou dados indisponíveis para consulta.

Os resultados foram sumarizados em tabelas de frequências. Relativamente às variáveis contínuas verificámos, através de testes estatísticos apropriados, que não possuíam uma distribuição normal, pelo que foram descritos na forma de mediana e amplitude interquartil (AIQ). Na análise inferencial recorremos ao teste qui-quadrado e ao teste exato de Fisher para avaliar a associação entre duas variáveis qualitativas. Os testes não-paramétricos Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram usados para a comparação entre uma variável qualitativa e uma quantitativa, possuindo a última uma distribuição não normal. Para o estabelecimento de fatores preditivos de hipoglicemia neonatal realizámos análises de regressão linear múltipla, pelo método *stepwise*. Consideramos existir significância estatística para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Caraterização da amostra de grávidas com DG

Foram incluídas 201 grávidas com DG (Tabela 1), com idade mediana de 33 anos (AIQ: 29-37; mín. 18 e máx. 46 anos). Cerca de metade (46,8%) tinha história familiar (1º grau) de DM e 24,5% tinham história prévia de DG. A mediana do IMC prévio à gravidez foi de 24,8 kg/m² e o ganho ponderal mediano no decurso da gravidez de 9,0 kg (AIQ: 6,0-11,5; mín. -2, máx. 25

kg). Deste grupo, 8,5% tinha antecedentes de GIG prévio e 4,5% recém-nascido leve para a idade gestacional (LIG).

O diagnóstico de DG foi estabelecido no 1º trimestre em 48% das grávidas, no 2º trimestre em 48% e no 3º trimestre em 4%. Cerca de três quartos das grávidas necessitaram de insulino-terapia para atingir os objetivos terapêuticos. A mediana da HbA1c no 3º trimestre foi de 5,0% (AIQ: 4,8-5,2%, mín. 3,7, máx. 5,9%).

Cerca de 5% das puérperas apresentaram alteração do metabolismo da glicose na prova de reclassificação (3,7% com hiperglicemia intermédia e 1,2% com diabetes).

DG e desfechos associados

A análise comparativa dos desfechos obstétricos entre o grupo de estudo e o grupo controlo encontra-se na Tabela 2.

As grávidas com DG eram mais velhas que as grávidas do grupo controlo (33 vs 31 anos, $p = 0,001$). Quanto à paridade, não encontramos diferenças entre os grupos.

Relativamente ao desenvolvimento de HTA gestacional, esta complicação foi mais prevalente no grupo de grávidas com DG (6% vs 2%, $p = 0,041$). Por outro lado, a prevalência de pré-eclâmpsia não foi diferente entre os grupos.

As grávidas com DG registaram partos em idades gestacionais inferiores às das grávidas do grupo controlo. Quanto ao tipo de parto, a análise comparativa demonstrou diferenças com significado estatístico na abordagem dos dois grupos ($p = 0,001$). Do grupo de grávidas com DG, 40,3% tiveram parto por cesariana, 50,2% parto eutócico e 9,5% parto instrumentado. Já no grupo controlo, 24,4% tiveram parto por cesariana, 57,7% parto eutócico e 17,9% parto instrumentado. Não registámos, nos partos vaginais de ambos os grupos, lacerações perineais de grau 3 ou superior. A cesariana foi realizada de forma eletiva em 58% das grávidas com DG, comparativamente a 34,7% das grávidas do grupo controlo ($p = 0,01$). O principal motivo de cesariana no grupo de grávidas com DG foi a suspeita de incompatibilidade céfalo-pélvica (ICP), seguindo-se o trabalho de parto estacionário (TPE) e o estado fetal não tranquilizador (EFNT). No grupo controlo, os principais motivos de cesariana foram o EFNT, o TPE e a suspeita de ICP. De referir que, no grupo controlo, a percentagem registada para a suspeita de ICP como um dos motivos de cesariana foi 16,3% e no grupo de grávidas com DG esse diagnóstico representou 32,9% dos motivos.

Não existiram diferenças entre os dois grupos no que concerne ao peso fetal ao nascimento, nomeadamente prevalência de recém-nascido LIG e GIG, índice de APGAR aos 0' e 5' e incidência de fratura da clavícula. A distócia de ombros foi mais frequente no grupo de grávidas com DG (6 vs 0 casos, $p = 0,014$). Da mesma forma, a morbilidade neonatal foi maior no grupo de estudo (32,8% vs 8,5%, $p < 0,001$), tal como a necessidade de internamento na UCIN (14,9% vs 8,5%, $p = 0,044$). No grupo com DG, os principais motivos de morbilidade neonatal foram a hipoglicemia (66,7%) e a icterícia com necessidade de fototerapia (16,7%), seguidos da síndrome de dificuldade respiratória e sépsis.

Fatores preditivos de hipoglicemia neonatal

Na análise descritiva dos dados, verificámos que a hipoglicemia foi a complicação neonatal mais frequente. Assim, efetuámos uma análise com o objetivo de identificar fatores preditivos desta complicação.

A análise exploratória de dados indicou que todos os pressupostos subjacentes à utilização de análises de regressão logística

estavam cumpridos para as seguintes variáveis: idade materna, IMC pré-concepção, aumento ponderal, HbA1c, número de administrações de insulina e tempo de espera pela primeira consulta, tendo sido estas as variáveis incluídas no modelo. No entanto, o modelo de regressão logística não foi capaz de revelar fatores

preditores de hipoglicemia neonatal $\chi^2(7) = 7,92, p = 0,340$.

DG e tratamento instituído

Considerando que o tipo de tratamento instituído no grupo com DG poderia influenciar os desfechos maternos e fetais,

Tabela 1. Caracterização da população de grávidas com DG

| Variáveis | n | % | Md (AIQ) | Mín. | Máx. |
|--|-----|------|------------------|------|------|
| Idade materna (anos) | 201 | | 33 (29-37) | 18 | 46 |
| IMC pré-gravídico (kg/m²) | 198 | | 24,8 (22,7-29,3) | 15,6 | 46,9 |
| História familiar de DM (1º grau) | | | | | |
| Sim | 89 | 46,8 | | | |
| Não | 101 | 53,2 | | | |
| <i>Total</i> | 190 | 100 | | | |
| Cesariana anterior | | | | | |
| Sim | 55 | 51,9 | | | |
| Não | 51 | 48,1 | | | |
| <i>Total</i> | 106 | 100 | | | |
| DG anterior | | | | | |
| Sim | 27 | 24,5 | | | |
| Não | 83 | 75,5 | | | |
| <i>Total</i> | 110 | 100 | | | |
| Recém-nascido GIG anterior | | | | | |
| Sim | 9 | 8,5 | | | |
| Não | 97 | 91,5 | | | |
| <i>Total</i> | 106 | 100 | | | |
| Recém-nascido LIG anterior | | | | | |
| Sim | 5 | 4,6 | | | |
| Não | 103 | 95,4 | | | |
| <i>Total</i> | 108 | 100 | | | |
| Semana de diagnóstico de DG | 200 | | 20 (8-25) | 4 | 33 |
| Trimestre de diagnóstico de DG | | | | | |
| Primeiro | 96 | 48,0 | | | |
| Segundo | 96 | 48,0 | | | |
| Terceiro | 8 | 4,0 | | | |
| <i>Total</i> | 200 | 100 | | | |
| Valor alterado na PTGO | | | | | |
| 0 h | 7 | 7,4 | | | |
| 1 h | 27 | 28,4 | | | |
| 2 h | 31 | 32,6 | | | |
| Mais do que um | 30 | 31,6 | | | |
| <i>Total</i> | 95 | 100 | | | |
| Terapêutica | | | | | |
| Não farmacológica | 51 | 25,5 | | | |
| Insulina | 149 | 74,5 | | | |
| <i>Total</i> | 200 | 100 | | | |
| IG início insulina (semanas) | 149 | | 28 (19-31) | 6 | 37 |
| Dose diária total insulina (unidades) | 149 | | 20 (12-34) | 4 | 122 |
| Nº administrações diárias insulina | 149 | | 2 (1-4) | 1 | 5 |
| HbA1c no 3º trimestre (%) | 126 | | 5,0 (4,8-5,2) | 3,7 | 5,9 |
| Ganho ponderal (kg) | 156 | | 9,0 (6,0-11,5) | -2 | 25 |
| Reclassificação pós-parto | | | | | |
| Sem alt. metabolismo glicose | 154 | 95,1 | | | |
| Pré-diabetes | 6 | 3,7 | | | |
| Diabetes mellitus | 2 | 1,2 | | | |
| <i>Total</i> | 162 | 100 | | | |

Tabela 2. Análise comparativa entre grupo de grávidas com DG e grupo de grávidas com rastreio de DG negativo.

| Variáveis | DG n = 201 (100%) | Controlo n = 201 (100%) | P |
|---|----------------------|----------------------------|--------------------------|
| Idade materna (anos) [md (AIQ)] | 33 (29-37) | 31 (28-34) | 0,001[§] |
| Paridade | | | |
| Nulípara | 90 (44,8) | 107 (53,2) | 0,09 |
| Múltipara | 111 (55,2) | 94 (46,8) | |
| HTA gestacional | | | |
| Sim | 12 (6) | 4 (2) | 0,041 |
| Não | 189 (94) | 197 (98) | |
| Pré-eclâmpsia | | | |
| Sim | 1 (0,5) | 3 (1,5) | 0,623 [†] |
| Não | 200 (99,5) | 198 (98,5) | |
| IG do parto (semanas) [md (AIQ)] | 39 (38-39) | 39 (38-40) | 0,032[§] |
| Tipo de parto | | | |
| Cesariana | 81 (40,3) | 49 (24,4) | |
| Eutócico | 101 (50,2) | 116 (57,7) | 0,001 |
| Instrumentado | 19 (9,5) | 36 (17,9) | |
| Tipo de cesariana | | | |
| Eletiva | 47 (58) | 17 (34,7) | 0,010 |
| Urgente | 34 (42) | 32 (65,3) | |
| Motivo cesariana | | | |
| Tentativa frustrada de indução TP | 2 (2,5) | 2 (4,1) | |
| Cesariana anterior | 4 (5,1) | 2 (4,1) | |
| TP estacionário | 13 (16,5) | 9 (18,4) | |
| EFNT | 13 (16,5) | 14 (28,6) | * |
| Apresentação fetal anómala | 11 (13,9) | 7 (14,3) | |
| Patologia materna | 3 (3,8) | 5 (10,2) | |
| Patologia gestacional | 7 (8,9) | 2 (4,1) | |
| Suspeita de ICP | 26 (32,9) | 8 (16,3) | |
| Peso RN (gr) [md (AIQ)] | 3170 (2930-3435) | 3225 (2955-3505) | 0,273 [§] |
| LIG (P ≤ 10) | | | |
| Sim | 19 (9,5) | 15 (7,5) | 0,473 |
| Não | 182 (90,5) | 186 (92,5) | |
| GIG (P ≥ 90) | | | |
| Sim | 13 (6,5) | 10 (5) | 0,519 |
| Não | 188 (93,5) | 191 (95) | |
| APGAR 1' [md (AIQ)] | 10,0 (9,0-10,0) | 10,0 (9,0-10,0) | 0,767 [§] |
| APGAR 5' [md (AIQ)] | 10,0 (10,0-10,0) | 10,0 (10,0-10,0) | 0,297 [§] |
| Distócia de ombros | | | |
| Sim | 6 (3) | 0 | 0,014[†] |
| Não | 192 (97) | 201 (100) | |
| Fratura da clavícula | | | |
| Sim | 2 (1) | 0 | 0,246 [†] |
| Não | 196 (99) | 201 | |
| Morbilidade neonatal | | | |
| Sim | 66 (32,8) | 17 (8,5) | < 0,001 |
| Não | 135 (67,2) | 184 (91,5) | |
| Internamento UCIN | | | |
| Sim | 30 (14,9) | 17 (8,5) | 0,044 |
| Não | 171 (85,1) | 184 (91,5) | |

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. Md - mediana. AIQ - amplitude interquartil. † teste de Fisher; § teste de Mann-Whitney; * nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao χ^2 ou ao teste exacto de Fisher

efetuámos uma análise comparativa das grávidas com DG atendendo ao tipo de tratamento prescrito: não farmacológico *versus* insulino-terapia (Tabela 3).

O grupo de grávidas com necessidade de insulino-terapia era constituído por grávidas com idade superior e IMC pré-conceção mais elevado (33 vs 31 anos, $p = 0,011$; 25 vs 23,6 kg/m², $p = 0,039$). Relativamente à história familiar, verificou-se que,

no grupo com insulino-terapia, os antecedentes de DM em familiares de 1º grau foram mais prevalentes (51,1% vs 33,3%, $p = 0,033$). Já no que se refere aos antecedentes obstétricos, nomeadamente paridade, cesariana anterior, DG anterior, GIG ou LIG anterior, as diferenças entre os grupos em análise não foram significativas. A incidência de complicações obstétricas estudadas, HTA gestacional e pré-eclâmpsia, também não foi diferente

Tabela 3. Análise comparativa entre grávidas com DG de acordo com tratamento instituído.

| Variáveis | Não farmacológico n (%) 51 (25,5) | Insulina n (%) 149 (74,5) | P |
|--|---|---------------------------------|---------------|
| Idade materna (anos) [md (AIQ)] | 31 (28-34) | 33 (30-37) | 0,011§ |
| IMC pré-gravídico (kg/m²) [md (AIQ)] | 23,6 (21,9-28,1) | 25,0 (22,9-29,5) | 0,039§ |
| História familiar de DM (1º grau) | | | |
| Sim | 16 (33,3) | 72 (51,1) | 0,033 |
| Não | 32 (66,7) | 69 (48,9) | |
| Paridade | | | |
| Nulípara | 20 (39,2) | 69 (46,3) | 0,379 |
| Múltipara | 31 (60,8) | 80 (53,7) | |
| Cesariana anterior | | | |
| Sim | 13 (44,8) | 42 (54,5) | 0,372 |
| Não | 16 (55,2) | 35 (45,5) | |
| DG anterior | | | |
| Sim | 7 (21,2) | 20 (26) | 0,595 |
| Não | 26 (78,8) | 57 (74) | |
| Recém-nascido GIG anterior | | | |
| Sim | 2 (6,9) | 7 (9,1) | 1,00† |
| Não | 27 (93,1) | 70 (90,9) | |
| Recém-nascido LIG anterior | | | |
| Sim | 0 (0) | 5 (6,4) | 0,319† |
| Não | 30 (100) | 73 (93,6) | |
| HTA gestacional | | | |
| Sim | 1 (2) | 11 (7,4) | 0,303† |
| Não | 50 (98) | 138 (92,6) | |
| Pré-eclâmpsia | | | |
| Sim | 0 (0) | 1 (0,7) | 1,00† |
| Não | 51 (98) | 148 (99,3) | |
| Semana de diagnóstico de DG | 11 (7-24) | 22 (9-25) | 0,032 |
| Trimestre diagnóstico | | | |
| Primeiro | 33 (64,7) | 63 (42,6) | 0,021 |
| Segundo | 16 (31,4) | 79 (53,4) | |
| Terceiro | 2 (3,9) | 6 (4,1) | |
| HbA1c3ºT (%) [md (AIQ)] | 5,0 (4,9-5,2) | 5,1 (4,8-5,2) | 0,601§ |
| Ganho ponderal (Kg) [md (AIQ)] | 7,0 (5,0-10,5) | 9,0 (6,0-12,0) | 0,046§ |
| Reclassificação | | | |
| Sem alt. metabolismo glicose | 37 (97,4) | 116 (94,3) | * |
| Pré-diabetes | 1 (2,6) | 5 (4,1) | |
| Diabetes <i>mellitus</i> | 0 | 2 (1,6) | |
| IG do parto (semanas) [md (AIQ)] | 39 (39-40) | 39 (38-39) | 0,004§ |
| Tipo de parto | | | |
| Cesariana | 17 (33,3) | 63 (42,2) | |
| Eutócico | 29 (56,9) | 72 (48,3) | 0,518 |
| Instrumentado | 5 (9,8) | 14 (9,4) | |
| Peso RN (gr) [md (AIQ)] | 3185 (2970-3450) | 3160 (2920-3400) | 0,354§ |
| Recém-nascido LIG | | | |
| Sim | 6 (11,8) | 12 (8,1) | 0,407† |
| Não | 45 (88,2) | 137 (91,9) | |
| Recém-nascido GIG | | | |
| Sim | 4 (7,8) | 9 (6,0) | 0,743† |
| Não | 47 (92,2) | 140 (94,0) | |
| APGAR 1º | 10 (9-10) | 10 (9-10) | 0,273§ |
| APGAR 5º | 10 (10-10) | 10 (10-10) | 0,161§ |
| Distócia de ombros | | | |
| Sim | 3 (6,0) | 3 (2,0) | 0,172† |
| Não | 47 (94,0) | 144 (98) | |
| Fratura da clavícula | | | |
| Sim | 0 (0) | 2 (1,4) | 1,00† |
| Não | 50 (100) | 145 (98,6) | |
| Morbilidade fetal | | | |
| Sim | 13 (25,5) | 53 (35,6) | 0,186 |
| Não | 38 (74,5) | 96 (64,4) | |
| Internamento na UCIN | | | |
| Sim | 6 (11,8) | 23 (15,4) | 0,520 |
| Não | 45 (88,2) | 126 (84,6) | |
| Duração internamento UCIN | 4 (3-6) | 5 (3-5) | 0,813 |

Resultados apresentados sob a forma n (%), a não ser que especificado. Md - mediana. AIQ - amplitude interquartil.

† teste de Fisher; § teste de Mann-Whitney. * nível de significância (p) impossível de estimar por recurso ao χ^2 ou ao teste exacto de Fisher

entre os grupos.

Verificámos que o diagnóstico de DG foi mais tardio no grupo que veio a manifestar necessidade de tratamento com insulina (22 vs 11 sem; $p = 0,032$).

O controlo metabólico, avaliado pela HbA1c no 3º trimestre, não foi diferente entre os grupos. Por outro lado, o ganho ponderal na gravidez foi mais elevado no grupo com insulino-terapia (9,0 vs 7,0 kg, $p = 0,046$). Das 38 grávidas sem necessidade de insulino-terapia e com prova de reclassificação disponível, apenas uma (2,6%) apresentou alteração do metabolismo da glicose, enquanto sete do grupo com insulino-terapia (5,7%) apresentaram alterações na referida prova (cinco casos com alterações compatíveis com hiperglicemia intermédia e dois com DM).

Os grupos diferiram entre si quanto à IG no parto, sendo que o grupo com insulino-terapia apresentou a menor IG [39 (38-39) vs 39 (39-40), $p = 0,004$]. O tipo de parto não foi diferente entre os grupos.

Não encontramos diferenças entre os grupos em análise relativamente às variáveis do recém-nascido, nomeadamente peso, APGAR, distócia de ombros, fratura da clavícula, morbidade fetal, necessidade e duração de internamento na UCIN.

Discussão

A DG continua a representar um desafio para endocrinologistas e obstetras. Ainda não existe consenso sobre a forma ideal de rastreio e ainda se associa a complicações maternofetais importantes. Apesar dos avanços na vigilância e terapêutica destas grávidas, existem aspetos que continuam a merecer reflexão.

DG e desfechos associados

No presente estudo, as grávidas com DG apresentaram idades superiores ao grupo controlo, achado consistente com a literatura e que sugere maior risco de DG em grávidas com idade avançada.^{8,15}

A hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia continuam a ser desfechos obstétricos adversos associados à DG.¹⁶ Contudo, na população em análise encontramos diferenças estatisticamente significativas entre as grávidas com DG e as grávidas com rastreio negativo apenas para a hipertensão gestacional (6% vs 2%). Este achado pode estar relacionado com a dimensão reduzida da amostra, tornando mais difícil encontrar diferenças estatisticamente significativas para eventos com uma incidência baixa, como a pré-eclâmpsia, cuja incidência se estima em cerca de 3,1% das gravidezes.¹⁷

Relativamente ao parto, parece existir um risco de ocorrência de cesariana, tanto eletiva como em contexto de urgência, na DG.^{18,19} De facto, neste estudo, a taxa de cesariana no grupo com DG foi significativamente superior à taxa de cesarianas no grupo controlo (40,3% vs 24,4%) e igualmente superior à taxa global de cesarianas registada no nosso hospital no mesmo período temporal (40,3% vs 31,2%). De referir que 58% das cesarianas no grupo da DG foram eletivas e, dessas, 55% tiveram como principal motivo a suspeita de ICP, com uma mediana de peso fetal ao nascimento neste grupo de 3170 g. Estes achados podem refletir a dificuldade na vigilância do trabalho de parto, nomeadamente os registos cardiotocográficos fetais, decisão da via de parto e definição de TPE/ausência de encravamento nesta população obstétrica particular, na qual os desfechos obstétricos adversos que podem associar-se ao parto vaginal (macrossomia com distócia de ombros, lesões do plexo braquial e lacerações graves) continuam a intimidar os obstetras. No que concerne aos

desfechos de partos vaginais, a distócia de ombros, fratura da clavícula e lacerações do canal de parto continuam a ser desfechos frequentes da DG.^{7,20} Os nossos resultados mostraram a ocorrência de distócia de ombros (3%, $p = 0,014$) e fratura de clavícula (1%, $p = 0,246$) apenas no grupo com DG, embora com números absolutos baixos (seis casos de distócia de ombros e dois de fratura da clavícula). Relativamente às lacerações do canal de parto, nenhum grupo registou lacerações com atingimento do esfíncter anal. Os resultados obtidos devem incentivar a implementação de um maior número de provas de trabalho de parto nesta população, especialmente quando existe incerteza quanto à compatibilidade feto pélvica, após avaliação cuidada da estimativa de peso fetal.

Os nossos resultados demonstram existir uma maior percentagem de recém-nascidos LIG (9,5% vs 7,5%) e GIG (6,5% vs 5%) nas grávidas com DG, embora as diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Assim, relativamente a este marcador, os resultados são satisfatórios, dado que a DG não se associou a desfechos distintos dos da população controlo. De realçar, ainda, que a proporção de recém-nascidos LIG foi superior ao de GIG em ambos os grupos.

Fatores preditivos de hipoglicemia neonatal

Consistente com outros relatos na literatura, demonstrámos igualmente diferenças estatisticamente significativas entre os recém-nascidos das grávidas com DG e controlo quanto à morbidade neonatal e internamentos na UCIN, maioritariamente devidos à hipoglicemia (66,7%).⁸ Contudo, atendendo às variáveis cumpridoras dos pressupostos necessários para análise, não foi possível encontrar nenhum fator preditor de hipoglicemia neonatal. Uma vez que, na população avaliada, a hipoglicemia foi a complicação neonatal que mais frequentemente condicionou internamentos na UCIN, e dada a escassez de informação na literatura, futuros estudos de maiores dimensões poderão avaliar possíveis fatores preditivos de hipoglicemia neonatal em recém-nascidos de mães com DG de modo a melhorar este marcador de morbidade neonatal. VanHaltren K *et al* apontaram o valor de HbA1C, prematuridade, macrossomia e instabilidade térmica do recém-nascido como fatores preditores de hipoglicemia.²³

DG e tratamento instituído

Um dos objetivos propostos para este estudo foi relacionar a ocorrência de desfechos adversos com o tratamento da DG instituído e respetivo controlo metabólico. Apesar das grávidas que necessitaram de insulino-terapia terem apresentado idade materna (33 vs 31 anos), IMC pré-conceção (25,0 vs 23,6 kg/m²) e ganho ponderal (9,0 vs 7,0 kg) superiores ao grupo com tratamento não farmacológico, não encontramos diferenças significativas quanto aos desfechos obstétricos, fetais e neonatais. Verificámos ainda diferenças estatisticamente significativas entre grávidas do grupo insulina e do grupo tratamento não farmacológico relativamente à história familiar de DM (51,1% vs 33,3%). Estes achados podem refletir componentes ambientais e genéticos importantes para a ocorrência de uma insulino-resistência relevante, durante a gravidez, que condicione a necessidade de instituição de insulino-terapia.

Contrariamente ao descrito na literatura e em resultados nacionais, no presente estudo, o diagnóstico de DG foi significativamente mais tardio no grupo com necessidade de insulino-terapia (22 vs 11 semanas).²⁴⁻²⁶ O resultado por nós encontrado poder-se-á justificar pelo facto do diagnóstico no 1º trimestre permitir uma intervenção terapêutica, sobretudo não farmacoló-

gica, mais precoce e esta ter impacto no ganho ponderal da grávida e no seu controlo metabólico. Por outro lado, o diagnóstico mais tardio de DG, numa fase mais catabólica da gravidez, pode dificultar o atingimento dos objetivos propostos apenas com terapêutica não farmacológica. No entanto, dada a inconsistência dos nossos resultados com os de outros estudos, esta questão deverá ser analisada em amostras de maiores dimensões.

Adicionalmente, no grupo de puérperas que obtiveram uma reclassificação positiva na PTGO pós-parto, apenas uma não tinha apresentado necessidade de insulino-terapia e 62,5% (5/8) tinham história familiar de DM. O número reduzido de dados disponível, sobretudo no grupo de tratamento não farmacológico, não permite avaliar a associação entre o tipo de tratamento e o resultado da prova de reclassificação. No entanto, há que considerar uma possível associação entre história familiar de DM, necessidade de insulino-terapia na gravidez e a probabilidade de desenvolvimento de diabetes futura, embora os fatores de risco preditivos de DM em mulheres com DG não sejam consistentes na literatura.²⁷⁻²⁹

A mediana da HbA1c no 3º trimestre foi semelhante nos dois grupos. Desta forma, podemos inferir que, em geral, o grupo de grávidas com DG atingiu um controlo metabólico satisfatório com a terapêutica instituída, não sendo possível estabelecer uma relação entre a ocorrência de desfechos adversos, a terapêutica aplicada e o respetivo controlo metabólico. Não houve, ainda, registo de nenhum caso em que a HbA1c fosse superior a 5,9%, valor a partir do qual está descrito um aumento do risco para resultados adversos.²¹ Deve, portanto, ser repensado o valor da determinação da HbA1c durante a gravidez com DG como preditor do controlo metabólico satisfatório e encontradas alternativas mais discriminadoras de desfechos adversos maternos e fetais/neonatais. Alguns estudos advogam a utilização da frutossamina como preditor mais fidedigno do controlo glicémico na gravidez.³⁰

Limitações do Estudo

As principais limitações do presente estudo são o facto de se tratar de um estudo retrospectivo, com doentes de um único hospital e o método de amostragem utilizado ser não-aleatório por conveniência. Subentende-se, deste modo, um viés de seleção e a escolha de uma amostra não representativa pode comprometer a inferência estatística de alguns resultados. Adicionalmente, o facto de se tratar de um estudo retrospectivo impossibilitou a melhor caracterização do grupo de grávidas sem critérios de DG, nomeadamente no que se refere ao IMC prévio, antecedentes familiares e ganho ponderal (dados estes não disponíveis nos registos eletrónicos). No entanto, o número amostral deve ser destacado, tendo sido possível estabelecer relações com significado estatístico. Relativamente ao suporte de informação, admite-se algum viés de informação, visto que o registo de dados foi feito a partir do processo clínico, sendo operador-dependente.

Conclusão

Tal como referido na literatura e corroborado pelos achados do presente estudo, os desfechos da gravidez com DG continuam a não ser iguais aos das gravidezes com rastreio negativo. No entanto, foi possível constatar desfechos obstétricos, fetais e neonatais satisfatórios nas gravidezes com DG desta instituição. Efetivamente, a DG não teve impacto no peso fetal ao nascimento. De realçar ainda a prevalência considerável de hipoglicemia

neonatal na nossa população, para a qual não foi possível encontrar fatores preditivos. Estudos futuros com amostras de maiores dimensões poderão contribuir para a validação dos resultados encontrados e para, eventualmente, encontrar associações não descritas.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Referências

1. Zawiejka A, Wender-Ozegowska E, Brazert J, Sodowski K. Components of metabolic syndrome and their impact on fetal growth in women with gestational diabetes mellitus. *J Physiol Pharmacol.* 2008;59 Suppl4:5-18.
2. Dorez J, Almeida M, Vicente L, Paiva S. Relatório de Consenso sobre a Diabetes e Gravidez. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), Sociedade Portuguesa de Diabetologia (SPD), Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-fetal (SPOMMF), Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2011. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em: http://www.lusoneonologia.com/admin/ficheiros_projectos/201110300002-consensodiabetesgravidez.pdf.
3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
4. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Conduta da Diabetes Gestacional. Norma da Direção-Geral da Saúde N° 007/2011 de 31/01/2011. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em <https://www.dgs.pt/paginaRegisto.aspx?back=1&id=19921>.
5. Hillier T, Vesco K, Pedula K, Beil T, Whitlock E, Pettitt D. Screening for gestational diabetes mellitus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008;148:766-75.
6. Arshad R, Karim N, Hason JA. Effects of insulin on placental, fetal and maternal outcomes in gestational diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2014;30:240-4.

7. Hartling L, Dryden D, Guthrie M, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. 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.* 2013;159:123-9.
8. Al-Khalifah R, Al-Subaihin A, Al-Kharfi T, Al-Alaiyan S, Alfaleh KM. Neonatal short-term outcomes of gestational diabetes mellitus in Saudi mothers: a retrospective cohort study. *J Clin Neonatol.* 2012;1:29-33.
9. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012;12:23.
10. Direcção-Geral da Saúde. Direcção de Serviços de Cuidados de Saúde, Programa Nacional de prevenção e controlo da diabetes. Lisboa: DGS, 2008.
11. Carocha A, Rijo C, Amaral N, Aleixo F, Rocha T. Diabetes gestacional - rastreio pós-parto. *Acta Med Port.* 2012;25:165-8.
12. Massa AC, Rangel R, Cardoso M, Campos A. Diabetes gestacional e o impacto do actual rastreio. *Acta Med Port.* 2015;28:29-34.
13. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 2013;13:59.
14. Black MH, Sacks DA, Xiang AH, Lawrence JM. 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.
15. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risks associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod.* 2000;15:2433-7.
16. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25:391-403.
17. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:544.e1-544.e12.
18. Ovesen P, Jensen D, Damm P, Rasmussen S, Kesmodel U. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by gestational diabetes. A nation-wide study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;17:1-14.
19. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? *JAMA.* 1996;275:1165-70.
20. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;340:c1395.
21. Hughes R, Moore M, Gullam J, Mohamed K, Rowan J. An early pregnancy HbA1c $\geq 5.9\%$ (41 mmol/mol) is optimal for detecting diabetes and identifies women at increased risk of adverse pregnancy outcome. *Diabetes Care.* 2014;37:2953-9.
22. Byström M, Liu A, Quinton AE, Champion BL, Mann K, Peek M, et al. Gestational diabetes independently increases birth length and augments the effects of maternal BMI on birth weight: a retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2014; 2:112.
23. VanHaltren K, Malhotra A. Characteristics of infants at risk of hypoglycaemia secondary to being "infant of a diabetic mother". *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26:861-5.
24. Ruas L, Almeida MC. Registo Nacional da diabetes gestacional 2013. [Consultado 2015 Jun 26]. Disponível em: <http://spd.pt/images/gruposetudo/diabetesgestacional2013.pdf>
25. Abstracts of the ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists). 56th Annual Clinical Meeting. May 3-7, 2008. New Orleans, Louisiana, USA. *Obstet Gynecol.* 2008 ;111(4 Suppl):1S-113S.
26. Rodríguez S, Figueroa O. Gestational diabetes. Diagnosis in early stages of the pregnancy. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:199-204.
27. Lee AJ, Hiscock RJ, Wein P, Walker SP, Permezel M. Gestational diabetes mellitus: clinical predictors and long-term risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study using survival analysis. *Diabetes Care.* 2007;30:878-83.
28. Aberg AE, Jönsson EK, Eskilsson I, Landin-Olsson M, Frid AH. Predictive factors of developing diabetes mellitus in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81:11-6.
29. Pérez-Ferre N, Del Valle L, Torrejón MJ, Barca I, Calvo MI, Matía P, et al. Diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance development after gestational diabetes: A three-year, prospective, randomized, clinical-based, Mediterranean lifestyle interventional study with parallel groups. *Clin Nutr.* 2015;34:579-85.
30. Ayyappan S, Philips S, Kumar CK, Vaithiyanandane V, Sasikala C. Serum fructosamine a better indicator than glycated hemoglobin for monitoring gestational diabetes mellitus. *J Pharm Bioallied Sci.* 2015;7(Suppl 1):S32-4.